

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

CONSILIUM
MEDICUM

№1 | TOM. 26 | 2024
VOL.

Гинекология

журнал для практикующих врачей

Gynecology

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

25 лет

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. 2024 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

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

Сайт: omnidocor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Алина Антонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocor.ru

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Главный редактор издательства:
Борис Филимонов

Научный редактор:
Маргарита Капелович

Литературный
редактор-корректор:
Мария Манзюк

Дизайн и верстка:
Сергей Сиротин

Типография:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва,
Варшавское ш., д. 28А



The "Gynecology" is a peer reviewed Journal that since 1999 has served the interests of gynecologists, endocrinologists and all other professionals in gynecology and women's health by providing on bi-monthly basis clinical information and practical recommendations to various aspects in the field of women's health. The Journal is included in the Peer-reviewed Scientific Publications List in which the main scientific data of dissertations for the degree of candidate of science, for the degree of doctor of science should be published. In accordance with the order of the Ministry of Education and Science of Russia dated December 28, 2018. The Journal was included in the All-Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI RAS) database, the Ulrich's Periodicals Directory reference system, WorldCat, the Scientific Electronic Library (elibrary.ru), the CyberLeninka electronic library, and the Directory of Open Access Journals (DOAJ). The Journal is indexed in the following databases: Russian Science Citation Index (RSCI), Scopus.

Editor-in-Chief

Vera N. Prilepskaya,

M.D., Ph.D., Professor,
Kulakov National Medical Research Center
for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Moscow, Russia

Managing Editor

Andrey A. Kuzemin,

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

Editorial Board

Vladimir N. Serov, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of Russian Academy of Sciences,
President of Russian Society of Obstetricians
and Gynecologists, Moscow, Russia

Gennadiy T. Sukhikh, M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Galina A. Melnichenko, M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Scientific Center for Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Tatyana Yu. Pestrikova, M.D., Ph.D., Professor,
Far Eastern State Medical University,
Khabarovsk, Russia

Tatyana E. Belokrinitskaya, M.D., Ph.D., Professor,
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Johannes Bitzer, M.D., Ph.D., Professor,
Universitätsspital Basel, Department
of Obstetrics and Gynecology, Basel, Switzerland

David Serfaty, M.D., Ph.D., Professor,
Hospital Saint-Louis, Paris, France

Georgy Bartfai, M.D., Ph.D., Professor,
University of Szeged, Szeged, Hungary

Andrea Riccardo Genazzani, M.D., Ph.D., Professor,
Università di Pisa, Department of Clinical
and Experimental Medicine, Pisa, Italy

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Registration number: ПИ №ФЦ77-63961. 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. 2024.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Website: omnidocctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Alina Antonova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)
a.antonova@omnidocctor.ru

Subscription:
subscribe@omnidocctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocctor.ru

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

Science Editor:
Margarita Kapelovich

Literary editor-proofreader:
Mariia Manziuk

Design and layout:
Sergey Sirotnin

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



СОДЕРЖАНИЕ

ЮБИЛЕЙ

Журналу «Гинекология» 25 лет

ОБЗОРЫ

Контрацепция после родов: современные достижения и перспективы

В.Н. Прилепская, Е.Г. Назаренко

Современный взгляд на тактику ведения пациенток с гиперплазией эндометрия

А.С. Хачатрян, Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина, С.Н. Казанцев

Гонадотропины в программах вспомогательных репродуктивных технологий (литературный обзор)

С.Я. Острина, О.Ф. Серова, Е.Б. Рудакова, Е.А. Федорова

Особенности репродуктивной функции девочек и женщин с ревматоидным артритом

А.В. Казакова, Г.В. Санталова, П.В. Карташова, Г.Ю. Порецкова, И.Е. Дуфинец

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сексуальное здоровье женщин, использующих комбинированный оральные контрацептив, содержащий эстетрол и дроспиренон

М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Р.Е. Орехов, В.В. Ермаков

Характеристики экспрессии протеомных маркеров у женщин с «тонким» эндометрием и их значение для терапевтических эффектов использования препаратов эстрадиола

Н.В. Аганезова, С.С. Аганезов, К.Э. Гогичашвили

Клинико-anamnestические особенности пациенток с рецидивом глубокого эндометриоза

Д.Н. Сенина, С.А. Пашаева, Ю.А. Кулакова, В.Д. Чупрынин, А.В. Асатурова, Л.С. Ежова, Н.А. Буралкина

Клиническая эффективность комплексной антиоксидантной терапии при варикозе вен малого таза у женщин

Д.А. Ступин, Л.И. Колесникова, А.А. Семендяев, М.А. Даренская, Д.В. Тухиева, Е.С. Быстрова, К.В. Курьшова, А.И. Гус

Применение объемобразующего вещества на основе гиалуроновой кислоты при стрессовом недержании мочи у женщин

М.М. Жевлакова, Е.И. Русина, Е.В. Шелаева, М.И. Ярмолинская

Комбинированное лечение пациенток постменопаузального периода с пролапсом тазовых органов и генитоуринарным синдромом

Ю.Э. Доброхотова, И.А. Лапина, А.Г. Тянь, В.В. Таранов, Т.Г. Чирвон, Н.В. Глебов, О.В. Кайкова, А.А. Малахова, В.М. Гомзикова, Е.С. Махонина, М.А. Ольховская

Эмболизация маточной артерии в лечении миомы матки и сохранении репродуктивного здоровья у женщин 40 лет и старше

А.В. Соловьева, Л.А. Чегус, Е.Ю. Алейникова, С.И. Семенченко, О.И. Меньших, А.Э. Каспарова

Оценка эффективности нового метода хирургической коррекции сочетанного пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста

О.А. Данилина, В.Г. Волков

Полиморфные варианты гена *PPP1R21*, ассоциированного с уровнем белка, связывающего половые гормоны, и риск развития рака молочной железы различных стадий

К.Н. Пасенов, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносков

Приверженность эндокринотерапии тамоксифеном и удовлетворенность наблюдением женщин по поводу рака молочной железы у врача-гинеколога

Е.О. Голубенко, М.И. Савельева, В.В. Коренная

CONTENTS

ANNIVERSARY

25th Anniversary of the Gynecology Journal

REVIEWS

Contraception after childbirth: current achievements and prospects

Vera N. Prilepskaya, Elena G. Nazarenko

Current view of the management of patients with endometrial hyperplasia

Aznar S. Khachatryan, Yulia E. Dobrokhotova, Irina Iu. Il'ina, Sergey N. Kazantsev

Gonadotropins in assisted reproductive technology program

Sabina Ya. Ostrina, Olga F. Serova, Elena B. Rudakova, Elena A. Fedorova

Features of the reproductive function of girls and women with rheumatoid arthritis

Anna V. Kazakova, Galina V. Santalova, Polina V. Kartashova, Galina Yu. Poretskova, Irina E. Dufinets

ORIGINAL ARTICLES

Sexual health of women using combined oral contraceptive containing estetrol and drospirenone: A prospective observational study

Mekan R. Orazov, Viktor E. Radzinskiy, Marina B. Khamoshina, Roman E. Orekhov, Vasily V. Ermakov

Characteristics of expression of proteomic markers in women with "thin" endometrium and their importance for the therapeutic effects of the use of exogenous estradiol: A prospective cohort comparative study

Natalia V. Aganezova, Sergey S. Aganezov, Ksenia E. Gogichashvili

Clinical and history features of patients with recurrent deep endometriosis: A retrospective study

Darya N. Senina, Saadat A. Pashaeva, Yuliya A. Kulakova, Vladimir D. Chuprynin, Aleksandra V. Asaturova, Larisa S. Ezhova, Natalya A. Buralkina

Clinical efficacy of complex antioxidant therapy for pelvic varicose veins in women: A prospective non-randomized controlled study

Dmitry A. Stupin, Lyubov I. Kolesnikova, Andrey A. Semendyaev, Marina A. Darenkaya, Daria V. Tukhieva, Ekaterina S. Bystrova, Ksenia V. Kuryshova, Aleksandr I. Gus

The use of hyaluronic acid based bulking agent for stress urinary incontinence in women: A prospective controlled study

Maria M. Zhevlaкова, Elena I. Rusina, Elizaveta V. Shelaeva, Maria I. Yarmolinskaya

Combined treatment of postmenopausal patients with pelvic organ prolapse and genitourinary syndrome

Yulia E. Dobrokhotova, Irina A. Lapina, Anatoly G. Tyan, Vladislav V. Taranov, Tatiana G. Chirvon, Nikita V. Glebov, Olesya V. Kaykova, Anastasiya A. Malakhova, Valeriia M. Gomzikova, Ekaterina S. Mahonina, Mariya A. Olkhovskaya

Uterine artery embolization in the treatment of uterine fibroids and the preservation of reproductive health in women 40 years of age and older: A retrospective study

Alina V. Solovyeva, Larisa A. Chegus, Ekaterina Yu. Aleynikova, Sergey I. Semenchenko, Oksana I. Mentshikh, Anzhelika E. Kasparova

Evaluation of the effectiveness of a new surgical correction method for combined pelvic organ prolapse in women of reproductive age: A prospective non-randomized study

Olga A. Danilina, Valeryi G. Volkov

Polymorphic variants of the *PPP1R21* gene associated with the level of sex hormone-binding globulin and the risk of various stages of breast cancer

Konstantin N. Pasenov, Irina V. Ponomarenko, Mikhail I. Churnosov

Adherence to endocrine therapy with tamoxifen and satisfaction with follow-up of women with breast cancer by a gynecologist: A survey study

Ekaterina O. Golubenko, Marina I. Savelyeva, Vera V. Korennaya

Журналу «Гинекология» 25 лет!



Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

2024 год – юбилейный для хорошо вам знакомого журнала «Гинекология». Первый номер вышел в 1999 году, отмеченном активными политическими и экономическими процессами в нашей стране. Журналу повезло с самого начала. С момента основания главным редактором «Гинекологии» стал видный ученый и высококвалифицированный опытный врач – акушер-гинеколог широкого профиля профессор Вера Николаевна Прилепская.

На протяжении 25 лет теперь уже заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, кавалер четырех государственных наград В.Н. Прилепская – наш главный редактор. В первых публикациях журнала отражались проблемы главным образом амбулаторной акушерско-гинекологической помощи. Вскоре тематика журнала стала расширяться, он стал многопрофильным, освещающим проблемы акушерства и гинекологии с обсуждением всех тем этого весьма сложного направления медицины. В публикациях на протяжении четверти века наглядно представлен прогресс акушерства и гинекологии как в научном, так и практическом аспектах. Позиция в Q3 базы данных Scopus, а также отзывы о журнале, получаемые редакционной коллегией, свидетельствуют о том, что он отвечает всем современным требованиям и очень ценится научными сотрудниками и практикующими врачами.

Редакция журнала «Гинекология» выражает признательность за многолетнее плодотворное сотрудничество своим читателям, авторам опубликованных в журнале статей, своему главному редактору, членам редакционной коллегии и рецензентам.

Редакция журнала «Гинекология»

25

лет

Контрацепция после родов: современные достижения и перспективы

В.Н. Прилепская✉, Е.Г. Назаренко

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

Аннотация

В статье представлены современные методы контрацепции после родов, в том числе с характеристиками особенностей их влияния на состояние матери и ребенка, основные преимущества и недостатки. С этих позиций особое внимание уделено барьерным методам контрацепции – спермицидам согласно «Критериям приемлемости» Всемирной организации здравоохранения (2015 г.) и «Национальным критериям приемлемости» (2023 г.), их особенностям и перспективам применения.

Ключевые слова: послеродовая контрацепция, кормящие женщины, барьерные методы контрацепции, спермициды

Для цитирования: Прилепская В.Н., Назаренко Е.Г. Контрацепция после родов: современные достижения и перспективы. Гинекология. 2024;26(1):5–10. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202605

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Contraception after childbirth: current achievements and prospects: A review

Vera N. Prilepskaya✉, Elena G. Nazarenko

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

Abstract

The article presents modern methods of contraception after childbirth, including their impact on the mother and child, the main advantages and disadvantages. Special attention is paid to barrier methods of contraception, spermicides, and their advantages according to the "Acceptance Criteria" of the World Health Organization (2015) and the "National Acceptance Criteria" (2023), their features and prospects for use.

Keywords: postpartum contraception, lactating women, barrier methods of contraception, spermicides

For citation: Prilepskaya VN, Nazarenko EG. Contraception after childbirth: current achievements and prospects: A review. Gynecology. 2024;26(1):5–10.

DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202605

Введение

Проблемы здоровья женщины в послеродовом периоде, а следовательно, и проблема контрацепции являются не только медицинскими, но и социальными. В связи с появлением ребенка женщина испытывает колоссальные эмоциональные, психологические, физические нагрузки. Несмотря на это, большинство женщин и после родов сексуально активны и примерно 2/3 из них возобновляют половую жизнь уже в течение 1-го месяца после родов, а к 4–6-му месяцу – уже приблизительно 98% [1]. Хотя подавляющее большинство женщин не планируют беременность в ближайший год после родов, однако 20–40% из них не предохраняются от нежелательной беременности, считая ее маловероятной [2].

Вместе с тем известно, что восстановление менструальной функции возможно у 80% не кормящих и 20% кормящих женщин уже к 3-му месяцу после родов, так как овуляторные циклы уже восстанавливаются у большинства из них (60%). Это может привести к наступлению нежелательной бере-

менности, аборту с вытекающими последствиями. Следует отметить, что функция репродуктивной системы восстанавливается, как правило, к 4–6-й неделе после родов, но полное восстановление функций всего организма происходит не ранее чем через 1,5–2 года [3]. В работах ряда исследователей установлено, что интервал между родами и последующей беременностью более 2 лет приводит к снижению материнской смертности при последующих родах на 32%, младенческой – на 10% [4]. Раннее наступление беременности сопровождается существенным увеличением рисков гестационных осложнений, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода [5]. В связи с этим женщины после родов составляют группу высокого риска по незапланированной беременности, ее прерыванию и, следовательно, нуждаются в эффективной и приемлемой контрацепции, безопасной как для матери, так и ребенка. Таким образом, надежная контрацепция уже в первые месяцы после родов – значимый фактор

Информация об авторах / Information about the authors

✉ 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: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

Назаренко Елена Григорьевна – канд. мед. наук, врач научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: elennazar@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8917-7763

✉ 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

Elena G. Nazarenko – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: elennazar@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8917-7763

сохранения репродуктивного и психологического здоровья женщины и семьи в целом.

Выбор метода контрацепции

Следует особо подчеркнуть, что на выбор метода контрацепции влияет вид вскармливания ребенка.

Грудное вскармливание в течение первых 6 мес жизни обеспечивает множество долго- и краткосрочных преимуществ перед искусственным кормлением для сохранения здоровья новорожденного. По данным Федеральной службы государственной статистики, число детей в России, находящихся на грудном вскармливании в возрасте от 3 до 6 мес, в 2020 г. составило всего 44% [6], тогда как в европейских странах этот показатель выше. Так, во Франции он достигает 60%.

Кормящие женщины наиболее уязвимы в отношении наступления незапланированной беременности, они часто используют малоэффективный метод лактационной аменореи [7]. В случае грудного вскармливания, начатого сразу после родов, при соблюдении рекомендаций врача эффективность метода достигает 98%. В то же время примерно у 5% женщин даже при исключительно грудном вскармливании овуляция может произойти уже через 6 нед после родов. Является доказанным, что при нерегулярном кормлении, раннем введении прикорма, характерном для развитых стран, и спустя 6 мес после родов эффективность метода значительно снижается [8, 10]. Именно поэтому, если женщина не планирует беременность, то необходимо начать использовать контрацепцию не позднее чем через 6 нед после родов. Женщины, не кормящие грудью, могут использовать любой метод контрацепции, рекомендованный врачом [9]. Женщины, кормящие грудью, могут использовать те методы, которые не оказывают негативного влияния на лактацию и здоровье ребенка.

В соответствии с «Международными критериями приемлемости использования методов контрацепции» (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ, 2015 г.), а также «Национальными критериями приемлемости» (2023 г.) в послеродовом периоде могут применяться проверенные клинической практикой методы контрацепции, в частности барьерные методы, внутриматочная контрацепция, гормональная контрацепция (прогестагены и обратимая контрацепция длительного действия, включающая имплантаты, внутриматочные средства с левоноргестрелом – ЛНГ-ВМС), а также хирургическая стерилизация [10, 11].

Хирургическая стерилизация относится к необратимым методам контрацепции и до последнего времени была непопулярна в нашей стране, в отличие от стран зарубежья, однако данные за 2023 г. свидетельствуют о росте ее востребованности в России на 22%. В других странах, например в США, метод был и остается популярен и нередко является выбором почти каждой второй женщины после родов. Как правило, ее предпочитают супруги старше 40 лет, имеющие 3 и более детей [12].

К одним из давно используемых методов послеродовой контрацепции относятся хорошо изученные и давно применяемые **медьсодержащие внутриматочные средства (Cu-ВМС)**. Наиболее приемлемым является введение Cu-ВМС в сроке от 48 ч до 4 нед после родов. Преимущества метода – возможность введения Cu-ВМС сразу после родов, в том числе и после кесарева сечения, их высокая эффективность, обратимость, отсутствие системного влияния на организм женщины и лактацию, а также возможность длительного применения [10]. К значимым недостаткам метода относятся риск экспульсий, возможность перфорации матки или смещение спирали, а также обильные менструации. Длительные обильные кровянистые выделения могут являться показанием к досрочному извлечению Cu-ВМС [11].

Популярная, особенно в Европе, **гормональная контрацепция** в соответствии с «Национальными критериями приемлемости» (2023 г.) [10] рекомендована для использования препаратов, содержащих исключительно гестагены, ввиду отсутствия риска тромбоэмболических осложнений и негативного влияния на лактацию [13], в частности на качество и количество грудного молока [14].

В клинической практике наиболее часто используются следующие гестагенсодержащие препараты: Лактинет, Чарозетта, ЛНГ-ВМС Мирена и Кайлина, а также Импланон.

Наибольшее число публикаций посвящено применению препарата Лактинет, содержащего 0,075 мг дезогестрела, эффективность и безопасность которого доказаны для женщин после родов. Однако использовать его возможно только через 6 нед после родов. Систематический обзор ВОЗ показал, что дезогестрелсодержащие контрацептивы не влияют на лактацию [15]. Некоторые исследования указывают на то, что контрацептивы, содержащие только прогестин, кроме того, могут обеспечить защиту от потери кальция и снижения минеральной плотности костной ткани во время лактации. Оценка роста, физического и психомоторного развития новорожденных не выявила каких-либо изменений состояния здоровья детей на фоне их приема [16].

Применительно к внутриматочной контрацепции следует особо отметить, что ЛНГ-ВМС (Кайлина) – гормональная спираль последнего поколения – является более приемлемой по сравнению с другими спиралями в связи с малым числом осложнений и побочных реакций. Кроме того, доказано, что она не влияет на грудное вскармливание и может использоваться долгосрочно, а при необходимости может быть удалена в амбулаторных условиях. Имеются данные, указывающие на то, что левоноргестрел не оказывает негативного влияния на состав и количество молока, рост и развитие ребенка. Метаанализ показал, что риск экспульсии у кормящих матерей не повышался. Большое ретроспективное исследование выявило снижение риска экспульсии ЛНГ-ВМС на 29% у кормящих женщин. Частота неэффективности метода составила примерно 0,2% через год, и, кроме того, спираль не оказывает влияния на фертильность в будущем [17]. ВОЗ рекомендует вводить внутриматочные противозачаточные средства, содержащие только прогестин, ЛНГ-ВМС до 48 ч после родов и через 4 нед после родов.

В послеродовый период может использоваться чисто гестагенный препарат Импланон, представляющий собой биологически активный метаболит дезогестрела – этоноргестрел. По данным клинических исследований показано, что препарат не влияет на лактацию или на качество грудного молока (на концентрации белка, лактозы или жира). Однако его небольшое количество проникает в грудное молоко. В течение периода грудного вскармливания концентрация этоноргестрела в молоке постепенно снижается. Достоверных различий в росте и развитии детей при использовании Импланона, ЛНГ-ВМС и Cu-ВМС не найдено [18]. Основываясь на имеющихся данных, можно утверждать, что применение Импланона во время грудного вскармливания возможно, но только под наблюдением врача за развитием грудного ребенка [19]. Импланон следует начать использовать после 4-й недели после родов [20].

Перспективными, безопасными и эффективными при правильном применении и приемлемыми в послеродовый период как у кормящих, так и у не кормящих женщин являются **барьерные методы контрацепции**. В отличие от перечисленных методов женщина может начать применять их сразу после родов, а число противопоказаний для их использования минимально. Особенно привлекательным яв-

Таблица 1. Сопоставление ограничений к применению КОК и спермицидов [10, 11]
Table 1. Comparison of restrictions on the use of COCs and spermicides [10, 11]

Рекомендации ВОЗ (2015) и Критерии приемлемости методов контрацепции для женщин (2023) <i>Спермициды не имеют ограничений к применению</i>		
Состояние	Критерий приемлемости метода контрацепции	
	КОК	спермицид (нет ограничений)
Курение в возрасте старше 35 лет (<15 сигарет в день / >15 сигарет в день)	3/4	1
Множественные факторы риска артериальных сердечно-сосудистых заболеваний (старший возраст, курение, диабет, гипертензия и установленная дислипидемия)	3/4	1
Систолическое АД 140–159 мм рт. ст. или диастолическое АД 90–99 мм рт. ст.	3	1
Систолическое АД 160 мм рт. ст. или диастолическое АД 100 мм рт. ст.	4	1
Мигрень у женщин старше 35 лет	3	1
Заболевания желчного пузыря с симптоматикой и соответствующей терапией	3	1
Вирусный гепатит (острый или хронический)	3/4	1

Примечание. 1 – нет ограничений по использованию метода контрацепции; 3 – риски преобладают над преимуществом использования метода; 4 – метод контрацепции представляет собой неприемлемый риск для здоровья; АД – артериальное давление.

ляется то, что, по результатам исследований и клинической практики, имеется малое число ограничений для применения. К барьерным методам относятся спермициды, презервативы, цервикальные колпачки, диафрагмы [21].

Контрацептивный эффект мужских и женских презервативов обеспечивается за счет создания механического барьера, препятствующего попаданию сперматозоидов во влагалище. Кроме этого, их использование препятствует инфицированию половых путей. Эффективность презервативов при типичном применении составляет приблизительно 15 случаев беременности на 100 женщин в год, при систематическом и правильном применении – 2 случая на 100 женщин в год. К положительным моментам относится восстановление фертильности сразу после отмены.

Цервикальные колпачки и диафрагмы в послеродовый период практически неприемлемы ввиду малой эффективности и особенностей применения.

Помимо перечисленных средств одним из современных методов контрацепции ввиду их определенных особенностей являются **спермициды** (табл. 1).

Спермициды представляют собой негормональные химические вещества местного действия, представленные в виде

кремов, суппозиториев, капсул, таблеток. Следует отметить, что ранее из спермицидов использовали преимущественно моноксинол-9. Вместе с тем установлено, что почти половина моноксинола-9 через слизистую оболочку влагалища попадает в кровь и молоко [22], вследствие чего его не рекомендуется использовать кормящим женщинам. Установлено также, что моноксинол-9 повышает риск заражения ВИЧ в результате разрушительного действия этого препарата на клетки слизистой оболочки влагалища [23]. Результаты исследований показали, что моноксинол-9 обладает меньшей эффективностью по сравнению с бензалкония хлоридом (БХ) [24].

В настоящее время БХ относится к хорошо изученным методам барьерной контрацепции. Благодаря нескольким механизмам действия он обладает мощным спермицидным эффектом: обеспечивает практически мгновенную неподвижность сперматозоидов, блокируя ферментативные реакции, необходимые для клетки (ацетат-эстеразы) и гликолиза (α-глюкозидаза). Полное обездвиживание сперматозоидов достигается при концентрации БХ от 0,007%. Этот эффект усиливается благодаря невозможности проникновения сперматозоида в клетку, связанной с частичной денатурацией акрозина. Изменения, вызвавшие повреждение сперматозоидов, являются необратимыми уже с первых секунд действия соединения, что обеспечивает его высокую эффективность. Спермицидный эффект БХ дополняется также влиянием на состав цервикальной слизи [25]. Кроме того, благодаря поверхностно-активным свойствам препарата улучшается процесс распределения его по слизистой оболочке влагалища [26].

Одно из последних международных многоцентровых исследований проведено в России и во Франции (главные исследователи – Д. Серфати и В.Н. Прилепская, 2019 г.), в нем обследованы женщины (n=151) в возрасте 40 лет и старше, использовавшие препарат Фарматекс, содержащий БХ, в течение года. Беременность не наступила ни в одном случае [27], что доказало его высокую контрацептивную эффективность (табл. 2). Положительным свойством крема Фарматекс явился дополнительный лубрикантный эффект, который проявляется в увлажнении слизистой влагалища [28].

Согласно данным метаанализа, основанного на 15 клинических исследованиях, проведенных в различных европейских странах при применении БХ [23], индекс Перля в идеальных условиях составил 1,2, а в реальных условиях – 2,42, что свидетельствует о высокой эффективности спермицида [29].

Обновленные результаты в Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction в 2023 г. проспективного многоцентрового исследования эффективности, безопасности и переносимости спермицидного крема Фарматекс, содержащего БХ, у женщин в возрасте 40 лет и старше свидетельствует о дополнительных эффектах препарата. В частности, высокую удовлетворенность применением крема Фарматекс отметили

Таблица 2. Результаты международного многоцентрового исследования индекса Перля для БХ у женщин старше 40 лет [27]
Table 2. Results of an international multicenter study of the Pearl index for benzalkonium chloride (BC) in women over 40 years of age [27]

Показатель	Общая выборка женщин (n=151), абс.			Женщины, завершившие исследование в соответствии с протоколом (n=151), абс.			
	40–44 года	≥45 лет	всего	40–44 года	≥45 лет	всего	
	n=51	n=100		n=46	n=96		
При типичном применении до 12 мес	Число нежелательных беременностей	0	0	0	0	0	
	Суммарное последующее наблюдение (женщины-месяцев)	379,7	668,85	1048,55	366,88	654,16	1021,04
	Индекс Перля	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

99,3% женщин, дополнительный лубрикантный эффект – 96,1% пациенток, удобство применения – 98,6%, простоту использования – 95% женщин [27].

Хорошая переносимость БХ связана с тем, что препарат, воздействуя в основном на слизистую влагалища, не попадает в системный кровоток, действует непосредственно на сперматозоиды [26]. Результаты вагинальной биопсии, выполненной после 24-часового применения тампонов с БХ, не показали каких-либо гистологических изменений. Согласно данным исследований БХ практически не влияет на микрофлору влагалища [30] и обладает антисептическим действием (рис. 1) [31, 32]. Так, в исследованиях *in vitro* препарат был активен в отношении *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia* spp., *Trichomonas vaginalis*, *Herpes simplex* тип 2, *Staphylococcus aureus*.

Интересные данные о причинах предпочтения женщинами барьерных методов контрацепции отражены в исследовании М. Леврие [33], основанном на опросе 350 женщин, которые использовали Фарматекс в течение от 3 до 36 мес. В нем подчеркивается, что более 1/2 женщин отказались от приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в пользу барьерных методов из-за побочных эффектов КОК: головной боли, прибавки массы тела, повышения артериального давления, аменореи, метrorрагии, нервозности, снижения либидо, мастопатии. Еще 65 женщин отказались от использования внутриматочных спиралей вследствие увеличения менструальных выделений, дисменореи, метrorрагии. Остальные пациентки решили поменять метод контрацепции по разным причинам, таким как перименопаузальный период, послеродовой период, аборт, нарушения обменных процессов. Переносимость препарата была хорошей. Данные цитологического исследования шейки матки и влагалища показали отсутствие влияния на индекс созревания всех слоев слизистой оболочки.

При появлении побочных эффектов в виде раздражения, жжения иногда следует выбрать другую форму этого же препарата, поскольку каждая форма препарата имеет особенность: крем обладает дополнительным лубрикантным эффектом и приятным ароматом лаванды, свечи – просты в использовании для классического применения, дополнительным преимуществом капсул является простота использования, вагинальных таблеток – компактность упаковки. Общее правило для применения всех форм препарата: перед каждым половым контактом во влагалище вводится 1 доза препарата (1 капсула, 1 свеча, 1 таблетка, 1 доза крема).

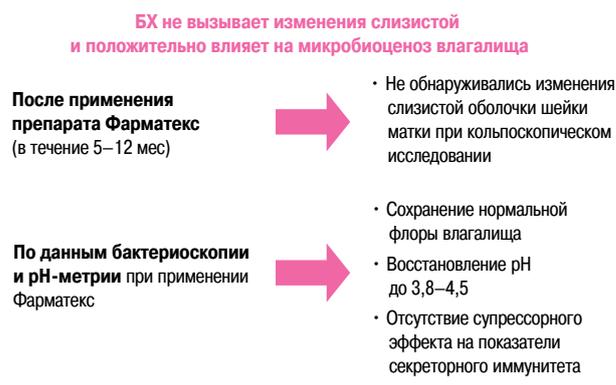
Фарматекс не влияет на менструальный цикл, либидо и фертильность, не всасывается в системный кровоток, а следовательно, не выделяется с грудным молоком. Контрацептивный эффект наступает через несколько минут после введения и продлжается от 1 до 10 ч в зависимости от формы выпуска препарата, он высокоэффективен.

К противопоказаниям для применения препарата относятся: вагинит, изъязвление слизистой оболочки шейки матки и влагалища, повышенная чувствительность к компонентам препарата. Не рекомендуется одновременное использование спермицида с лекарственными препаратами, применяемыми вагинально, так как любое лекарственное средство, введенное во влагалище, может инактивировать местное спермицидное действие Фарматекса. Не рекомендуется делать спринцевания влагалища до и после полового контакта, потому что мыло разрушает действующее вещество.

Следует подчеркнуть, что эффективность любого метода, в частности спермицидов, зависит от грамотного консультирования врачом, рекомендуемым препарат, а также правильного его использования (введения перед каждым половым актом глубоко во влагалище в лежачем положении, соблюдения инструкции, исключения использования мыла

Рис. 1. Влияние БХ на микробиоценоз влагалища [31, 32].

Fig. 1. Effects of BC on vaginal microbiocenosis.



за 2 ч до и после полового акта, применения влагалищного орошения через 2 ч после полового акта) [34].

Заключение

Таким образом, среди различных методов контрацепции, разрешенных для применения при грудном вскармливании, спермициды обладают определенными преимуществами ввиду того, что у них нет ограничений к применению, о чем свидетельствуют данные исследований и согласно Критериям приемлемости ВОЗ (2015 г.) и Национальным критериям приемлемости (2023 г.). Вследствие этого их можно отнести к эффективным и приемлемым методам контрацепции после родов, в том числе для кормящих женщин. Действующее вещество препарата Фарматекс – бензалкония хлорид – не проникает в кровоток, а следовательно, и в молоко. Эффективность, доступность для любых социальных групп, простота применения, отсутствие негативного влияния на организм женщины и ребенка наряду с удобством применения, определяют перспективность более широкого использования в клинической практике спермицидов и в частности препарата Фарматекс.

Вместе с тем необходимы дальнейшее изучение эффективности и приемлемости всех современных методов контрацепции у женщин различного возраста с различными патологическими состояниями, обучение врачей и пациентов правильному их использованию.

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. Михайлова О.И., Вересова А.А. Особенности послеродовой контрацепции в современных условиях. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и Гинекология*. 2013;2:26-30 [Mikhailova OI, Veresova AA. Osobennosti poslerodovoi kontratseptsii v sovremennykh usloviakh. *Effektivnaia farmakoterapiia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2013;2:26-30 (in Russian)].
2. Бахарева И.В. Контрацепция после родов: оптимальный выбор. *Российский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2020;3(1):31-8 [Bakhareva IV. Postpartum contraception: optimal choice. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(1):31-8 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2020-3-1-31-38
3. Gilliam ML, Derman RJ. Barrier methods of contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2000;27(4):841-58. DOI:10.1016/s0889-8545(05)70174-1
4. DaVanzo J, Hale L, Razzaque A, Rahman M. Effects of interpregnancy interval and outcome of the preceding pregnancy on pregnancy outcomes in Matlab, Bangladesh. *BJOG*. 2007;114(9):1079-87. DOI:10.1111/j.1471-0528.2007.01338.x
5. Ross JA, Winfrey WL. Contraceptive use, intention to use and unmet needs during the extended postpartum period. *Int Fam Plan Perspect*. 2001;27:20-7. DOI:10.2307/2673801
6. Ладодо О.Б., Жданова С.И., Зубков В.В., и др. Грудное вскармливание в России: проблемы и перспективы. *Общественное здоровье*. 2023;3(1):18-32 [Ladodo OB, Zhdanova SI, Zubkov VV, et al. Breastfeeding in Russia: Problems and prospects. *Public Health*. 2023;3(1):18-32 (in Russian)]. DOI:10.21045/2782-1676-2023-3-1-18-32
7. Labbok MH, Hight-Laukaran V, Peterson AE, et al. Multicenter study of the lactational amenorrhea method (LAM): I. Efficacy, duration, and implications for clinical application. *Contraception*. 1997;55(6):327-36. DOI:10.1016/s0010-7824(97)00040-1
8. Hughes H. Postpartum contraception. *J Fam Health Care*. 2009;19(1):9-12. PMID:19370860
9. Caruso S, Rapisarda AMC, Minona P. Sexual activity and contraceptive use during social distancing and self-isolation in the COVID-19 pandemic. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(6):445-8. DOI:10.1080/13625187.2020.1830965
10. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. М. 2023 [Natsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratseptsii. Moscow. 2023 (in Russian)].
11. Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ. Пер. с англ. Европейского регионального бюро ВОЗ. 5-изд. Женева. 2015 [Meditsinskie kriterii priemlemosti ispol'zovaniia metodov kontratseptsii VOZ. Per. s angl. Evropeiskogo regional'nogo biuro VOZ. 5-izd. Geneva. 2015 (in Russian)].
12. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR) and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP); Knowledge for Health Project. Family Planning: A Global Handbook for Providers (2018 update). Baltimore, Geneva: CCP and WHO, 2018.
13. Kunwar S, Faridi MM, Singh S, et al. Pattern and determinants of breast feeding and contraceptive practices among mothers within six months postpartum. *Biosci Trends*. 2010;4(4):186-9. PMID:20811138
14. Доброхотова Ю.Э., Мандрыкина Ж.А. Послеродовая контрацепция. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(4):99-103 [Dobrokhotova IuE, Mandrykina ZhA. Postpartum birth control. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012;12(4):99-103 (in Russian)].
15. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Применение гормональных контрацептивов без эстрогенов в гинекологической практике. *Гинекология*. 2007;7(4):8-10 [Tikhomirov AL, Oleinik ChG. Primenenie gormonal'nykh kontratseptivov bez estrogenov v ginekologicheskoi praktike. *Gynecology*. 2007;7(4):8-10 (in Russian)].
16. Alfaiate MI, António Santos R, Silva AF, et al. Comparative in vitro study on the local tolerance and efficacy of benzalkonium chloride, myristalkonium chloride and nonoxynol-9 as active principles in vaginal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021;26(4):334-42. DOI:10.1080/13625187.2021.1900563
17. American College of Obstetrics and Gynecology. Committee Opinion No. 670: Immediate Postpartum Long-Acting Reversible Contraception. *Obstet Gynecol*. 2016;128(2):e32-7. DOI:10.1097/AOG.0000000000001587
18. Lopez LM, Grey TW, Stuebe AM, et al. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD003988. DOI:10.1002/14651858.CD003988.pub2
19. Brito MB, Ferriani RA, Quintana SM, et al. Safety of the etonogestrel-releasing implant during the immediate postpartum period: a pilot study. *Contraception*. 2009;80(6):519-26. DOI:10.1016/j.contraception.2009.05.124
20. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. М.: МЕДпресс-информ, 2017 [Prilepskaia VN. Rukovodstvo po kontratseptsii. Moscow: MEDpress-inform, 2017 (in Russian)].
21. Roth MY, Amory JK. Beyond the condom: Frontiers in male contraception. *Semin Reprod Med*. 2016;34(3):183-90. DOI:10.1055/s-0036-1571435
22. Forbes A, Heise L. What's up with nonoxynol-9. *Reprod Health Matters*. 2000;8(16):156-9. DOI:10.1016/s0968-8080(00)90199-x
23. Marmor D. Local spermicidal contraception. *Gynecol Obstet Fertil*. 2001;29(10):705-13. DOI:10.1016/s1297-9589(01)00213-2
24. Erny R, Porte H. Efficacy of spermicides. *Contracept Fertil Sex (Paris)*. 1991;19(4):289-91. PMID:12343221
25. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83(5):397-404. DOI:10.1016/j.contraception.2011.01.021
26. Serfaty D. Contraception in breastfeeding women: Place for spermicides. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015;44(1):18-27. DOI:10.1016/j.jgyn.2014.07.001
27. Serfaty D, Prilepskaya V, Graesslin O, et al. Efficacy, safety and acceptability of a benzalkonium chloride spermicide cream in women aged 40 years and over needing contraception: A prospective multicenter study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2023;52(7):102616. DOI:10.1016/j.jogoh.2023.102616
28. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назаренко Е.Г., Городнова Е.А. Ренессанс барьерной контрацепции (по результатам международного клинического исследования). *Гинекология*. 2021;23(5):380-5 [Prilepskaya VN, Mezhevitinova EA, Nazarenko EG, Gorodnova EA. The renaissance of barrier contraception (based on the data from an international clinical trial). *Gynecology*. 2021;23(5):380-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.5.201151
29. Grimes DA, Lopez LM, Raymond EG, et al. Spermicide used alone for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD005218. DOI:10.1002/14651858.CD005218.pub4
30. Baptista M, Ramalho-Santos J. Spermicides, microbicides and antiviral agents: Recent advances in the development of novel multifunctional compounds. *Mini Rev Med Chem*. 2009;9(13):1556-67. DOI:10.2174/138955709790361548
31. Яглов В.В. Применение спермицидов – эффективный метод профилактики абортов и инфекций, передающихся половым путем. *Фарматека*. 2005;15:8-12 [Iaglov VV. Primenenie spermitsidov – effektivnyi metod profilaktiki abortov i infektzii, peredaiushchikhsia polovym putem. *Farmateka*. 2005;15:8-12 (in Russian)].
32. Серов В.Н. Местная (барьерная) контрацепция спермицидами в системе профилактики абортов. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 2001;2:62-5 [Serov VN. Mestnaia (bar'ernaia) kontratseptsiiia spermitsidami v sisteme profilaktiki abortov. *Vestnik Rossiiskoi Assotsiatsii Akusherov-Ginekologov*. 2001;2:62-5 (in Russian)].
33. Леврие М. Применение влагалищных таблеток хлористого бензалкония в целях контрацепции. *Гинекология*. 1980;31(6):633-8 [Levrie M. Primenenie vlagalishchnykh tabletok khloristogo benzalkoniia v tseliakh kontratseptsii. *Gynecology*. 1980;31(6):633-8 (in Russian)].
34. Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Некрасова М.Е. Послеродовая контрацепция: эффективность и безопасность. *Гинекология*. 2018;20(2):5-8 [Nazarova NM, Prilepskaya VN, Nekrasova ME. Postpartum contraception: Efficacy and safety. *Gynecology*. 2018;20(2):5-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_2018.2.5-8

Статья поступила в редакцию /

The article received:

28.12.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

28.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

Современный взгляд на тактику ведения пациенток с гиперплазией эндометрия

А.С. Хачатрян^{✉1}, Ю.Э. Доброхотова², И.Ю. Ильина², С.Н. Казанцев²

¹Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Армения;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) представлена спектром морфологических изменений эндометрия и характеризуется пролиферацией желез и увеличением железисто-стромального соотношения. Актуальность изучения данного заболевания объясняется высокой частотой встречаемости (10–55%). Клиническая значимость ГЭ заключается в риске развития эндометриоидного рака. Одной из ведущих причин развития ГЭ является абсолютная или относительная гиперэстрогения, недостаточность прогестерона, не устраняющая пролиферативное действие эстрогенов. В группу риска по развитию ГЭ можно отнести женщин с ранним менархе, поздней менопаузой, бесплодием, ановуляцией, синдромом поликистозных яичников, а также пациенток на монотерапии эстрогенами, приеме тамоксифена, при наличии ожирения, сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, синдрома Линча, эстрогенпродуцирующих опухолей яичников. Большинство ведущих специалистов считают, что терапия должна включать хирургические методы лечения с последующей медикаментозной терапией, которая будет направлена на устранение факторов риска с целью уменьшения вероятности рецидивирования ГЭ. Несмотря на многочисленные результаты исследований, указывающие на преимущества того или иного метода лечения, и, как следствие, присутствие этих методов в клинических рекомендациях, продолжается обсуждение возможных беневитов от применения альтернативных методов лечения. Данный вопрос требует дальнейшего изучения и подбора оптимальных схем лечения пациенток с ГЭ.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, гистероскопия, аномальное маточное кровотечение, бесплодие, гормональное лечение, рецидив гиперплазии эндометрия, рак эндометрия

Для цитирования: Хачатрян А.С., Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Казанцев С.Н. Современный взгляд на тактику ведения пациенток с гиперплазией эндометрия. Гинекология. 2024;26(1):11–15. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202654

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Current view of the management of patients with endometrial hyperplasia: A review

Aznar S. Khachatryan^{✉1}, Yulia E. Dobrokhotova², Irina Iu. Il'ina², Sergey N. Kazantsev²

¹Mkhitar Heratsi Yerevan State University, Yerevan, Armenia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Endometrial hyperplasia (EH) is a spectrum of morphological changes in the endometrium characterized by the proliferation of glands and an increase in the gland-stromal ratio. The relevance of this disease is due to its high prevalence (10–55%). The clinical significance of EH is related to the increased risk of endometrioid cancer. One of the leading causes of EH is absolute or relative hyperestrogenism and progesterone deficiency that does not eliminate the proliferative effect of estrogens. The risk group for EH includes women with early menarche, late menopause, infertility, anovulation, polycystic ovary syndrome, obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, Lynch syndrome, estrogen-producing ovarian tumors, as well as those receiving estrogen monotherapy or tamoxifen. Most leading experts believe that therapy should include surgery followed by drug therapy aimed at eliminating risk factors to reduce the risk of EH recurrence. Despite numerous research findings demonstrating the benefits of a particular treatment modality and the consequent presence of these modalities in clinical guidelines, the potential benefits of alternative therapies are still being discussed. This issue requires further study and the selection of optimal treatment regimens for patients with EH.

Keywords: endometrial hyperplasia, hysteroscopy, abnormal uterine bleeding, infertility, hormonal treatment, recurrence of endometrial hyperplasia, endometrial cancer

For citation: Khachatryan AS, Dobrokhotova YuE, Il'ina Iu, Kazantsev SN. Current view of the management of patients with endometrial hyperplasia: A review. Gynecology. 2024;26(1):11–15. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202654

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Хачатрян Азнар Сааконна** – канд. мед. наук, преподаватель каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та №1 ЕГМУ им. Мхитара Гераци. E-mail: aznardoc@yahoo.com; ORCID: 0009-0000-2767-8995

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Ильина Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: iliyina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8155-8775

Казанцев Сергей Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-4997-7782

[✉]**Aznar S. Khachatryan** – Cand. Sci. (Med.), Mkhitar Heratsi Yerevan State University. E-mail: aznardoc@yahoo.com; ORCID: 0009-0000-2767-8995

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Irina Iu. Il'ina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: iliyina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8155-8775

Sergey N. Kazantsev – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-4997-7782

Введение

В структуре гинекологических заболеваний главное место занимает патология эндо- и миометрия. Одним из таких заболеваний является гиперплазия эндометрия (ГЭ), которая представлена спектром морфологических изменений эндометрия и характеризуется пролиферацией желез и увеличением железисто-стромального соотношения [1].

Актуальность данного заболевания объясняется высокой частотой встречаемости и колеблется от 10 до 55%. Особенно неблагоприятным периодом в отношении возможного развития рецидива заболевания и малигнизации процесса является перименопаузальный возраст [2]. Иными словами, клиническая значимость ГЭ заключается в риске развития эндометриоидного рака [3].

Причины развития ГЭ

Одной из ведущих причин развития ГЭ является абсолютная или относительная гиперэстрогения, недостаточность прогестерона, не нивелирующая пролиферативное действие эстрогенов. Таким образом, ГЭ формируется на фоне дефицита прогестерона и может приводить к развитию ановуляторного бесплодия [4, 5]. Кроме того, при ГЭ отмечается снижение активности апоптоза, что подтверждается нарушением соотношения системы генов *Bcl-2*, подавляющей апоптоз, и проапоптогической системы генов *Fas/FasL* [6]. ГЭ может возникать на фоне мутаций гена супрессора опухолей *PTEN* (phosphatase/tensin homolog) [7].

Кроме того, имеется мнение, что ГЭ может развиваться у женщин, работающих в условиях воздействия промышленных токсических веществ, которые приводят к хроническому воспалению, развитию оксидативного стресса и в конечном итоге – к развитию патологии эндометрия [8].

Известно, что женщины с избыточной массой тела, ожирением, имеющие длительные ановуляторные менструальные циклы, подвержены риску развития ГЭ в связи с увеличением конверсии андрогенов в эстрогены в жировой ткани [4, 5].

Учитывая изложенное, все факторы риска, которые могут привести к развитию ГЭ, условно можно разделить на 3 группы. В 1-ю группу можно отнести женщин, у которых отмечаются характерные гормональные изменения, способствующие развитию в последующем патологии эндометрия. Это раннее начало менструации, поздняя менопауза, бесплодие, ановуляция, синдром поликистозных яичников (СПЯ). Вторая группа – пациентки, у которых имеются ятрогенные факторы (прием монотерапии эстрогенами, тамоксифена). И в 3-ю группу можно отнести женщин с приобретенными сопутствующими заболеваниями, которые также создают благоприятные условия для развития ГЭ: ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия, синдром Линча, эстрогенпродуцирующие опухоли яичников [4, 9].

По результатам некоторых исследований выявлена степень значимости факторов риска в развитии ГЭ. Оказалось, что наиболее значимыми факторами риска в развитии и прогрессировании ГЭ являются ожирение, при наличии которого у пациентки относительный риск (ОР) развития ГЭ равен 9,28; при выраженном кровотоке, который можно зафиксировать при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) малого таза с доплерометрией ОР 7,22, при СПЯ – ОР 6,96, при бесплодии – ОР 5,1, при СД 2-го типа – ОР 4,87, при гипертонической болезни риск развития ГЭ возрастает до 3,25 [2].

Действительно, в литературе имеются указания на то, что если раньше частота ГЭ являлась выше в постменопаузаль-

ном периоде, то в настоящее время из-за увеличения частоты встречаемости ожирения, метаболического синдрома у пациенток более молодого возраста наметилось увеличение частоты ГЭ среди женщин в пре- и перименопаузе [3].

Классификация ГЭ

В настоящее время в клинической практике используется довольно простая и понятная бинарная классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2014 г., которая без изменений утверждена в 2020 г. Согласно данной классификации выделяют всего две формы ГЭ [1, 10, 11]:

- ГЭ без атипии;
- ГЭ с атипией.

Надо отметить, что ранее в международной клинической практике использовалась классификация ВОЗ 2003 г., которая включала в себя 4 категории ГЭ: простая и сложная ГЭ без атипии, простая и сложная ГЭ с атипией. Но далее данная классификация упрощена до бинарной [12, 13].

В международной литературе можно встретить несколько иную классификацию ГЭ. Так, Американский колледж акушеров и гинекологов и Общество гинекологической онкологии предлагают применять классификацию интраэпителиальной неоплазии эндометрия (EIN). Однако надо отметить, что ранее представленная бинарная классификация ВОЗ является наиболее часто используемой. В настоящее время принято говорить о двух группах ГЭ: доброкачественная гиперплазия и гиперплазия с атипией (EIN) [9, 14].

Клиническая картина ГЭ

ГЭ часто проявляется аномальными маточными кровотечениями (АМК) в виде обильных или межменструальных маточных кровотечений при регулярном менструальном цикле или олигоменорее. Характер АМК не коррелирует с гистологическим типом ГЭ [4, 5].

Диагностика

Наличие у пациентки ГЭ можно заподозрить на основании жалоб на АМК, на основании данных анамнеза, физического обследования, заключения УЗИ органов малого таза [15]. Окончательный диагноз ГЭ подтверждается патологоанатомическим исследованием эндометрия [11, 16].

Рекомендуется всем пациенткам с ГЭ проводить УЗИ органов малого таза для оценки состояния эндометрия и миометрия [16]. С одной стороны, доступность проведения УЗИ органов малого таза повысило диагностику многих заболеваний. С другой, иногда приходится сталкиваться с гипердиагностикой некоторых патологических процессов. Так, ГЭ не является диагнозом, который устанавливается на основании только результатов проведенного УЗИ, диагноз должен быть поставлен по совокупности имеющихся данных.

У пациенток детородного возраста с регулярным менструальным циклом и данными УЗИ органов малого таза, подозрительными на наличие ГЭ, для уточнения диагноза рекомендовано проведение аспирационной биопсии эндометрия [1, 17, 18].

Женщинам, находящимся в перименопаузальном и постменопаузальном периоде, у которых имеется рецидив ГЭ, факторы риска развития ГЭ, результаты УЗИ, подозрительные в отношении патологии эндометрия, диагноз устанавливается также на основании гистологического исследования материала, полученного при диагностическом выскабливании полости матки [10, 16].

Некоторые авторы выделяют ГЭ, которая развивается на фоне хронического эндометрита. При данном патологическом процессе обнаружены особенности клинического

течения. Симптоматика чаще всего не очень выраженная, могут отмечаться нарушения менструальной функции, межменструальные кровяные выделения, боли в нижних отделах живота, вторичное бесплодие. При проведении УЗИ органов малого таза могут быть зафиксированы следующие изменения: неоднородность и увеличение размеров М-эхо до 12–15 мм в I фазу менструального цикла, расширение сосудов эндометрия и миометрия [19].

Лечение

В связи с особенностями этиопатогенеза ГЭ логично, что с целью профилактики ее развития необходимо нормализовать менструальный цикл. Кроме того, надо не забывать о модификации факторов риска, лечении ожирения, контроле за уровнем глюкозы у пациенток с СД, контроле за цифрами артериального давления при гипертонической болезни, контроле за метаболическими изменениями при СПЯ. Также комплекс рекомендуемых мер должен включать физические нагрузки, рациональное сбалансированное питание. Имеются рекомендации, что физическая активность должна составлять минимум 150 мин в неделю, включая упражнения на укрепление мышц в течение 2 дней в неделю [20].

В настоящее время ведущие специалисты считают, что терапия должна включать хирургические методы лечения (гистероскопию и раздельное диагностическое выскабливание) с последующей медикаментозной терапией, которая будет направлена на устранение факторов риска с целью уменьшения вероятности рецидивирования ГЭ. Основная задача медикаментозной терапии – устранение повышенного уровня эстрогенов [21]. С этой целью могут быть использованы пролонгированные прогестагены, агонисты гонадолиберина, антигонадолиберины [22, 23]. Однако, по мнению некоторых авторов, одной из первых линий в лечении ГЭ у женщин позднего репродуктивного возраста должны быть монофазные комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Известно, что прием КОК приводит к снижению риска развития рака эндометрия [24], хотя нет доказательной базы об эффективности КОК для профилактики рецидивов ГЭ.

Некоторые авторы при подборе КОК предпочитают отдавать препаратам, содержащим прогестагены III поколения. В данном случае регуляция нарушенного менструального цикла и снижение менструальной кровопотери являются одновременно методами профилактики пролиферативных заболеваний эндометрия в дальнейшем [22]. Некоторые авторы указывают на то, что применение КОК, назначенных с целью контрацепции, может оказывать благоприятное действие у пациенток репродуктивного возраста с ГЭ в связи с тем, что у них имеются выраженная гиперэстрогения и дисбаланс вегетативной регуляции с явными психосоматическими нарушениями, и в данном случае оптимальным препаратом может явиться КОК в пролонгированном режиме [25].

Известно, что гормональные контрацептивы имеют ряд положительных неконтрацептивных свойств [26–28]. Так, например, снижение риска развития рака эндометрия коррелирует с продолжительностью применения КОК, и данный эффект продолжается в течение более 20 лет после их отмены [26–28].

Мнения многих специалистов сходятся в том, что использование монофазных КОК женщинами позднего репродуктивного и перименопаузального возраста вполне обосновано, так как это и лечение ГЭ, и надежная контрацепция на фоне проводимой терапии [22]. В настоящее время доказано, что КОК, содержащий эстрадиола валерат, отвечает всем

основным требованиям, предъявляемым к контрацепции у женщин позднего переходного периода и перименопаузы: помимо контрацепции обладают лечебным и защитным эффектом в отношении патологических изменений эндометрия, имеют минимальный риск развития метаболических нарушений, предупреждают развитие начальных проявлений климактерического синдрома [22, 29].

Согласно клиническому протоколу рекомендуется после морфологической верификации диагноза ГЭ в качестве медикаментозной терапии использование гестагенов, оказывающее как системное, так и локальное воздействие на эндометрий. В качестве локального воздействия на эндометрий рекомендуется использование левоноргестрела в виде внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) [1, 30]. ЛНГ-ВМС за счет местного действия на эндометрий снижает частоту появления побочных эффектов от применения системных гормонов и тем самым повышает удовлетворенность пациенток от лечения [31].

В настоящее время известно об эффективности применения ЛНГ-ВМС при ГЭ с атипией. При ее использовании эффект достигнут на 3-й месяц в 100% наблюдений, а на 6-й месяц – в 91,7% случаев, прогрессирования заболевания и отсутствия эффекта от лечения не зафиксировано [32–34].

В качестве системного лечения следует рассмотреть терапию прогестагенами в непрерывном или пролонгированном циклическом режимах [1, 35]. Известно, что длительный прием прогестагенов снижает риск развития ГЭ [24].

После окончания лечения могут развиваться рецидивы, причем значительно чаще у пациенток с индексом массы тела ≥ 35 кг/м² [1, 31].

В качестве медикаментозной терапии могут быть рекомендованы агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. Однако чаще всего такая терапия назначается при сочетании ГЭ с миомой матки и эндометриозом [1, 36]. При использовании данных препаратов наблюдается существенное снижение эстрогенов, с чем и связано положительное влияние на профилактику развития ГЭ [25].

По мнению N. Clement и соавт. (2017 г.), в связи с тем, что прогестерон может вызывать побочные эффекты, а установка ЛНГ-ВМС требует проведения инвазивной процедуры и в ряде случаев сопровождается нерегулярными вагинальными кровотечениями, требуется поиск альтернативных методов лечения [37]. По результатам данного исследования обнаружено, что применение метформина может профилактировать развитие ГЭ. Однако надо понимать, что такая терапия может подходить пациенткам при наличии метаболических нарушений. И сами авторы указывают на то, что эффективность и безопасность метформина для лечения ГЭ остаются неопределенными [37].

При отсутствии эффекта от консервативного лечения и прогрессировании ГЭ стоит рассмотреть вопрос о хирургическом лечении в объеме гистерэктомии или возможно проведение резекции или абляции эндометрия. Но в данном случае необходим тщательный контроль за эндометрием в области трубных углов, так как могут быть технические сложности в описанной области при проведении манипуляций [1].

Также гистерорезектоскопическая деструкция эндометрия может быть рассмотрена как альтернатива как консервативному лечению при наличии противопоказаний для приема гормональных препаратов, так и радикальному хирургическому лечению – гистерэктомии. Эффективность гистерорезектоскопической деструкции эндометрия оценивается спустя 6–12 мес и считается эффективной при развитии стойкой аменореи [38].

Заключение

ГЭ представляет актуальную проблему в настоящее время, поскольку является фактором риска развития рака эндометрия и приводит к снижению качества жизни женщин за счет развития АМК.

Большинство ведущих специалистов считают, что терапия должна включать хирургические методы лечения (гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание) с последующей медикаментозной терапией, которая будет направлена на устранение факторов риска с целью уменьшения вероятности рецидивирования ГЭ [1, 9, 21].

В связи с тем, что имеются определенные факторы риска ГЭ, к сожалению, после хирургического лечения при наличии этих же факторов рецидив ГЭ остается высоким. Конечно, важны модификация образа жизни, компенсация имеющихся метаболических нарушений, устранение сопутствующей патологии, но этого добиться бывает очень сложно. Поэтому чаще всего рассматривается вопрос о подборе медикаментозной терапии, направленной на устранение основного фактора риска развития ГЭ – повышенного уровня эстрогенов в организме. При подборе медикаментозной терапии важно учитывать противопоказания к ее назначению, риск развития возможных побочных эффектов.

Несмотря на многочисленные результаты исследований, указывающие на преимущества того или иного метода лечения, в настоящее время отсутствуют результаты сравнительного анализа по частоте рецидивирования ГЭ и малигнизации у пациенток, которые принимали медикаментозную терапию и тех, которые по тем или иным причинам отказались от нее. Кроме того, неизвестны оптимальные схемы лечения ГЭ у пациенток при наличии у них метаболических нарушений. Таким образом, данный вопрос требует дальнейшего изучения и подбора оптимальных схем лечения.

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. Гиперплазия эндометрия. Клинические рекомендации. 2021 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/646_1. Ссылка активна на 15.09.2023 [Endometrial hyperplasia. Clinical recommendations. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/646_1. Accessed: 15.09.2023 (in Russian)].

2. Коган Е.А., Унания А.Л., Намиот В.А., и др. Прецизионный подход к диагностике и выбору тактики лечения гиперплазии эндометрия в перименопаузе. *Биофизика*. 2019;4:811-20 [Kogan EA, Unanyan AL, Namiot VA, et al. A precision approach to the diagnosis and choice of tactics for the treatment of endometrial hyperplasia in perimenopause. *Biophysics*. 2019;4:811-20 (in Russian)].
3. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):232-54. DOI:10.1093/humupd/dmw042
4. Габидулина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р., и др. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток. *Гинекология*. 2019;21(6):53-8 [Gabidullina RI, Smirnova GA, Nuhbala FR, et al. Hyperplastic processes of the endometrium: modern management tactics of patients. *Gynecology*. 2019;21(6):53-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2019.6.190472
5. Tian Y, Liu Y, Wang G, et al. Endometrial hyperplasia in infertile women undergoing IVF/ICSI: A retrospective cross-sectional study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;101780. DOI:10.1016/j.jogoh.2020.101780
6. Hutt S, Taylor A, Ellis P, et al. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol*. 2019;58(3):342-52. DOI:10.1080/0284186X.2018.1540886
7. Russo M, Newell JM, Budurlean L, et al. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma. *Cancer*. 2020;126(12):2775-83. DOI:10.1002/cncr.32822
8. Маринкин И.О., Лисова Е.С., Евченко В.В. Клеточно-молекулярные особенности гиперплазии эндометрия в условиях воздействия производственных токсических факторов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;59(9):690 [Marinkin IO, Lisova ES, Evchenko VV. Cellular and molecular features of endometrial hyperplasia under the influence of industrial toxic factors. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2019;59(9):690 (in Russian)].
9. Доброхотова Ю.Э., Якубова К.К. Микробиота репродуктивного тракта и гиперпластические процессы эндометрия (обзор литературы). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;10:14-6 [Dobrohotova YuE, Yakubova KK. Microbiota of the reproductive tract and hyperplastic processes of the endometrium (literature review). *RMJ. Medical Review*. 2018;10:14-6 (in Russian)].
10. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020;76(1):151-6. DOI:10.1111/his.13977
11. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young R. World Health Organisation Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, 4th edn Lyon France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2014.
12. Pennant ME, Mehta R, Moody P, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG*. 2017;124:404-11.
13. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(5):1233-42.
14. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny*. 2017;16(3):107-11. DOI:10.5114/pm.2017.70589
15. Heavy menstrual bleeding: assessment and management NICE guideline [NG88] Published date: 14 March 2018. Last updated: 31 March 2020.
16. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, et al. Guideline No. 392-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(12):1789-800. DOI:10.1016/j.jogc.2019.03.025
17. Hwang WY, Suh DH, Kim K, et al. Aspiratory biopsy versus dilatation and curettage for endometrial hyperplasia prior to hysterectomy. *Diagn Pathol*. 2021;16(1):7. DOI:10.1186/s13000-020-01065-0
18. Lee N, Lee KB, Kim K, et al. Risk of occult atypical hyperplasia or cancer in women with nonatypical endometrial hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020. DOI:10.1111/jog.14474

19. Фэн И., Сидорова И.С., Станоевич И.В., и др. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2012;1(6):31-3 [Fen I, Sidorova IS, Stanoevich IV, et al. Combination of hyperplastic endometrial processes with chronic endometritis. *Obstetrics, Gynecology, Reproduction*. 2012;1(6):31-3 (in Russian)].
20. Rosen MW, Tasset J, Kobernik EK, et al. Risk Factors for Endometrial Cancer or Hyperplasia in Adolescents and Women 25 Years Old or Younger. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(5):546-9. DOI:10.1016/j.jpag.2019.06.004
21. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(1):e8. DOI:10.3802/jgo.2016.27.e8
22. Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Контрацептивные и лечебные возможности эстроген-гестагенных препаратов. *Гинекология*. 2017;19(2):5-8 [Ovsyannikova TV, Kulikov IA. Contraceptive and therapeutic possibilities of estrogen-progestogenic drugs. *Gynecology*. 2017;19(2):5-8 (in Russian)].
23. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 423-50 [Ginekologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 423-50 (in Russian)].
24. Karlsson T, Johansson T, Höglund J, et al. Time-Dependent Effects of Oral Contraceptive Use on Breast, Ovarian, and Endometrial Cancers. *Cancer Res*. 2021;81(4):1153-62. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-20-2476
25. Ефанова Н.А., Емельянова Т.А., Михельсон А.Ф., и др. Применение адаптированного клинико-психологического подхода к лечению пациенток с гиперплазией эндометрия в условиях поликлиники. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2019;6(3):163-8 [Efanova NA, Emel'yanova TA, Mihel'son AF, et al. The use of an adapted clinical and psychological approach to the treatment of patients with endometrial hyperplasia in the polyclinic. *Archive of Obstetrics and Gynecology named after VF Snegirev*. 2019;6(3):163-8 (in Russian)].
26. Кузнецова И.В., Тихоновская И.В. Персонализированный подход в диагностике, лечении и профилактике гиперплазии эндометрия: современные рекомендации и клиническая практика. *Женская клиника*. 2021;1:67-75 [Kuznesova IV, Tihonovskaya IV. Personalized approach in the diagnosis, treatment and prevention of endometrial hyperplasia: current recommendations and clinical practice. *Women's Clinic*. 2021;1:67-75 (in Russian)].
27. Кузнецова И.В., Якутова М.В. Лечение менопаузальных расстройств при наличии риска гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела. *Гинекология*. 2008;10(4):46-9 [Kuznesova IV, Yakutova MV. Treatment of menopausal disorders in the presence of a risk of endometrial hyperplasia in overweight women. *Gynecology*. 2008;10(4):46-9 (in Russian)].
28. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(11):193-43.
29. Маквей Э., Джиллбоуд Д., Хамбэг Р. Репродуктивная медицина и планирование семьи. М.: МЕДпресс-информ, 2016; с. 51-275 [Makvei E, Dzhillboud D, Hambeg R. Reproktivnaia meditsina I planirovaniie semii. Moscow: MEDpress-inform, 2016; p. 51-275 (in Russian)].
30. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9:CD012658. DOI:10.1002/14651858.CD012658
31. Orbo A, Arnes M, Vereide AB, Straume B. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. *BJOG*. 2016;123(9):1512-9. DOI:10.1111/1471-0528.13763
32. Гаджиева Л.Т., Пронин С.М., Павлович С.В., и др. Органосохраняющее лечение атипической гиперплазии и начального рака эндометрия в репродуктивном возрасте, исходы лечения. *Гинекология*. 2023;25(2):177-82 [Gadzhieva LT, Pronin SM, Pavlovich SV, et al. Organ-preserving treatment of atypical hyperplasia and initial endometrial cancer in reproductive age, treatment outcomes. *Gynecology*. 2023;25(2):177-82 (in Russian)].
33. Henley SJ, Ward EM, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of Cancer, part I: national Cancer statistics. *Cancer*. 2020;126(10):2225-49.
34. Новикова О.В., Авасова Ч.А., Новикова Е.Г., и др. Новый вариант гормонального лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия с сохранением фертильности. *Онкогинекология*. 2019;1(29):36-45 [Novikova OV, Avasova CHA, Novikova EG, et al. A new variant of hormonal treatment of atypical hyperplasia and initial endometrial cancer with preservation of fertility. *Oncogynecology*. 2019;1(29):36-45 (in Russian)].
35. Sletten ET, Arnes M, Lyså LM, et al. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2019;126(7):936-94.
36. Andreeva E, Absatarova Y. Triptorelin for the treatment of adenomyosis: A multicenter observational study of 465 women in Russia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;151(3):347-54. DOI:10.1002/ijgo.13341
37. Clement NS, Oliver TR, Shiwani H, et al. Metformin for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD012214. DOI:10.1002/14651858.CD012214.pub2
38. Ильясова Н.А., Бурлев В.А. Прогнозирование исходов гистерорезектоскопической деструкции эндометрия у больных с гиперплазией эндометрия без атипии. *Проблемы репродукции*. 2020;26(1):18-28 [Ilyasova NA, Burlev VA. Prediction of outcomes of hysteroresectoscopic destruction of the endometrium in patients with endometrial hyperplasia without atypia. *Reproduction Problems*. 2020;26(1):18-28 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

Гонадотропины в программах вспомогательных репродуктивных технологий (литературный обзор)

С.Я. Острина^{✉1,2}, О.Ф. Серова^{1,2}, Е.Б. Рудакова^{1,2}, Е.А. Федорова²

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», Балашиха, Россия

Аннотация

Репродуктивная медицина активно развивается, разрабатываются и вводятся в практику новые методы, препараты и протоколы лечения бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) включают наиболее эффективные методы его лечения. В протоколах ВРТ овариальная стимуляция (ОС) основана на использовании препаратов гонадотропинов. Выбор стартовой дозы гонадотропина – ключевой фактор успешной ОС и эффективности программ ВРТ. В статье описывается история создания гонадотропинов, приводятся современные данные о применении основных из них в программах ВРТ. Излагаются возможности использования биоаналогов фоллитропина альфа в ОС, а также рассматривается эффективность применения его отечественного биоаналога.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие, овариальная стимуляция, гонадотропины, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, человеческий менопаузальный гонадотропин, фоллитропин альфа, биоаналог, фоллитропин дельта, клонифена цитрат, корифоллитропин альфа

Для цитирования: Острина С.Я., Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А. Гонадотропины в программах вспомогательных репродуктивных технологий (литературный обзор). Гинекология. 2024;26(1):16–21. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202531

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Gonadotropins in assisted reproductive technology programs: A review

Sabina Ya. Ostrina^{✉1,2}, Olga F. Serova^{1,2}, Elena B. Rudakova^{1,2}, Elena A. Fedorova²

¹State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;

²Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha, Russia

Abstract

Reproductive medicine is actively developing, and new methods, drugs, and protocols are being developed and introduced for the treatment of infertility. Assisted reproductive technologies (ART) are the most effective methods. In ART protocols, ovarian stimulation (OS) is based on gonadotropin use. The choice of the starting dose of gonadotropin is a critical factor in the successful OS and the effectiveness of ART programs. The article describes the development history of gonadotropins and provides current data on their use in ART programs. The use of biosimilars of follitropin alfa in OS is discussed, and the effectiveness of its Russian biosimilar is also addressed.

Keywords: in vitro fertilization, assisted reproductive technologies, infertility, ovarian stimulation, gonadotropins, recombinant follicle-stimulating hormone, human menopausal gonadotropin, follitropin alfa, biosimilar, follitropin delta, clomiphene citrate, corifollitropin alfa

For citation: Ostrina SYa, Serova OF, Rudakova EB, Fedorova EA. Gonadotropins in assisted reproductive technology programs: A review. Gynecology. 2024;26(1):16–21. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202531

Введение

Репродуктивная медицина развивается достаточно быстро, разрабатываются и вводятся в практику новые методы, препараты и схемы лечения с целью преодоления бесплодия. В настоящее время вспомогательные репродук-

тивные технологии (ВРТ) включают наиболее эффективные методы лечения бесплодия [1].

В протоколах ВРТ овариальная стимуляция (ОС) основана на использовании препаратов гонадотропинов, которые индуцируют мультифолликулярный рост в яичниках в одном

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Острина Сабина Ярославовна – аспирант каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна», врач – акушер-гинеколог отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО МОПЦ, E-mail s.ostrina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3865-8276

Серова Ольга Федоровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна», глав. врач ГБУЗ МО МОПЦ, ORCID: 0000-0003-0057-5114

Рудакова Елена Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна», науч. консультант отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО МОПЦ, ORCID: 0000-0001-5387-2804

Федорова Елена Алексеевна – врач – акушер-гинеколог, зав. отд-нием вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО МОПЦ, ORCID: 0000-0003-0820-4182

[✉]Sabina Ya. Ostrina – Graduate Student, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow Regional Perinatal Center. E-mail: s.ostrina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3865-8276

Ol'ga F. Serova – D. Sci. (Med.), Prof., State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow Regional Perinatal Center. ORCID: 0000-0003-0057-5114

Elena B. Rudakova – D. Sci. (Med.), State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow Regional Perinatal Center. ORCID: 0000-0001-5387-2804

Elena A. Fedorova – obstetrician-gynecologist, Moscow Regional Perinatal Center. ORCID: 0000-0003-0820-4182

цикле, а также развитие и созревание ооцитов [2]. Выбор стартовой дозы гонадотропина – ключевой фактор успешной ОС и эффективности программ ВРТ. Вследствие неправильного выбора стартовой дозы гонадотропинов в результате ОС с низкой стартовой дозой формируется малое число ооцитов и эмбрионов. Низкая стартовая доза с повышением в процессе стимуляции приводит к быстрому асинхронному росту и малому числу яйцеклеток. Высокая доза с понижением или без него является причиной частой отмены нативного цикла, повышает риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), способствует формированию большого процента незрелых ооцитов, а также приводит к высоким затратам на программу ВРТ с малой эффективностью [3].

Нестероидный антагонист рецепторов эстрогенов (селективный модулятор эстрогеновых рецепторов) формально не относится к гонадотропинам, но является одним из первых препаратов, который применяли для ОС. Механизм действия кломифена цитрата (КЦ) связан с влиянием на гипофиз, при котором происходит блокада эстрогеновых рецепторов гипоталамуса, в результате чего нивелируется отрицательная обратная связь действия эстрадиола, увеличиваются синтез гонадотропинов и индукция развития доминантного фолликула, имитирующая естественный менструальный цикл (МЦ). С 2014 г. и по настоящее время в Российской Федерации его используют у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), ановуляторным бесплодием, а также как препарат 1-й линии в циклах контролируемой индукции овуляции [4].

Важно отметить, что КЦ никогда не являлся серьезным конкурентом гонадотропинам в циклах ВРТ, т.к. не прямые индукторы овуляции являются более подходящими для монофолликулярного ответа яичников [4]. М. Gadalla и соавт. (2018 г.) отмечали, что КЦ неэффективен в низких дозах у женщин с СПКЯ и нарушениями жирового обмена, а его прием в более высоких дозах (более 150 мг/сут) повышает риск развития СГЯ. Кроме того, на фоне применения КЦ выражен антиэстрогенный эффект, нарушается пролиферация эндометрия и повышается вязкость цервикальной слизи [5].

Циклы с применением комбинации КЦ с гонадотропинами показывают лучшие результаты по сравнению с монопротоколами, где используется только КЦ. Индукция овуляции гонадотропинами обеспечивает стимуляцию максимальной когорты фолликулов в фолликулярную фазу. Для снижения рисков развития СГЯ и повышения качества ооцитов используют комбинацию КЦ с человеческим менопаузальным гонадотропином (чМГ). Тем не менее в настоящее время КЦ применяют в программах ВРТ. Согласно стратификации, основанной на прогнозируемом ответе яичников, КЦ сам по себе или в комбинации с гонадотропинами либо просто стимуляция гонадотропинами рекомендованы пациентам с прогнозируемым «бедным» ответом. Циклы мягкой стимуляции подразумевают введение в малых дозах гонадотропинов (75–150 МЕ) с 3–8-го дня цикла с добавлением КЦ. Такие «мягкие» циклы стимуляции рекомендуют в протоколах с тактикой “freeze all” и последующим проведением преимплантационного генетического тестирования полученных эмбрионов. Пациенткам с крайне низким овариальным резервом (ОР) рекомендован протокол с применением КЦ 50–100 мг с 5-го по 9-й день МЦ. Терапию КЦ следует мониторить и проводить не более 6 мес, а максимальная дозировка составляет не более 150 мг. Отсутствие беременности на фоне овуляции в течение 3–4 циклов терапии является показанием для проведения повторного исследования в целях исключения других причин бесплодия [6]. Чтобы повысить эффективность преодоления ановуляторного бесплодия,

предложен ступенчатый протокол с КЦ: при отсутствии доминантного фолликула в цикле стимуляции удваивали дозу до 150 мг, что позволило увеличить частоту овуляции и снизить время до ее наступления [7]. Согласно L.-H. Zeng и соавт. (2022 г.), схема стимуляции КЦ с метформинном в 1,5 раза повышает частоту овуляции и зачатия, но не влияет на частоту живорождений [8].

История создания гонадотропинов началась с попыток преодоления бесплодия путем применения препаратов животного происхождения. В одном из исследований обнаружено, что экстракт сыворотки жеребых кобыл обладает гонадотропной активностью [9]. В 1937 г. предприняты попытки применения приведенного экстракта для лечения ановуляторных состояний у женщин. Клинические исследования продемонстрировали реакцию яичников на данные гонадотропины, но попытки вызвать овуляцию привели к противоречивым результатам [9]. В 1949 г. итальянский химик Р. Donini предложил технологию получения гликопротеинов из мочи. Препарат стали называть чМГ. В 1954 г. группа ученых под руководством R. Borth подтвердила успешную стимуляцию роста фолликулов у крыс после гипофизэктомии при применении чМГ [10]. В 1963 г. в одном из исследований сообщено о наступлении 3 беременностей в стимуляции суперовуляции первым препаратом чМГ – Пергоналом [11]. Первый ребенок родился в 1978 г. в результате ВРТ в естественном цикле [12]. Появление технологии синтеза рекомбинантных гонадотропинов (РГ) можно считать революционным шагом для класса гонадотропинов. В 1988 г. стал возможным синтез РГ после изоляции генов, кодирующих альфа- и бета-субъединицы фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и хорионического гонадотропина на клеточной линии яичников китайского хомячка (СНО-DUKI), которую благодаря высоким показателям стабильности применяют уже в течение 30 лет для синтеза белков. Первым в мире рекомбинантным дозированным по массе белка ФСГ-препаратом стал зарегистрированный в 1995 г. оригинальный препарат рекомбинантного ФСГ (рФСГ) Gonal-F® [13].

С момента появления первого рФСГ остается открытым вопрос о преимущественном применении мочевых гонадотропинов и РГ. Современные гонадотропины можно условно разделить на следующие группы: обладающие только ФСГ-активностью (фоллитропин альфа, фоллитропин бета, фоллитропин дельта); обладающие только ЛГ-активностью (лутропин-альфа); комбинированные, содержащие рекомбинантный ФСГ и рекомбинантный ЛГ; препараты, которые обладают как ФСГ, так и ЛГ-активностью [14].

Менотропины нового поколения обладают наиболее высокой ЛГ-активностью за счет плацентарного хорионического гонадотропина, что обеспечивает более длительное влияние на рецепторы ЛГ. Начальная стартовая доза чМГ составляет 75–150 МЕ при ожидаемом оптимальном ответе у пациенток с сохраненным ОР [15]. Для повышения эффективности программ ВРТ сравнивают эффективность мочевых гонадотропинов и РГ. По данным недавнего исследования, основанного на анализе результатов программ ВРТ у 4080 пациенток, назначение высокоочищенных чМГ для проведения ОС у пациенток в разных возрастных группах сопровождается получением адекватного количества зрелых ооцитов, достаточным выходом blastocyst хорошего качества, а также высокой частотой наступления клинической беременности, что свидетельствует о том, что чМГ не уступают рФСГ в отношении эффективности программ ВРТ [16]. Согласно N. Di Segni и соавт. (2022 г.), частота наступления беременности и живорождения сопоставима

при применении чМГ и рФСГ [17]. При этом, по данным кокрейновского обзора, ОС с чМГ по сравнению с применением рФСГ приводит к наибольшей частоте наступления беременности [18]. Менотропины считали основными препаратами гонадотропинов, которые использовали в циклах ВРТ до начала 90-х годов [19]. В 2007–2012 гг. проведено многоцентровое исследование, результаты которого продемонстрировали высокие показатели кумулятивной беременности и частоты живорождений при применении рФСГ по сравнению с чМГ [20].

Фоллитропин альфа (оригинальный препарат), полученный методом генной инженерии, обладает высокой специфичностью, эффективно стимулирует фолликулогенез с использованием относительно низких стартовых доз рФСГ, обеспечивая нормальный процесс оогенеза. При стимуляции оригинальным препаратом полученные ооциты характеризуются высокой частотой оплодотворения, дробления, что коррелирует с числом эмбрионов хорошего качества [21].

По данным исследования R. Orvieto и соавт. (2021 г.), фоллитропин альфа более эффективен для ОС в программах ВРТ, чем мочевые гонадотропины [22].

Основное преимущество рФСГ, в отличие от препаратов чМГ, – постоянство белкового состава. Нежелательным эффектом препаратов чМГ является повышенный риск аллергических реакций на фоне белковых примесей, входящих в их состав [23].

Сторонники циклов ВРТ с менотропинами J. Haas и соавт. (2021 г.) отмечают, что монопротоколы с рФСГ обладают меньшей эффективностью на фоне неблагоприятного влияния на качество ооцитов и эмбрионов, особенно в протоколах с рФСГ на фоне глубокой десенситизации гипофиза, когда приходится увеличивать суточную дозу гонадотропина до 450 МЕ. В связи с этим сделан вывод о том, что препараты рФСГ не могут полностью вытеснить менотропины [24].

На фоне стимуляции большими дозами рФСГ возрастает уровень эндогенного прогестерона, что, соответственно, является неблагоприятным прогностическим критерием эффективности программы ВРТ. На фоне раннего пика прогестерона происходит ускорение созревания эндометрия и, соответственно, асинхронное развитие эндометрия в цикле, что приводит к снижению частоты имплантаций [25]. C. Venetis и соавт. (2013 г.) отмечено, что применение в протоколах менотропинов у пациенток с ановуляторным бесплодием и СПКЯ не приводит к повышению концентрации ЛГ в фолликулярную фазу МЦ [26]. J. Tal и соавт. (2010 г.) установили, что входящий в состав менотропинов ЛГ во II фазе МЦ способствует атрезии фолликулов средних размеров, что предупреждает риск развития СГЯ [27].

Препараты рФСГ не стали «заменой» менотропинов, но протоколы с применением только их заняли основное место в циклах ВРТ с десенситизацией аденогипофиза у женщин с нормальным ОР. Согласно одному из исследований, ЛГ оказывает несущественный физиологический эффект на фолликулогенез, т.к. данный эффект сохраняется при минимальных значениях концентрации ЛГ, в период подавления гонадотрофов гипофиза [28].

В 2012 г. в клинической практике появился ФСГ пролонгированного действия – корифоллитропин альфа. Проанализированы 4 рандомизированных исследования, в результате чего сделаны выводы о том, что с учетом эффективности и безопасности корифоллитропин альфа в комбинации с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона является хорошей заменой препаратов рФСГ у пациенток с ожидаемым нормальным ответом [29]. По результатам проведенного со

сравнительной эффективностью исследования корифоллитропина альфа в программе донорства ооцитов показано, что пролонгированный рФСГ не уступает по эффективности применению ежедневных инъекций рФСГ и способствует снижению числа ошибок и процента отмены циклов в программах ВРТ с донорством ооцитов. Получено достоверно большее количество клеток в стадии МП с высоким количеством ооцитов после размораживания [30].

Многие специалисты опасаются развития СГЯ на фоне применения рФСГ пролонгированного действия. Проведенное В. Tarlatzis и соавт. (2012 г.) исследование позволило сделать вывод о том, что частота развития СГЯ у 1705 пациенток в группе получавших пролонгированный рФСГ составила 3,0, 2,2 и 1,8%, а в группе пациенток в циклах с рФСГ – 3,5, 1,3 и 1,3% соответственно [31]. Согласно Т.А. Назаренко и соавт. (2014 г.), корифоллитропин альфа высокоэффективен, безопасен, а также удобен в применении в циклах ВРТ, но остаются не раскрытыми терапевтические возможности пролонгированного рФСГ, что требует дальнейшего глубокого анализа [32]. Группой авторов проведено ретроспективное исследование эффективности применения корифоллитропина альфа по сравнению с рФСГ и чМГ в протоколах ОС. В результате установлено, что применение пролонгированного рФСГ по сравнению со стандартными препаратами эффективно, но данные о корифоллитропине альфа немногочисленны и требуют дальнейшего изучения [33].

В настоящее время во всем мире наступила эра биоаналогов – лекарственных препаратов, имеющих сопоставимый с оригинальными биопрепаратами клинический профиль (профиль эффективности и безопасности), которые позволяют обеспечивать большее число пациенток современным и эффективным лечением, а также снизить расходы в области лекарственного обеспечения населения [34].

Биоаналоговые препараты фоллитропина альфа, такие как Ovaleap® (Ирландия, 2013 г.) и Bemfola® (Венгрия, 2014 г.), одобрены европейским сообществом после проведения III фазы клинических исследований, в которых они показали эквивалентную эффективность по сравнению с оригинальным препаратом по количеству полученных ооцитов и безопасности [35].

В 2006 г. в Южной Корее выпущен первый биоаналог фоллитропина альфа Follitropе®, который доступен в настоящее время в странах Азии, однако в связи с отсутствием информации об его утверждении нет данных о клинических результатах, которые учитывались при регистрации препаратов [36].

По данным метаанализа, проведенного S. Chua и соавт. (2021 г.), в котором оценивали эффективность и безопасность биоаналогов фоллитропина альфа, представлены результаты более низкой частоты наступления беременности и живорождения в протоколах с биоаналогами по сравнению с оригинальным препаратом. Данное исследование позволяет сделать выводы о различиях между биоаналогами фоллитропина альфа и оригинальным препаратом, о чем сообщалось и ранее [35].

Отечественный биоаналоговый фоллитропин альфа Примапур® прошел все необходимые этапы исследований в соответствии с мировыми требованиями к биоаналогам перед регистрацией. Проведенное ретроспективное исследование показало эффективность и безопасность его использования при ОС у пациенток с бесплодием в программах ВРТ. Данные реальной клинической практики говорят о том, что использование биоаналогового фоллитропина альфа приводит к стимуляции фолликулогенеза и, как следствие, к развитию

клинической беременности в неселективной популяции пациенток [37].

Однако в сравнительном аспекте не изучена эффективность оригинального фоллитропина альфа и его биоаналога в группах пациенток программ ВРТ, требующих персонализированных подходов, с углубленным изучением их анамнестических данных и гормонального статуса в протоколах ОС [38].

Остается дискуссионным вопрос об эффективности применения отечественного биоаналога фоллитропина альфа. Согласно метаанализу, проведенному в отношении биоаналогов и оригинального препарата фоллитропина альфа, они сопоставимы с референсным препаратом по количеству полученных ооцитов, курсовой дозе гонадотропина, продолжительности ОС, частоте биохимической беременности, показателю “take baby home” (ребенок, забранный домой) и риску развития СГЯ. При этом для оценки терапевтической биоэквивалентности необходимы дальнейшие исследования [39].

Второй метаанализ клинических исследований биоаналогов в сравнении с оригинальным препаратом показал, что применение биоаналогов фоллитропина альфа приводит к меньшему количеству прогрессирующих беременностей и родов [39]. Однако, по мнению F. de Moга и соавт. (2022 г.), клинические различия между биоаналогами и оригинальным препаратом несущественны и не связаны с гонадотропинами [40].

В 2021 г. по результатам экспертного совета по биоаналоговому фоллитропину альфа российского производства сделаны выводы о том, что препарат доказал свою эффективность и безопасность, но для более глубокого анализа требуются дальнейшие исследования в реальной клинической практике [41].

Роль ЛГ в фолликулогенезе в естественном цикле не вызывает сомнений, но до сих пор остается открытым вопрос о необходимости назначения ЛГ в ОС [42]. ЛГ влияет на созревание ооцитов, функции желтого тела и полноценную имплантацию. Доказано, что препараты рекомбинантного ЛГ (рЛГ) влияют на оогенез посредством снижения количества незрелых яйцеклеток, что коррелирует с получением эмбрионов хорошего качества и в дальнейшем увеличивает частоту наступления беременности [43].

Однако в 2000-х годах считалось, что при нормальном уровне гонадотропинов для проведения эффективной программы ВРТ нет необходимости добавлять препараты ЛГ к рФСГ [44].

Добавление ЛГ в протоколах ОС следует назначать пациенткам с гипогонадотропным гипогонадизмом, с «бедным» ответом при стимуляции рекомбинантным ФСГ, а также женщинам в старшем репродуктивном возрасте. Целесообразно назначение рЛГ с 1-го дня стимуляции в форме препарата в соотношении 150 МЕ рФСГ+75 МЕ рЛГ [45]. У пациенток с «бедным» ответом применение рФСГ+рЛГ повышает частоту наступления беременности и родов [46].

По данным P. Leherт и соавт. (2014 г.), у пациенток старшего репродуктивного возраста физиологически снижается уровень рецепторов к ЛГ, следовательно, уменьшается активность андрогенов, которые влияют на чувствительность фолликулов к ФСГ [47].

У пациенток в молодом репродуктивном возрасте возможно назначение чистого рЛГ при неожиданно плохом ответе на стимуляцию и сохранном ОР с 6–7-го дня в цикле ОС, а также целесообразно назначение ЛГ-компонента при сниженном ОР, что описано в 2017 г. в кокрейновском обзоре [48–50].

Необходимо отметить, что в 2020 г. в Российской Федерации представлен новый препарат, разработанный для лечения пациенток с бесплодием, – фоллитропин дельта, являющийся рекомбинантным человеческим ФСГ. Фоллитропин дельта – новая молекула рФСГ из клеточной линии человека (PER.C6). Алгоритм дозирования основан на уровне концентрации антимюллера гормона в сыворотке крови и массе тела пациентки, который позволяет подобрать индивидуальную дозировку для стимуляции овуляции без необходимости ее коррекции в течение терапии, а также с целью снижения риска развития СГЯ без уменьшения эффективности программы ВРТ [51].

В исследовании RAINBOW проведен субанализ данных, в результате чего сделан вывод о том, что коэффициент живорождения у пациенток в длинных протоколах с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона в свежих циклах переносов составил 43%, а совокупный коэффициент живорождения в нативных протоколах и в протоколах криопереносов – 58% [52]. В 2022 г. запущено исследование BEYOND, в котором оценивали безопасность и эффективность применения фоллитропина дельта [53].

Анализ исследования данных о применении фоллитропина дельта в ОС подтверждает эффективность и безопасность его применения у женщин с различным ОР, включая пациенток с эндокринным фактором бесплодия, СПКЯ и ановуляторным бесплодием [52].

Заключение

Таким образом, на современном этапе развития репродуктивной медицины в протоколах ОС не установлено, какой из основных препаратов гонадотропинов обладает безусловным терапевтическим преимуществом.

Очевидно, что для окончательного суждения по вопросу о предпочтительности выбора гонадотропина в протоколе ОС необходимо продолжить исследование основных препаратов, а также проанализировать анамнестические данные пациенток, что позволит дать объективную сравнительную оценку протоколов ВРТ.

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: С.Я. Острина – подготовка данных, выполнение рутинной работы по систематизации материала, написание текста статьи; О.Ф. Серова – постановка задачи исследования, научное руководство; Е.Б. Рудакова – научное редактирование, критический обзор; Е.А. Федорова – критический обзор.

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: S.Ya. Ostrina – preparing data, performing routine work to systematize the material, writing the text of the article; O.F. Serova – formulation of the research problem, scientific supervision; E.B. Rudakova – scientific editing, critical review; E.A. Fedorova – critical review.

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. Papageorgiou K, Mastora E, Zikopoulos A, et al. Interplay Between mTOR and Hippo Signaling in the Ovary: Clinical Choice Guidance Between Different Gonadotropin Preparations for Better IVF. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:702446. DOI:10.3389/fendo.2021.702446
2. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):3361-73. DOI:10.1210/clinem/dgaa513
3. Lunenfeld B, Bilger W, Longobardi S, et al. Decision points for individualized hormonal stimulation with recombinant gonadotropins for treatment of women with infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(12):1027-36. DOI:10.1080/09513590.2019.1650345
4. Brown J, Farquhar C. Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD002249. DOI:10.1002/14651858.CD002249.pub5
5. Gadalla MA, Huang S, Wang R, et al. Effect of clomiphene citrate on endometrial thickness, ovulation, pregnancy and live birth in anovulatory women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):64-76. DOI:10.1002/uog.18933
6. Hembram M, Biswas R, Jain A. A Study of Controlled Ovarian Stimulation with Clomiphene Citrate or Letrozole in Combination with Gonadotropins and IUI in Unexplained Infertility. *J Hum Reprod Sci*. 2017;10(3):173-7. DOI:10.4103/jhrs.JHRS_120_16
7. Vyrides AA, El Mahdi E, Giannakou K. Ovulation induction techniques in women with polycystic ovary syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:982230. DOI:10.3389/fmed.2022.982230
8. Zeng L-H, Rana S, Hussain L, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Disorder of Reproductive Age, Its Pathogenesis, and a Discussion on the Emerging Role of Herbal Remedies. *Front Pharmacol*. 2022;13:874914. DOI:10.3389/fphar.2022.874914
9. Fevold HL. The gonadotropic hormones. *Cold Spring Harbor Symp (Quantitative Biology)*. 1937;5:93.
10. Borth R, Lunenfeld B, Watteville H. Gonadotropic activity of urinary extracts of climacteric females. *Experientia*. 1954;10(6):266-8 (in French). DOI:10.1007/BF02157401
11. Lunenfeld B. Treatment of anovulation by human gonadotropins. *J Int Fed Gynecol Obstet*. 1963;1:15.
12. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2(8085):366. DOI:10.1016/s0140-6736(78)92957-4
13. Howles CM. Genetic engineering of human FSH (Gonal-F). *Hum Reprod Update*. 1996;2(2):172-91. DOI:10.1093/humupd/2.2.172
14. Setti PEL, Alviggi C, Colombo GL, et al. Human recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) compared to urinary human menopausal gonadotropin (HMG) for ovarian stimulation in assisted reproduction: a literature review and cost evaluation. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(5):497-503. DOI:10.1007/s40618-014-0204-4
15. Коган И.Ю., Гзгзян А.М., Лесик Е.А. Протоколы стимуляции яичников в циклах ВРТ: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Kogan Iu, Gzgzian AM, Lesik EA. Protokoly stimulatsii iaichnikov v tsiklakh VRT: rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
16. Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Смольникова В.Ю. Анализ клинической эффективности человеческих менопаузальных гонадотропинов в программе вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский Совет*. 2021;(13):34-41 [Drapkina YuA, Makarova NP, Smolnikova VYu. Analysis of the clinical efficiency of human menopausal gonadotropins in the assisted reproductive technology program. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):34-41 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-13-34-41
17. Di Segni N, Busnelli A, Secchi M, et al. Luteinizing hormone supplementation in women with hypogonadotropic hypogonadism seeking fertility care: Insights from a narrative review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:907249. DOI:10.3389/fendo.2022.907249
18. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD010537. DOI:10.1002/14651858.CD010537.pub5
19. Casarini L, Riccetti L, Paradiso E, et al. Two human menopausal gonadotropin (hMG) preparations display different early signaling in vitro. *Mol Hum Reprod*. 2020;26(12):894-905. DOI:10.1093/molehr/gaaa070
20. Bühler KE, Fischer R, Verpillat P, et al. Comparative effectiveness of recombinant human follicle-stimulating hormone alfa (r-hFSH-alfa) versus highly purified urinary human menopausal gonadotropin (hMG HP) in assisted reproductive technology (ART) treatments: a non-interventional study in Germany. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):90. DOI:10.1186/s12958-021-00768-3
21. Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю., Стрижова Т.В., и др. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии. *Медицинский Совет*. 2015;(9):84-91 [Rudakova EB, Zamakhovskaya LY, Strizhova TV, et al. Outcomes of in vitro fertilization as a multifactorial clinical problem or reproductive medicine. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(9):84-91 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-9-84-91
22. Orvieto R, Venetis CA, Fatemi HM, et al. Optimising Follicular Development, Pituitary Suppression, Triggering and Luteal Phase Support During Assisted Reproductive Technology: A Delphi Consensus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:675670. DOI:10.3389/fendo.2021.675670
23. Gerli S, Bini V, Favilli A, Di Renzo GC. Clinical efficacy and cost-effectiveness of HP-human FSH (Fostimon®) versus rFSH (Gonal-F®) in IVF-ICSI cycles: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(6):520-9. DOI:10.3109/09513590.2012.758703
24. Haas J, Miller TE, Nahum R, et al. The role of ICSI vs. conventional IVF for patients with advanced maternal age – a randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(1):95-100. DOI:10.1007/s10815-020-01990-5
25. Sánchez MF, Višnová H, Larsson P, et al. A randomized, controlled, first-in-patient trial of choriogonadotropin beta added to follitropin delta in women undergoing ovarian stimulation in a long GnRH agonist protocol. *Hum Reprod*. 2022;37(6):1161-74. DOI:10.1093/humrep/deac061
26. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):433-57. DOI:10.1093/humupd/dmt014
27. Tal J, Ziskind G, Ohel G. Hp-HMG compared with recombinant FSH reduces the rate of OHSS in high responders in IVF/ICSI by affecting follicular development. *Hum Reprod*. 2010;25(Suppl. 1):Abstract:527:319.
28. Chen X, Wei S, Yue L, et al. Serum LH Levels on hCG Trigger Day Affect IVF Outcomes Intensified by Poor Ovarian Reserve and Advanced Age. DOI:10.21203/rs.3.rs-3259838/v1
29. Назаренко Т.А. Клинико-экономическое обоснование применения пролонгированного гонадотропина в программах экстракорпорального оплодотворения и новые возможности корифоллитропина альфа. *Гинекология*. 2017;19(3):4-11 [Nazarenko TA. Clinical-economic rational of using of prolonged gonadotropin in IVF programs in according to the new opportunities of corifollitropin alfa. *Gynecology*. 2017;19(3):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_19.3.4-11
30. Габараева В.В., Калугина А.С. Сравнительная эффективность препарата корифоллитропин-альфа в программе донорства ооцитов. *Проблемы репродукции*. 2015;21(5):58-62 [Gabaraeva VV, Kalugina AS. Comparative efficacy of the drug corifollitropin-alpha in oocyte donation program. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(5):58-62 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201521558-62
31. Tarlatzis BC, Griesinger G, Leader A, et al. Comparative incidence of ovarian hyperstimulation syndrome following ovarian stimulation with corifollitropin alfa or recombinant FSH. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(4):410-9. DOI:10.1016/j.rbmo.2012.01.005
32. Назаренко Т.А., Боярский К.Ю., Горская О.С., и др. Клинические аспекты применения корифоллитропина альфа в программах ВРТ. *Проблемы репродукции*. 2014;(6):23-7 [Nazarenko TA, Khan TV, Gorskaia OS, et al. Clinical aspects of controlled ovarian stimulation

- with corifollitropin alfa in ART. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2014;(6):23-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/re-pro201420623-27
33. Souza PMG, de Carvalho BR, Nakagawa HM, et al. Corifollitropin alfa compared to daily rFSH or HP-HMG in GnRH antagonist controlled ovarian stimulation protocol for patients undergoing assisted reproduction. *JBRA Assist Reprod*. 2017;21(2):67-9. DOI:10.5935/1518-0557.20170017
 34. Liu Y, Yang M, Garg V, et al. Economic Impact of Non-Medical Switching from Originator Biologics to Biosimilars: A Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2019;36(8):1851-77. DOI:10.1007/s12325-019-00998-3
 35. Chua SJ, Mol BW, Longobardi S, et al. Biosimilar recombinant follitropin alfa preparations versus the reference product (Gonal-F®) in couples undergoing assisted reproductive technology treatment: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):51. DOI:10.1186/s12958-021-00727-y
 36. Hu L, Zhang S, Quan S, et al. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(6):4918-30. DOI:10.18632/aging.102919
 37. Камилова Д.П., Овчинникова М.М., Абляева Э.Ш., и др. Эффективность применения биоаналогового фоллитропина альфа в реальной клинической практике: результаты наблюдательного исследования «ФОЛЛИТРОПИН». *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(1):5-21 [Kamilova DP, Ovchinnikova MM, Ablyayeva ESh, et al. An observational study "FOLLITROPIN" comparing the efficacy of follitropin alfa biosimilar: the real-world data. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(1):5-21 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.212
 38. Курцер М.А., Касьянова Г.В., Овчинникова М.М., Хетагурова Д.Т. Ретроспективное сравнительное исследование исходов вспомогательных репродуктивных технологий у женщин в программах экстракорпорального оплодотворения с применением рекомбинантных гонадотропинов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(3):277-86 [Kurtser MA, Kasyanova GV, Ovchinnikova MM, Khetagurova DT. Retrospective comparative study on artificial reproductive technology outcomes in women undergoing in vitro fertilization with recombinant gonadotropins. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(3):277-86 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.304
 39. Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Efficacy and safety of follitropin alfa biosimilars compared to their reference product: a Meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(5):406-14. DOI:10.1080/09513590.2020.1792437
 40. De Mora F, Howles CM. Overlapping biosimilar and originator follitropin alfa preparations: How much closer can they get? *Drug Discov Today*. 2022;27(8):2071-5. DOI:10.1016/j.drudis.2022.04.022
 41. Экспертный совет по возможностям импортозамещения препаратов фоллитропина альфа в циклах ЭКО. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(4):470-92 [Advisory Board on potential import substitution of follitropin alfa preparations in IVF cycles. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(4):470-92 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.246
 42. Виноградова Л.В., Мишиева Н.Г., Абубакиров А.Н., и др. Гормональные особенности циклов ВРТ, стимулированных человеческим менопаузальным гонадотропином и рекомбинантным ФСГ в протоколах с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона. *Акушерство и гинекология*. 2014;11:88-95 [Vinogradova LV, Mishieva NG, Abubakirov AN, et al. Hormonal peculiarities of IVF cycles stimulated by human menopausal gonadotropin and recombinant FSH in protocols with antagonist of gonadotropin-releasing-hormone. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;11:88-95 (in Russian)].
 43. Калугина А.С., Ткачук А.Г. Эффективность применения рекомбинантного лютеинизирующего гормона: логичный выбор для сложного пациента в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Проблемы репродукции*. 2019;25(3):63-71 [Kalugina AS, Tkachuk AG. Effectiveness of recombinant luteinizing hormone application: a logical choice for a complex patient in ART programs. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(3):63-71 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20192503163
 44. Al Wattar BH, Talaulikar V. In praise of ovulation induction for the management of anovulatory subfertility. *Reprod Biomed Online*. 2023;47(2):103219. DOI:10.1016/j.rbmo.2023.04.010
 45. Hill MJ, Levy G, Levens ED. Does exogenous LH in ovarian stimulation improve assisted reproduction success? An appraisal of the literature. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(3):261-71. DOI:10.1016/j.rbmo.2011.12.005
 46. Humaidan P, La Marca A, Alviggi C, et al. Future Perspectives of POSEIDON Stratification for Clinical Practice and Research. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:439. DOI:10.3389/fendo.2019.00439
 47. Leher P, Kolibianakis EM, Venetis CA, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:17. DOI:10.1186/1477-7827-12-17
 48. Vuong TN, Phung HT, Ho MT. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ≥ 35 years: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2015;30(5):1188-95. DOI:10.1093/humrep/dev038
 49. Mochtar MH, Danhof N, Ayeleke RO, et al. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(5):CD005070. DOI:10.1002/14651858.cd005070.pub3
 50. König TE, van der Houwen LEE, Overbeek A, et al. Recombinant LH supplementation to a standard GnRH antagonist protocol in women of 35 years or older undergoing IVF/ICSI: a randomized controlled multicentre study. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2804-12. DOI:10.1093/humrep/det266
 51. Калугина А.А., Боярский К.Ю., Маколкин А.А., и др. Обзор результатов клинических исследований фоллитропина дельта в протоколах овариальной стимуляции. Первый опыт применения в России. *Акушерство и гинекология*. 2021;11:246-64 [Kalugina AA, Boyarsky KYu, Makolkin AA. Review of the results of clinical studies of follitropin delta in ovarian stimulation protocols. The first experience of its use in Russia. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;11:246-64 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.11.246-264
 52. Fernández Sánchez M, Višnová H, Larsson P, et al. A randomized, controlled, first-in-patient trial of choriogonadotropin beta added to follitropin delta in women undergoing ovarian stimulation in a long GnRH agonist protocol. *Hum Reprod*. 2022;37(6):1161-74. DOI:10.1093/humrep/deac061
 53. Blockeel C, Griesinger G, Rago R, et al. Prospective multicenter non-interventional real-world study to assess the patterns of use, effectiveness and safety of follitropin delta in routine clinical practice (the PROFILE study). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:992677. DOI:10.3389/fendo.2022.992677

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024

Особенности репродуктивной функции девочек и женщин с ревматоидным артритом

А.В. Казакова[✉], Г.В. Санталова, П.В. Карташова, Г.Ю. Порецкова, И.Е. Дуфинец

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Аннотация

Ревматоидный артрит – одно из наиболее часто встречаемых и тяжелых аутоиммунных заболеваний. Распространенность ревматоидного артрита среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2%. Распространенность ювенильного идиопатического артрита составляет примерно 6 на 10 тыс. детей. Заболевание у девочек встречается в 2 раза чаще, чем у мальчиков. В некоторых исследованиях продемонстрировано возможное влияние высокой кумулятивной дозы метотрексата на функцию яичников у пациенток с системной красной волчанкой, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить этот эффект. Анализ литературных данных позволил нам обозначить прогностически значимые факторы развития аутоиммунной овариальной недостаточности у пациенток репродуктивного возраста с ревматической патологией, отметить факт недостающих сведений о состоянии репродуктивной системы у больных женского пола с ювенильным артритом.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, уровень антимюллера гормона, аутоиммунная овариальная недостаточность

Для цитирования: Казакова А.В., Санталова Г.В., Карташова П.В., Порецкова Г.Ю., Дуфинец И.Е. Особенности репродуктивной функции девочек и женщин с ревматоидным артритом. Гинекология. 2024;26(1):22–27. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202645

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Features of the reproductive function of girls and women with rheumatoid arthritis: A review

Anna V. Kazakova[✉], Galina V. Santalova, Polina V. Kartashova, Galina Yu. Poretskova, Irina E. Dufinets

Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract

Rheumatoid arthritis is one of the most common and severe autoimmune diseases. The prevalence of rheumatoid arthritis among adults in different geographical areas of the world ranges from 0.5 to 2%. The prevalence of juvenile rheumatoid arthritis is approximately 6 per 10 thousand children. The disease occurs 2 times more often in girls than in boys. Some studies have demonstrated a possible effect of high cumulative doses of methotrexate on ovarian function in patients with systemic lupus erythematosus, but further studies are needed to confirm this effect. The analysis of literature data allowed us to identify prognostically significant factors in the development of autoimmune ovarian failure in patients of reproductive age with rheumatic pathology, and to note the fact that there is missing information about the state of the reproductive system in female patients with juvenile arthritis.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis, anti-Mullerian hormone level, autoimmune ovarian failure

For citation: Kazakova AV, Santalova GV, Kartashova PV, Poretskova GYu, Dufinets IE. Features of the reproductive function of girls and women with rheumatoid arthritis: A review. Gynecology. 2024;26(1):22–27. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202645

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее часто встречаемых и тяжелых аутоиммунных заболеваний. Патология РА сложна и включает взаимодействие между генетическими факторами риска и триггерами окружаю-

щей среды, а также врожденными и адаптивными иммунными реакциями [1, 2].

Распространенность РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2% [3, 4]. По данным официальной статистики в 2017 г. в России заре-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Казакова Анна Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: a.v.kazakova@samsmu.ru; ORCID: 0000-0002-9483-8909

Санталова Галина Владимировна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: galina.santalova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6078-2361

Карташова Полина Владимировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии Института педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: polinarunova94@gmail.com; ORCID: 0009-0003-1340-5154

Порецкова Галина Юрьевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: vra4_pediatr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3131-1368

Дуфинец Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-2281-6495

[✉]Anna V. Kazakova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Samara State Medical University. E-mail: a.v.kazakova@samsmu.ru; ORCID: 0000-0002-9483-8909

Galina V. Santalova – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University. E-mail: galina.santalova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6078-2361

Polina V. Kartashova – Assistant, Samara State Medical University. E-mail: polinarunova94@gmail.com; ORCID: 0009-0003-1340-5154

Galina Yu. Poretskova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Samara State Medical University. E-mail: vra4_pediatr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3131-1368

Irina E. Dufinets – Cand. Sci. (Med.), Samara State Medical University. ORCID: 0000-0002-2281-6495

гистрировано более 300 тыс. пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования РА страдает около 0,6% общей популяции [1, 5, 6]. РА встречается у женщин преимущественно детородного возраста в 3 раза чаще, чем у мужчин. На деторождение влияет не только активность заболевания, но и медикаментозная терапия [7].

Распространенность ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) составляет примерно 6 на 10 тыс. детей. Заболевание у девочек встречается в 2 раза чаще, чем у мальчиков. В России распространенность ЮИА у детей до 14 лет составляет 49,57 на 100 тыс. детского населения, а в возрасте 15–17 лет ЮИА регистрируют у 121,53 на 100 тыс. подростков. Распространенность системного варианта ювенильного артрита (сЮА) неизвестна. В Европе она составляет 0,3–0,8 на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет. Доля сЮА в структуре юношеского артрита составляет от 5 до 15% в Северной Америке и Европе, 50% – в Японии. В Регистре Министерства здравоохранения Российской Федерации зарегистрировано 963 ребенка с сЮА [8].

РА характеризуется прогрессирующей деструкцией суставов и поражением систем внутренних органов. В настоящее время аутоиммунные процессы широко признаны одним из возможных механизмов многих заболеваний человека. Наличие аутоиммунных нарушений неоднократно ассоциировалось с нарушением репродуктивной функции. Известно, что у 1/3 пациенток с РА снижена фертильность. Этот факт диагностировался до наступления первой беременности [9]. М. Slowse и соавт. (2012 г.), проводя оценку репродуктивной функции женщин с РА и системной красной волчанкой (СКВ), установили, что 55% женщин с РА и 64% с СКВ имели меньше детей, чем планировали изначально [10]. В течение 2011–2016 гг. ряд авторов проводили исследования репродуктивной функции женщин с РА, результаты которых свидетельствовали о снижении фертильности [10–12].

В работах Б.Т. Турмухамбетовой и соавт. (2020 г.) представлены сведения о состоянии менструального цикла у женщин с РА. Отмечено, что частота его нарушений составляет 51,85%. При этом превалирует гипоменструальный синдром. Среди причин бесплодия при РА преобладающим выделен эндокринный фактор – 66,66% [13].

Пациенты и родители людей с ревматическими заболеваниями выражают беспокойство по поводу влияния этих состояний на будущую фертильность и репродуктивное здоровье.

В настоящее время уделяют большое внимание изучению влияния аутоиммунных процессов на репродуктивную функцию женщин, приводящих к снижению фертильности [14–16].

Взаимосвязь между аутоиммунными заболеваниями и показателями овариального резерва отмечают многие исследователи. Известно, что женские гормоны выполняют иммуномодулирующую роль, что объясняет выраженность гендерно-специфического аспекта аутоиммунных заболеваний, при которых именно яичник является мишенью аутоиммунной атаки. Дисфункция яичников при этом процессе может стать причиной преждевременной недостаточности яичников – ПНЯ [17].

Проблема фертильности при ревматических заболеваниях, в частности при ЮИА, изучена недостаточно. За последние 15 лет исследования в данном направлении проводили в основном при СКВ и РА. Работ, касающихся репродуктивной функции при ЮИА, мало [18–20].

Аутоиммунные поражения репродуктивной системы формируются не только при активации иммунной системы в целом, но и при реакции иммунной системы, направленной непосредственно против антигенов тканей яичников [3].

В результате воздействия аутоантител на ткани репродуктивной системы женщины может формироваться как субклиническая форма ПНЯ, так и явная клиника ПНЯ. Важно диагностировать 1-й вариант, т.е. снижение овариального резерва и «бедный» овариальный ответ (БОО) на стимуляцию овуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий [4].

Известны доказанные факторы риска БОО: поздний репродуктивный возраст, эндометриоз, операции на яичниках в анамнезе и ожирение [21], главными предикторами из которых являются поздний репродуктивный возраст, операции на органах малого таза в анамнезе и наследственность. Но вместе с тем известны факты наличия БОО у девушек без отмеченных факторов риска на фоне нормального овариального резерва. По мнению ряда авторов, причинными патогенетическими факторами развития БОО в этих случаях могут быть нарушения аутоиммунного характера [22], когда яичник является своего рода мишенью для аутоиммунной агрессии при системных аутоиммунных заболеваниях [23]. Так, 10–30% женщин с ПНЯ имеют аутоиммунную патологию [24], представленную тиреозитом, миастенией, СКВ, РА и болезнью Крона, которая способна влиять на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий [25, 26]. Важно диагностировать ПНЯ, пока полностью не истощен овариальный резерв и имеются антигены-мишени в ткани яичника [27]. В связи с этим следует определять БОО как ранний этап развития аутоиммунной формы ПНЯ. Такая необходимость объясняется сопоставимостью распространенности антиовариальных антител (АОА) у пациенток с БОО и ПНЯ [28]. Аутоиммунный оофорит (АО) в подростковом возрасте рассматривается как составная часть аутоиммунного полиэндокринного синдрома [29]. Несмотря на то что аутоиммунные поражения яичников являются наиболее часто встречающейся аутоиммунной патологией, исследований по изучению их распространенности не проводили. Между тем определение АОА позволяет контролировать результат терапии бесплодия [30].

Аутоиммунный процесс в яичниках как причинный фактор обратимой формы ПНЯ тесно связан с состоянием клеточного и гуморального звена иммунитета, в частности с повышением активности периферических Т-лимфоцитов [31].

Есть исследования, свидетельствующие, что у женщин, страдающих РА, наблюдались бесплодие несного генеза, более длительное ожидание беременности, ановуляция, сниженный овариальный резерв, ПНЯ [32, 33].

ЮИА возникает преимущественно в репродуктивном возрасте, однако нет систематических данных о функции яичников при этом заболевании [34]. Женщины с РА имеют более высокий риск неблагоприятных исходов беременности [7].

Оценке влияния терапии ЮИА на половое развитие посвящены многие исследования. Так, отмечено, что более выраженная задержка полового созревания при ЮИА связана с началом заболевания в препубертатном возрасте. Объясняется это системными эффектами воспаления и медикаментозным лечением [35].

Ј. Packham и соавт. (2003 г.) изучали влияние длительного течения ЮИА на частоту ПНЯ у женщин. Они сделали вывод, что наряду с часто встречающейся идиопатической ПНЯ у многих с ЮИА наблюдалась ятрогенная ПНЯ, связанная с применением хлорамбуцила [36].

Для лечения ЮА в настоящее время применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды, метотрексат и биологические препараты (ингибиторы интерлейкина-1 (канакинумаб) и интерлейкина-6 (тоцилизумаб), ингибиторы фактора некроза

опухоли а) [8]. Вопрос о плодной безопасности для женщин с РА является весьма актуальным в связи с необходимостью применения множества базисных противовоспалительных препаратов [19].

Опубликовано достаточно данных исследований, посвященных изучению взаимосвязи между биологическими препаратами и возникновением инфекций, злокачественных новообразований, но мало исследований по поводу их влияния на репродуктивное здоровье девочек [37, 38]. Известно, что НПВП могут быть причиной снижения фертильности за счет подавления нормальной овуляции. Причиной является способность НПВП ингибировать циклооксигеназу-2 и образование простагландинов. Между тем простагландины, в частности простагландин E₂, непосредственно участвуют в процессе овуляции, оплодотворения, имплантации плодного яйца, индукции родов, регуляции менструального кровотечения, вызывают синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула [39]. Результаты исследования S. Salman и соавт. подтверждают негативное влияние данной группы препаратов на репродуктивную систему у женщин: прием диклофенака, напроксена, эторикоксиба при болях в спине в первые 10 дней менструального цикла приводил к отсутствию овуляции и снижению уровня прогестерона к концу терапии [40]. Кроме этого, доказанным является и способность НПВП нарушать функцию ресничек фаллопиевых труб [39, 41].

Негативное влияние глюкокортикостероидов на эндокринные органы проявляется в угнетении секреции адренокортикотропного гормона и гонадотропина в передней доле гипофиза, снижении функции половых желез с развитием вторичной аменореи и бесплодия, подавлении секреции тиреоидных гормонов [42, 43].

Имеются сообщения о развитии субфертильности после длительного лечения цитотоксическими препаратами и глюкокортикостероидами с последующим возникновением ановуляторного и нерегулярного менструального цикла у детей и подростков при РА с высокой степенью активности заболевания и при дебюте РА [44, 45]. Циклофосфамид способен вызывать гибель яйцеклетки [46].

В некоторых исследованиях продемонстрировано возможное влияние высокой кумулятивной дозы метотрексата на функцию яичников у пациенток с СКВ, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить этот эффект [47].

Овариальный резерв можно оценить, измерив уровень антимюллера гормона (АМГ) в сыворотке крови, который является «краеугольным камнем в изучении бесплодия» [48].

АМГ синтезируется в гранулезных клетках преантральных и антральных фолликулов яичника, относится к гликопротеидам. Выработка АМГ начинается с 36-й недели внутриутробного развития. Его уровень увеличивается в подростковом возрасте и достигает максимума к 25 годам, снижаясь в последующем, в период менопаузы не обнаруживается [49]. АМГ стимулирует фолликулы благодаря участию в регуляции фолликулогенеза и способности уменьшать экспрессию факторов роста. По уровню АМГ определяется овариальный резерв женщины, его возможно определять в любой день менструального цикла [50].

Имеется подтверждение, что АМГ является чувствительным маркером снижения овариального резерва уже на ранней клинической стадии и обладает высокой чувствительностью и специфичностью [51, 52]. Этот гормон можно использовать в качестве маркера овуляторной формы ПНЯ. Выявлены критерии постановки диагноза: показатель АМГ ниже возрастной нормы, аномальное количество CGG-повторов обнаруживается в гене *FMR1* [50]. Кроме использования АМГ для диагностики ПНЯ его уровень яв-

ляется достоверным маркером старения яичников и может использоваться в качестве прогностического показателя наступления менопаузы. Установлены следующие нормы уровня АМГ для женщин в соответствии с возрастом [53]:

- 18–25 лет – 0,47–11,17 нг/мл;
- 26–30 лет – 0,52–11,03 нг/мл;
- 31–35 лет – 0,05–11,61 нг/мл;
- 36–40 лет – 0,03–6,60 нг/мл;
- 41–45 лет – 0,00–3,27 нг/мл;
- 46 лет и более – 0,00–1,15 нг/мл.

Важна точность определения уровня данного гормона, что достигается с помощью передовых тест-систем и подтверждения качества анализов на преаналитической, аналитической и постаналитической стадиях лабораторных исследований. Современные лаборатории обеспечивают точность результатов и полный объем исследуемых опций. В Самарском регионе высокий уровень лабораторных исследований обеспечивается медицинской компанией ИНВИТРО, оказывающей поддержку и в проведении научных работ. Данная сеть лабораторий предоставляет возможность уточнения гормонального фона у пациентов разного возраста.

Есть исследования, в которых не прослеживалась взаимосвязь между проводимым лечением и уровнем АМГ, но есть предположения, что на фертильность при РА может влиять воспалительный процесс [54–56].

Доказательства аутоиммунного процесса, поражающего яичники, накопились с тех пор, как эта концепция была впервые предложена более 40 лет назад [23, 30, 57]. Имеются многочисленные сообщения об АОА, связанных с ПНЯ [58–62] и бесплодием [63–67].

Ткань половых желез является частой мишенью для аутоиммунных атак, что может приводить к дисфункции яичников. Из многочисленных компонентов гонад, служащих возможными антигенами, стероидпродуцирующие клетки являются наиболее частыми мишенями для продукции антител [68].

АОА представляют собой совокупность антител, включающую антитела против ооцита [69], стероидпродуцирующих клеток [30], гранулезной мембраны, пеллюцидной зоны, внутренней теки, ооплазмы, гонадотропина [28], рецепторы гонадотропинов и 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа [66].

Выработка специфических аутоантител к тканям яичника происходит при аутоиммунных сдвигах [70]. Что касается АО, то он является главным фактором, способствующим возникновению первично-яичниковой недостаточности и бесплодия, особенно если аутоиммунные процессы сопровождаются воспалением придатков матки [71]. У 19,2–31,5% женщин с нормогонадотропной недостаточностью яичников определяются АОА [72], что необходимо учитывать при организации терапии больных с аутоиммунным заболеванием и, в частности, с РА. Важным представляется выявление факторов риска развития АО у женщин репродуктивного возраста. Недавно альдегиддегидрогеназа, селенсвязывающий белок 1 [73], человеческий белок теплового шока 90- β [74] и анти- α -енолаза признаны особыми антигенами антиовариального аутоиммунитета. Однако высокая ложноположительность и низкая специфичность теста были основными проблемами при оценке эффективности АОА [75]. Сообщалось, что цитотоксический эффект АОА в сочетании с активацией системы комплемента снижает выработку прогестерона гранулезными клетками [76]. Более того, сообщалось, что АОА ингибируют синтез ДНК и рост гранулезных клеток [77]. Таким образом, АОА играют решающую роль в репродуктивной активности яичников человека, и действительно, развитие ПНЯ связано с аутоиммунными реакциями на ткань яичника более

чем в 1/2 случаев ПНЯ. АОА могут быть обнаружены даже у женщин с нормальным базальным уровнем фолликулостимулирующего гормона и ингибина без клинических симптомов. Однако бессимптомные женщины с АОА имеют повышенный риск недостаточности яичников [78, 79].

От 40 до 50% женщин с ПНЯ или необъяснимым бесплодием имеют АОА [62, 63]. Есть исследования, выявившие наличие АОА у женщин с СКВ, рассеянным склерозом, РА и аутоиммунным васкулитом [80, 81].

АОА можно рассматривать как независимый маркер аутоиммунного заболевания яичников и с его помощью прогнозировать будущую ПНЯ [2]. Имеются наблюдения, что недостаточность яичников может на 8–14 лет предшествовать болезни Аддисона [82].

Таким образом, анализ литературных данных позволил нам обозначить прогностически значимые факторы развития аутоиммунной овариальной недостаточности у пациенток репродуктивного возраста с ревматической патологией, отметить факт недостающих сведений о состоянии репродуктивной системы у больных женского пола с ЮА.

Заключение

В настоящее время проблема ПНЯ находится в центре внимания акушеров-гинекологов во всем мире. Выявление причинных факторов, среди которых аутоиммунные заболевания занимают важное место, представляется весьма актуальным. Ранняя диагностика данной патологии уже в детском и подростковом возрасте особенно необходима для предупреждения развития серьезных осложнений впоследствии. Важно систематизировать имеющиеся современные сведения диагностики ПНЯ, провести оценку таких показателей, как фолликулостимулирующий гормон, АМГ, АОА и другие, для использования их в качестве прогностических критериев ПНЯ у пациенток разного возраста с ревматическими заболеваниями.

Современные лаборатории обеспечивают должный уровень качества и спектр опций, позволяющие проводить соответствующий проблеме набор исследований. В Российской Федерации сеть ИНВИТРО предоставляет возможность лабораторной оценки репродуктивной функции пациенток с РА, что способствует ранней предикции и превенции репродуктивных неудач, связанных с этой патологией.

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. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021 [Rheumatoidnyi artrit. Klinicheskie rekomendatsii. Ministerstvo zdavookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. 2021 (in Russian)].
2. Huang C, AlSubki L, Yamaya A, et al. Poor ovarian response in assisted reproductive technology cycles is associated with anti-ovarian antibody and pro-inflammatory immune responses. *J Reprod Immunol.* 2023;160:104152. DOI:10.1016/j.jri.2023.104152
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023-38. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
4. Van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):174-87. DOI:10.1016/j.berh.2018.10.005
5. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология.* 2008;46(4):4-13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Rheumatology Science and Practice.* 2008;46(4):4-13 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2008-529
6. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть IV. Москва. 2018 [Obshchaia zabolevaemost' vzroslogo naseleniia Rossii v 2017 godu. Statisticheskie materialy. Chast' IV. Moscow. 2018 (in Russian)].
7. Мысаева Г.М., Горемыкина М.В., Манабаева Г.К. Ревматоидный артрит и фертильность: обзор литературы. *Наука и Здоровоохранение.* 2019;21(2):38-43 [Myssayeva GM, Goremykina MV, Manabayeva GK. Rheumatoid arthritis and fertility: literature review. *Science and Healthcare.* 2019;21(2):38-43 (in Russian)].
8. Юношеский артрит с системным началом. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021 [Iunosheskiy artrit s sistemnym nachalom. Klinicheskie rekomendatsii. Ministerstvo zdavookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. 2021 (in Russian)].
9. Jawaheer D, Zhu JL, Nohr EA, Olsen J. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1517-21. DOI:10.1002/art.30327
10. Clowse M, Chakravarty E, Costenbader KH, et al. Effects of infertility, pregnancy loss and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012;64(5):668-74. DOI:10.1002/acr.21593
11. Brouwer J, Fleurbaaij R, Hazes JM, et al. Subfertility in Women With Rheumatoid Arthritis and the Outcome of Fertility Assessments. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017; 69(8):1142-9. DOI:10.1002/acr.23124
12. Перминова С.Г., Власова Г.А., Кошелева Н.М. Репродуктивная функция у женщин с ревматоидным артритом: влияние заболевания и терапии метотрексатом на уровень антимюллерова гормона. *Акушерство и гинекология.* 2020;(4):104-10 [Perminova SG, Vlasova GA, Kosheleva NM. Reproductive function of women with rheumatoid arthritis: the effect of the disease and methotrexate therapy on the serum level of anti-mullerian hormone. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;(4):104-10 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.4.104-110
13. Турмухамбетова Б.Т., Козлова Л.К., Джуламанова А.Б., Никонова Е.Н. Особенности репродуктивной функции женщин с ревматоидным артритом. *Врач.* 2020;31(5):18-22 [Turmukhambetova B, Kozlova L, Dzhulamanova A, Nikonova E. The features of reproductive function in women with rheumatoid arthritis. *Vrach.* 2020;31(5):18-22 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2020-05-04
14. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31(5):702-55. DOI:10.1210/er.2009-0041
15. Kuroda K, Uchida T, Nagai S, et al. Elevated serum thyroid-stimulating hormone is associated with decreased anti-Müllerian hormone in infertile women of reproductive age. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(2):243-7. DOI:10.1007/s10815-014-0397-7

16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril*. 2015;104(3):545-53. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.05.028
17. Desai MK, Brinton RD. Autoimmune Disease in Women: Endocrine Transition and Risk Across the Lifespan. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:265. DOI:10.3389/fendo.2019.00265
18. Кошелева Н.М., Хузмиева С.И., Алекберова З.С. Системная красная волчанка и беременность. II. Влияние системной красной волчанки на исходы беременности. *Научно-практическая ревматология*. 2006;44(2):52-9 [Kosheleva NM, Husmieva SI, Alekberova ZS. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. II. Influence of systemic lupus erythematosus on pregnancy outcomes. *Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(2):52-9 (in Russian)].
19. Кошелева Н.М., Матянова Е.В. Ревматоидный артрит и беременность. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):589-99 [Kosheleva NM, Matyanova EV. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):589-99 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-589-599
20. Лила А.М., Трофимов Е.А., Лила В.А. Системная красная волчанка: особенности течения у беременных и варианты терапии. *Современная ревматология*. 2015;9(3):43-7 [Lila AM, Trofimov EA, Lila VA. Systemic lupus erythematosus: Specific features of its course and therapy options. *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):43-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-3-43-47
21. Ванян Р.Э., Менжинская И.В., Долгушина Н.В. Роль аутоиммунных антител в развитии «бедного» овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2014;(3):53-7 [Vanyan RE, Menzhinskaya IV, Dolgushina NV. The role of autoimmune antibodies in poor ovarian response in assisted reproductive technologies (a review). *Problemy Reproduktsii*. 2014;(3):53-7 (in Russian)].
22. Padhy N, Gupta S, Mahla A, et al. Demographic characteristics and clinical profile of poor responders in IVF/ICSI: a comparative study. *J Hum Reprod Sci*. 2010;3(2):91-4. DOI:10.4103/0974-1208.69343
23. Luborsky J. Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies. *J Womens Health Gend Based Med*. 2002;11(7):585-99. DOI:10.1089/152460902760360540
24. Dragojević-Dikić S, Marisavljević D, Mitrović A, et al. An immunological insight into premature ovarian failure (POF). *Autoimmun Rev*. 2010;9(11):771-4. DOI:10.1016/j.autrev.2010.06.008
25. Putowski L, Darmochwal-Kolarz D, Rolinski J, et al. The immunological profile of infertile women after repeated IVF failure (preliminary study). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;112(2):192-6. DOI:10.1016/j.ejogrb.2003.06.012
26. Gleicher N. Antiphospholipid antibodies (aPL) affect in vitro fertilization (IVF) outcome. *Am J Reprod Immunol*. 2001;46(5):330-1. DOI:10.1034/j.1600-0897.2001.d01-20.x
27. Kelkar RL, Meherji PK, Kadam SS, et al. Circulating auto-antibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure. *J Reprod Immunol*. 2005;66(1):53-67. DOI:10.1016/j.jri.2005.02.003
28. Haller-Kikkatalo K, Salumets A, Uibo R. Review on Autoimmune Reactions in Female Infertility: Antibodies to Follicle Stimulating Hormone. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:762541. DOI:10.1155/2012/762541
29. Kokcu A. Premature ovarian failure from current perspective. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(8):555-62. DOI:10.3109/09513590.2010.488773
30. Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Béné MC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update*. 2004;10(2):163-75. DOI:10.1093/humupd/dmh014
31. Sinha P, Kuruba N. Premature ovarian failure. *J Obstet Gynaecol*. 2007;27(1):16-9. DOI:10.1080/01443610601016685
32. Khizroeva J, Nalli C, Bitsadze V, et al. Infertility in women with systemic autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101369. DOI:10.1016/j.beem.2019.101369
33. Eudy AM, McDaniel G, Hurd WW, Clowse MEB. Fertility and Ovarian Reserve among Women with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46(5):455-9. DOI:10.3899/jrheum.180176
34. Ferreira GRV, Tomioka RB, Aikawa NE, et al. Ovarian reserve in young juvenile idiopathic arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2019;29(3):447-51. DOI:10.1080/14397595.2018.1465646
35. Van Pelt Ph, Hokken-Koelega A, Dolhain R, et al. Puberty and disease activity in JIA. From 21st European Pediatric Rheumatology (PREs) Congress, Belgrade, Serbia. 17–21 September 2014. *Pediatric Rheumatology*. 2014;12(Suppl. 1):P151. DOI:10.1186/1546-0096-12-S1-P151
36. Packham JC, Hall MA. Premature ovarian failure in women with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3):347-50. PMID: 12846055
37. Koker O, Sahin S, Adrovic A, et al. A controversial topic in juvenile idiopathic arthritis: Association between biologic agents and malignancy. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(9):1210-8. DOI:10.1111/1756-185x.13906
38. Barut K, Şahin S, Adrovic A, et al. Tuberculin skin test response in patients with juvenile idiopathic arthritis on anti-TNF therapy. *Turk J Med Sci*. 2018;48(6):1109-14. DOI:10.3906/sag-1710-190
39. Кричевская О.А., Гандалоева З.М., Дубинина Т.В. Анкилозирующий спондилит и беременность: современный взгляд на проблему. *Современная ревматология*. 2018;12(3):19-28 [Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Dubinina TV. Ankylosing spondylitis and pregnancy: a current view on the problem. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):19-28 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2018-3-19-28
40. Salman S, Sherif B, Al-Zohyri A. OP0131 Effects of Some Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Ovulation in Women with Mild Musculoskeletal Pain. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:117-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-eular.1062
41. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208840
42. Козлов С.Н., Зузова А.П., Белькова Ю.А. Глюкокортикоидные препараты. 3-е изд. Смоленск: МАКМАХ, 2014 [Kozlov SN, Zuzova AP, Bel'kova IuA. Glukokortikoidnye preparaty. 3-e izd. Smolensk: MAKMAKH, 2014 (in Russian)].
43. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):30. DOI:10.1186/1710-1492-9-30
44. Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(Suppl. 3):iii38-41. DOI:10.1093/rheumatology/ken156
45. Huong DL, Amoura Z, Duhaut P, et al. Risk of failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol*. 2002;29(12):2571-6. PMID: 12465154
46. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*. 2000;160(5):610-9. DOI:10.1001/archinte.160.5.610
47. De Araujo DB, Yamakami LY, Aikawa NE, et al. Ovarian reserve in adult patients with childhood-onset lupus: a possible deleterious effect of methotrexate? *Scand J Rheumatol*. 2014;43(6):503-11. DOI:10.3109/03009742.2014.908237
48. Алекберова З.С., Бижанова Д.А. Болезнь Бехчета: репродуктивная функция и беременность. *Современная ревматология*. 2018;12(2):103-6 [Alekberova ZS, Bizhanova DA. Behcet's disease: reproductive function and pregnancy. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):103-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2018-2-103-106
49. Granger E, Tal R. Anti-Müllerian hormone and its predictive utility in assisted reproductive technologies outcomes. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(2):238-56. DOI:10.1097/GRE.0000000000000436
50. Марченко Л.А., Машаева Р.И. Клинико-лабораторные критерии оккультной формы преждевременной недостаточности яичников. *Гинекология*. 2018;20(6):73-6 [Marchenko LA, Mashaeva RI. Clinical and laboratory criteria for occult form of premature ovarian failure. *Gynecology*. 2018;20(6):73-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2018.6.180069

51. Ткаченко Л.В., Гриценко И.А., Тихаева К.Ю., и др. Оценка факторов риска и прогнозирование преждевременной недостаточности яичников. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(1):73-80 [Tkachenko LV, Gritsenko IA, Tikhayeva KYu, et al. Assessment of risk factors and prediction of premature ovarian failure. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):73-80 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.273
52. Jiao X, Meng T, Zhai Y, et al. Ovarian Reserve Markers in Premature Ovarian Insufficiency: Within Different Clinical Stages and Different Etiologies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:601752. DOI:10.3389/fendo.2021.601752
53. Гузов И.И., Печерина Е.Ю., Ружанская А.В., и др. Определение референтных интервалов антимюллерова гормона, специфичных для российской популяции. *Лабораторная служба*. 2019;8(2):25-35 [Guzov II, Pecherina EYu, Ruzhanskaya AV, et al. Derivation of reference intervals for Antimullerian hormone, specific for russian population. *Laboratory Service*. 2019;8(2):25-35 (in Russian)]. DOI:10.17116/labs2019802125
54. Alexander VM, Ashley-Martin J, Riley JK, et al. Association between arthritis treatments and ovarian reserve: a prospective study. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(6):1203-10. DOI:10.1016/j.rbmo.2021.03.018
55. Zhang XH, Zhang YA, Chen X, et al. Assessment of the Ovarian Reserve by Serum Anti-Müllerian Hormone in Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(4):462-9. DOI:10.1159/000520133
56. Ozer Y, Yildiz M, Turan H, et al. Ovarian reserve in children with juvenile idiopathic arthritis using biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Rheumatol*. 2023;43(1):399-406. DOI:10.1007/s10067-023-06747-w
57. Tuohy VK, Altuntas CZ. Autoimmunity and premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(4):366-9. DOI:10.1097/GCO.0b013e328220e90c
58. Austin GE, Coulam CB, Ryan RJ. A search for antibodies to luteinizing hormone receptors in premature ovarian failure. *Mayo Clin Proc*. 1979;54(6):394-400.
59. Coulam CB, Ryan RJ. Prevalence of circulating antibodies directed toward ovaries among women with premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol*. 1985;9(1):23-4. DOI:10.1111/j.1600-0897.1985.tb00336.x
60. Damewood MD, Zacur HA, Hoffman GJ, Rock JA. Circulating antiovarian antibodies in premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 1986;68(6):850-4.
61. Fenichel P, Sosset C, Barbarino-Monnier P, et al. Prevalence, specificity and significance of ovarian antibodies during spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 1997;12(12):2623-8. DOI:10.1093/humrep/12.12.2623
62. Luborsky JL, Visintin I, Boyers S, et al. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(1):69-75. DOI:10.1210/jcem-70-1-69
63. Meyer WR, Lavy G, DeCherney AH, et al. Evidence of gonadal and gonadotropin antibodies in women with a suboptimal ovarian response to exogenous gonadotropin. *Obstet Gynecol*. 1990;75(5):795-9.
64. Shivers CA, Dunbar BS. Autoantibodies to zona pellucida: a possible cause for infertility in women. *Science*. 1977;197(4308):1082-4. DOI:10.1126/science.70076
65. Singh J, Mhaskar AM. Enzyme-linked immunosorbent determination of autoantibodies to zona pellucida as a possible cause of infertility in women. *J Immunol Methods*. 1985;79(1):133-41. DOI:10.1016/0022-1759(85)90399-0
66. Barbarino-Monnier P, Gobert B, Guillet-Rosso F, et al. Antiovary antibodies, repeated attempts, and outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1991;56(5):928-32. DOI:10.1016/s0015-0282(16)54667-6
67. Luborsky J, Llanes B, Davies S, et al. Ovarian autoimmunity: greater frequency of autoantibodies in premature menopause and unexplained infertility than in the general population. *Clin Immunol*. 1999;90(3):368-74. DOI:10.1006/clim.1998.4661
68. Petriková J, Pura M, Lazúrová I. Antibodies to Gonadal and Adrenal Tissue. In: Autoantibodies (3rd Edition). *Elsevier*. 2014:391-405. DOI:10.1016/B978-0-444-56378-1.00047-2
69. Vallotton MB, Forbes AP. Antibodies to cytoplasm of ova. *Lancet*. 1966;2(7457):264-5. DOI:10.1016/s0140-6736(66)92546-3
70. Царегородцева М.В. Аутоиммунная овариальная недостаточность воспалительного генеза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2008;2:37-42 [Tsaregorodtseva MV. Autoimmunnaia ovarial'naia nedostatochnost' vospalitel'nogo genезa. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznei*. 2008;2:37-42 (in Russian)].
71. Иоселиани Т.Г. Антигены системы HLA при аутоиммунном оофорите. *Вестник Ассоциации эндокринологов Санкт-Петербурга*. 2000;1(8):4 [Ioseliani TG. Antigeny sistemy HLA pri autoimmunnom ooforite. *Vestnik Assotsiatsii endokrinologov Sankt-Peterburga*. 2000;1(8):4 (in Russian)].
72. Coulam CB, Tung KS. Autoimmune basis of premature ovarian failure. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1994;14(4):739-52. DOI:10.1016/S0889-8561(22)00339-3
73. Yu-Rice Y, Edassery SL, Urban N, et al. Selenium-Binding Protein 1 (SBP1) autoantibodies in ovarian disorders and ovarian cancer. *Reproduction*. 2017;153(3):277-84. DOI:10.1530/REP-16-0265
74. Pires ES, Khole VV. Anti-ovarian antibodies: Specificity, prevalence, multiple antigenicity and significance in human ovarian autoimmunity. In: Current Paradigm of Reproductive Immunology. *Trivandrum, India*. 2009:159-190.
75. Pires ES. Multiplicity of molecular and cellular targets in human ovarian autoimmunity: an update. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(9-10):519-24. DOI:10.1007/s10815-010-9440-5
76. McNatty KP. Cyclic changes in antral fluid hormone concentrations in humans. *Clin Endocrinol Metab*. 1978;7(3):577-600. DOI:10.1016/s0300-595x(78)80010-3
77. Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(1):76-91. DOI:10.1002/ppul.1092
78. Cameron IT, O'Shea FC, Rolland JM, et al. Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses, and elevated follicle-stimulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(6):1190-4. DOI:10.1210/jcem-67-6-1190
79. Luborsky J, Pong R. Pregnancy outcome and ovarian antibodies in infertility patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Am J Reprod Immunol*. 2000;44(5):261-5. DOI:10.1111/j.8755-8920.2000.440502.x
80. Sharif K, Watad A, Bridgewood C, et al. Insights into the autoimmune aspect of premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101323. DOI:10.1016/j.beem.2019.101323
81. Irvine WJ, Chan MM, Scarth L, et al. Immunological aspects of premature ovarian failure associated with idiopathic Addison's disease. *Lancet*. 1968;2(7574):883-7. DOI:10.1016/s0140-6736(68)91053-2
82. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19. DOI:10.1056/NEJMra1004965

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

Сексуальное здоровье женщин, использующих комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстетрол и дроспиренон

М.Р. Оразов[✉], В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Р.Е. Орехов, В.В. Ермаков

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

Аннотация

Цель. Оценить влияние комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего эстетрол и дроспиренон, на сексуальную функцию женщин, его использующих.

Материалы и методы. В исследование включили 251 женщину в возрасте 21–35 лет (средний возраст – 25,30±2,82 года), обратившуюся с целью подбора контрацептива (МКБ-10: Z30.0 Общие советы и консультации по контрацепции, Z30.4 Наблюдение за применением противозачаточных лекарственных средств). Женщины изучаемой когорты с целью контрацепции использовали оригинальный препарат, содержащий 15 мг эстетрола и 3 мг дроспиренона, в режиме 24+4 согласно действующей инструкции. У всех участниц (n=251) исследования исходно, через 6 и 12 мес провели оценку сексуальной функции с применением шкал FSFI (The Female Sexual Function Index, Индекс женской сексуальности), FSDS-R (The Female Sexual Distress Scale-Revised, Шкала сексуального дистресса для женщин) и SQoL-F (The Sexual Quality of Life-Female, Качество сексуальной жизни женщин).

Дизайн исследования. Открытое независимое проспективное наблюдательное исследование.

Результаты. У женщин, принимавших КОК, содержащий 15 мг эстетрола и 3 мг дроспиренона, на протяжении всего исследования сохранялся исходно высокий, согласно оценке по шкалам FSFI, SQoL-F и FSDS-R, уровень сексуальной удовлетворенности ($p>0,05$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии негативного влияния КОК, содержащего 15 мг эстетрола и 3 мг дроспиренона, на сексуальную функцию женщин. Подтверждена высокая контрацептивная эффективность препарата.

Ключевые слова: КОК, сексуальная функция, эстетрол, дроспиренон

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Орехов Р.Е., Ермаков В.В. Сексуальное здоровье женщин, использующих комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстетрол и дроспиренон. Гинекология. 2024;26(1):28–34. DOI:10.26442/20795696.2024.1.202568

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Sexual health of women using combined oral contraceptive containing estetrol and drospirenone: A prospective observational study

Mekan R. Orazov[✉], Viktor E. Radzinskiy, Marina B. Khamoshina, Roman E. Orekhov, Vasily V. Ermakov

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

Abstract

Aim. To evaluate the effect of a combined oral contraceptive (COC) containing estetrol and drospirenone on the sexual function of women using it.

Materials and methods. A total of 251 women aged 21–35 years (mean age, 25.30±2.82 years) referred for contraceptive fitting were included in the study (ICD-10: Z30.0 General contraceptive advice and counseling, Z30.4 Contraceptive drug monitoring). Women in the study cohort used the original formulation containing 15 mg estetrol and 3 mg drospirenone in a 24+4 regimen for contraceptive purposes, according to the current instructions. All female participants (n=251) were assessed for sexual function at baseline, 6 and 12 months using FSFI (The Female Sexual Function Index), FSDS-R (The Female Sexual Distress Scale-Revised) and SQoL-F (The Sexual Quality of Life-Female) scales.

Study design. An open, independent, prospective observational study.

Results. Women taking COC containing estetrol 15 mg and drospirenone 3 mg maintained a baseline high level of sexual satisfaction ($p>0,05$) throughout the study, as assessed by FSFI, SQoL-F and FSDS-R scales.

Conclusion. The results obtained indicate that there is no negative effect of COC containing 15 mg estetrol and 3 mg drospirenone on the sexual function of women. High contraceptive efficacy of the drug was confirmed.

Keywords: COCs, sexual function, estetrol, drospirenone

For citation: Orazov MR, Radzinskiy VE, Khamoshina MB, Orekhov RE, Ermakov VV. Sexual health of women using combined oral contraceptive containing estetrol and drospirenone: A prospective observational study. Gynecology. 2024;26(1):28–34. DOI:10.26442/20795696.2024.1.202568

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 Российской Федерации. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1101-4419

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

[✉]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

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

Введение

Современная система планирования семьи в глобальном масштабе сформировалась во многом благодаря появлению и эволюции комбинированных оральных контрацептивов (КОК). По оценкам экспертов, в 2019 г. в мире насчитывалось 842 млн женщин (44% от 1,9 млрд женщин) в возрасте 15–49 лет, использующих современные методы контрацепции. Из них 151 млн (18%) применяли оральные контрацептивы – ОК [1]. За последние десятилетия число потребителей ОК значительно возросло в большинстве географических регионов. ОК остаются наиболее распространенным и эффективным методом контрацепции в Европе и Северной Америке, Океании и Северной Африке, а также в Западной Азии [1].

В последнее время в области контрацепции появилась новая разработка: комбинация эстетрола, инновационного эстрогена фетального происхождения, и дроспиренона, синтетического прогестина. Этот принципиально новый тандем вызывает активный интерес в научном сообществе [2]. Эстетрол (Е4) – натуральный эстроген, впервые описанный в 1965 г. Эгоном Дицфалуси и его коллегами из Каролинского института (Стокгольм, Швеция) [2]. Е4 является единственным эстрогеном с четырьмя гидроксильными группами. Уникальные свойства эстетрола остаются предметом разноплановых исследований. Примечательно, что только в 2023 г. исследователи обнаружили, что Е4 оказывает позитивное влияние на функцию волосяных фолликулов, продлевая фазу анагена (активного роста волосяного фолликула) и модулируя функции дермальных сосочков [3].

За годы исследований метаболический профиль эстетрола детально изучен. Установлено, что большая часть эстетрола эффективно выводится с мочой, что снижает риск его накопления и связанных с этим побочных эффектов [4–6]. Безопасность и переносимость комбинации эстетрол + дроспиренон к началу III декады текущего столетия уже многократно и тщательно оценены, в частности в исследовании фазы II FIESTA [7]. Всесторонний анализ, проведенный М. Chen и соавт. (2022 г.), объединил данные двух исследований III фазы и позволил сделать вывод, что указанный КОК обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости [8]. В исследовании подчеркивается, что среди зафиксированных нежелательных явлений большинство – легкие, и не отмечено клинически значимых изменений веса, артериального давления, частоты сердечных сокращений и лабораторных показателей.

Актуальным остается сложный и многогранный вопрос влияния КОК на сексуальное здоровье. Одно из первых исследований, посвященных этому вопросу, проведено S. Sanders и соавт. (2001 г.). В нем указывалось, что различные КОК в зависимости от состава могут оказывать разнонаправленное влияние на либидо. Авторы исследования предположили, что компоненты, входящие в состав КОК (эстроген и прогестаген), могут влиять на уровень и метаболизм андрогенов, которые, в свою очередь, опосредуют сексуальное влечение и желание [9]. Установлено, что только 15% пользователей КОК сообщали о снижении либидо [9]. В своем обзоре N. Casado-Espada и соавт. (2019 г.) всесторонне осветили потенциаль-

ное влияние гормональных контрацептивов на сексуальную функцию женщин [10]. В обзоре подчеркивается, что КОК могут модулировать поведение женщин в паре, ослаблять нейронный ответ на эротические стимулы и кардинально менять сексуальное поведение. Вместе с тем авторы признают противоречивость результатов, полученных в ходе различных исследований, и необходимость дальнейших исследований высокого качества [10].

Патофизиологические механизмы, приводящие к сексуальным нарушениям (снижение либидо) у потребителей КОК, остаются до конца не ясными. Предполагают, что на фоне использования КОК происходит снижение свободного тестостерона на 61% со значительным повышением сывороточной концентрации глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что является ключевым триггером возможных нарушений женской сексуальной функции [9, 10].

Страх перед побочными эффектами (снижением либидо, депрессией, изменениями настроения, повышением массы тела) является одной из основных причин отказа от использования КОК или прекращения их применения. Несмотря на огромную доказательную базу эффективности и безопасности использования КОК с целью контрацепции, информации об их влиянии на сексуальную функцию женщин, к сожалению, все еще недостаточно, а имеющиеся сведения по этому вопросу противоречивы. В свете имеющихся литературных данных представляется крайне важным оценить сексуальное здоровье женщин на фоне использования КОК, в состав которого входят принципиально новый эстроген – эстетрол (15 мг) и хорошо изученный прогестаген – дроспиренон (3 мг).

Цель исследования – оценить влияние КОК, содержащего эстетрол и дроспиренон, на сексуальную функцию женщин, его использующих.

Дизайн исследования: открытое независимое проспективное наблюдательное исследование.

Материалы и методы

Под наблюдением находилась 251 женщина репродуктивного возраста (средний возраст $25,30 \pm 2,82$ года), обратившаяся на клинические базы кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» с целью подбора контрацептива (МКБ-10: Z30.0 Общие советы и консультации по контрацепции, Z30.4 Наблюдение за применением противозачаточных лекарственных средств).

Критериями включения в исследование послужили: репродуктивный возраст – стадии -5, -4, -3b, -3a по классификации STRAW X+ [11], интактные яичники и матка, отсутствие противопоказаний к использованию КОК (категория I) согласно медицинским критериям приемлемости Всемирной организации здравоохранения (2015 г.). Из исследования исключали женщин с исходными нарушениями сексуальной функции, ожирением, курящих, с эстрогензависимыми опухолями, опухолями гипоталамо-гипофизарной системы, сахарным диабетом, а также имевших сопутствующие декомпенсированные соматические заболевания или острые состояния, которые могли бы повлиять на результаты исследования.

Орехов Роман Евгеньевич – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: romanorekhov@ya.ru

Ермаков Василий Владимирович – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: ermakov_vv@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5734-9703

Roman E. Orekhov – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: romanorekhov@ya.ru

Vasily V. Ermakov – Assistant, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: ermakov_vv@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5734-9703

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

Показатель	Эстетрол/дроспиренон, n=251	95% ДИ	p
Возраст, лет	25,30±2,82	24,95–25,65	0,710
Брак зарегистрирован, n (%)	162 (64,5)	–	0,470
Высшее образование, n (%)	148 (59,0)	–	0,987
Трудоустройство, n (%)	172 (68,5)	–	0,460
Коитархе, лет	18,43±2,29	18,14–18,71	0,694
Менархе, лет	13,63±1,70	13,42–13,84	0,461
FSFI, баллы	30,48±2,40	30,18–30,78	0,940
FSDS-R, баллы	5,83±3,17	5,73–6,51	0,910
SQoL-F, баллы	93,45±8,56	92,38–94,51	0,571

В течение всего периода наблюдения (12 мес) участницы не использовали никакие дополнительные лекарственные средства, которые могли бы повлиять на результаты исследования. Критерием исключения также стало использование гормональной терапии в течение последних 3 мес.

Таким образом, в исследование вошли гинекологически и соматически здоровые женщины (n=251), нуждающиеся в контрацепции, которые принимали оригинальный препарат (Эстеретта®, ОАО ГЕДЕОН РИХТЕР, Венгрия), содержащий эстетрол (15 мг) и дроспиренон (3 мг), по 1 таблетке в сутки в режиме 24+4, примерно в одно и то же время суток, в порядке, указанном на упаковке (24 светло-розовые таблетки, содержащие гормоны, затем 4 белые таблетки плацебо) согласно действующей инструкции*. Все пациентки обследованы при обращении (первый визит), через 6 мес (второй визит) и через 12 мес от начала приема препарата (третий визит).

У всех участниц (n=251) исследования исходно, через 6 и 12 месяцев проводили оценку сексуальной функции с применением шкал FSFI (The Female Sexual Function Index, Индекс женской сексуальности), FSDS-R (The Female Sexual Distress Scale-Revised, Шкала сексуального дистресса для женщин) и SQoL-F (The Sexual Quality of Life-Female, Качество сексуальной жизни женщин).

FSFI – опросник, состоящий из 19 пунктов, разработанный как краткий многомерный инструмент для оценки важных аспектов сексуальной функции у женщин, используется во множестве исследований по всему миру и является универсальным методом с доказанной информативностью [12–14]. FSFI позволяет оценить основные области сексуальной функции, такие как желание (2 вопроса), возбуждение (4 вопроса), лубрификация (4 вопроса), оргазм (3 вопроса), удовлетворение (3 вопроса) и боль (3 вопроса). Максимально оценка по каждой шкале составляет 6 баллов, общий индекс – 36 баллов. Снижение индекса женской сексуальной функции ниже 26,5 балла является признаком сексуальной дисфункции [15].

FSDS-R – валидизированный инструмент, предназначенный для оценки личностного дистресса, связанного с сексуальной жизнью женщин. Он состоит из 13 пунктов, каждый из которых оценивается по шкале от 0 (никогда) до 4 (всегда), причем более высокие баллы свидетельствуют о наиболее выраженном дистрессе. Пункты охватывают различные аспекты сексуального дистресса, включая чувство вины,

фрустрации, стресса и беспокойства, связанные с сексуальной активностью, а также озабоченность низким сексуальным желанием [16]. Оценка 11 баллов и более позволяет эффективно различать женщин с сексуальной дисфункцией и без нее [17].

Опросник SQoL-F – валидизированный инструмент, предназначенный для оценки влияния сексуальной дисфункции на качество жизни женщин. Он состоит из 18 пунктов, каждый из которых оценивается по шестибальной шкале Лайкерта (от полного согласия до полного несогласия). Более высокие баллы свидетельствуют о более высоком качестве сексуальной жизни [18]. Опросник обладает хорошей надежностью и валидностью. Он переведен на несколько языков, адаптирован во многих странах, а его психометрические свойства подтверждены в различных популяциях [19].

На конечном визите оценку комплаентности пациенток осуществляли при помощи шкалы Мориски–Грина. Шкала комплаентности Мориски–Грина представляет собой опросник из четырех пунктов, используемый для оценки приверженности или отсутствия таковой приему лекарственных средств. Сумма баллов оценивается по шкале от 0 до 4, причем более высокие баллы свидетельствуют о высокой комплаентности [20].

Общеклиническое и гинекологическое обследование женщин производили в соответствии с действующими клиническими протоколами Минздрава России и Приказом Минздрава России 1130н [21].

Собранные данные введены в Microsoft Excel 2016 (Office 365, Microsoft Company Ltd., США) и проанализированы с использованием статистического программного обеспечения SPSS версии 21 (программное обеспечение IBM SPSS, Чикаго, Иллинойс, США). Количественные показатели сначала оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова (число исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), 95% границ доверительного интервала (95% 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. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Возраст участниц исследования варьировал от 21 до 35 лет (средний 25,30±2,82, 95% ДИ 24,95–25,65). Возраст коитархе составил в среднем 18,43±2,29 года, возраст менархе – 13,63±1,70 года.

Исходные показатели изучаемых шкал соответствовали критериям удовлетворительной сексуальной функции (табл. 1).

Основная задача исследования – оценка изменений сексуальной функции пациенток, для чего провели анализ динамики суммы баллов по шкале FSFI (рис. 1). В ходе анализа динамики общего балла FSFI статистически значимых изменений этого показателя установить не удалось ни через 6, ни через 12 мес от начала приема КОК, содержащего 15 мг эстетрола и 3 мг дроспиренона ($p=0,867$).

Важно отметить, что общий балл по шкале FSFI на протяжении всего периода наблюдения выше 26,5, что свиде-

*Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эстеретта®. Министерство Здравоохранения РФ.

Рис. 1. Динамика общего балла сексуальной функции по шкале FSFI (эстетрол/дроспиренон, n=251).

Fig. 1. Change over time of the FSFI total sexual function score (estetrol/drospirenone, n=251).

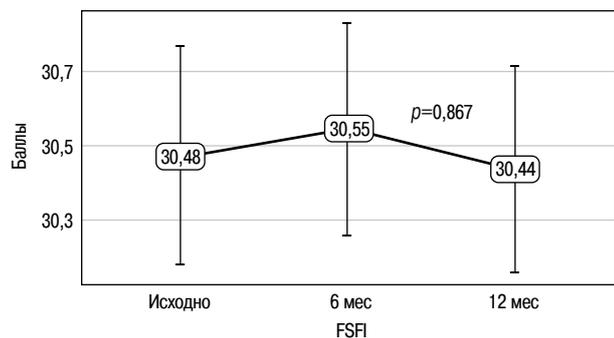


Рис. 3. Динамика среднего балла по шкале FSFI в дескрипторе «лубликация» (эстетрол/дроспиренон, n=251).

Fig. 3. Change over time of the average FSFI score in the lubrication descriptor (estetrol/drospirenone, n=251).

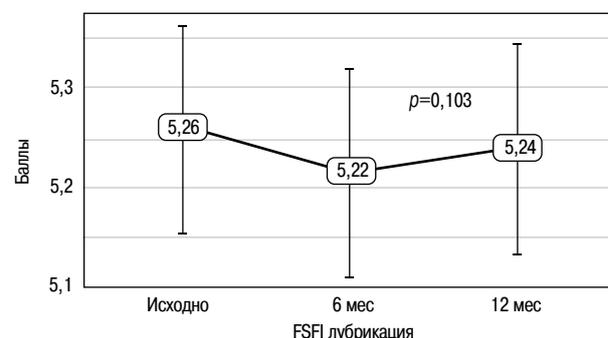


Рис. 2. Динамика среднего балла по шкале FSFI в дескрипторе «либидо» (эстетрол/дроспиренон, n=251).

Fig. 2. Change over time of the average FSFI score in the libido descriptor (estetrol/drospirenone, n=251).

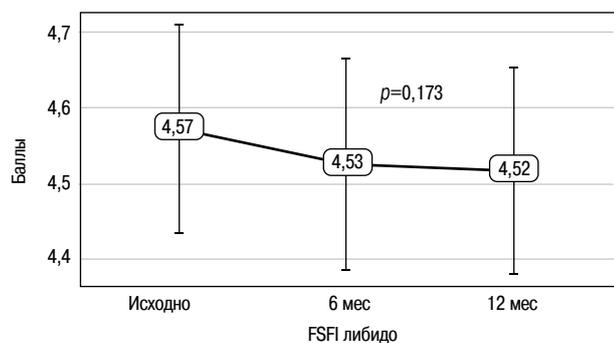
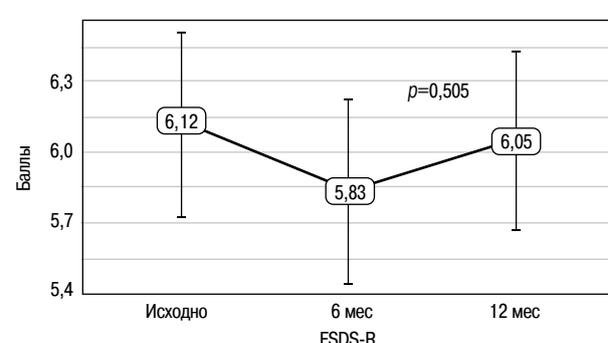


Рис. 4. Динамика баллов сексологического дистресса по шкале FSDS-R (эстетрол/дроспиренон, n=251).

Fig. 4. Change over time of sexological distress scores on the FSDS-R scale (estetrol/drospirenone, n=251).



тествовало об отсутствии признаков сексуальных нарушений.

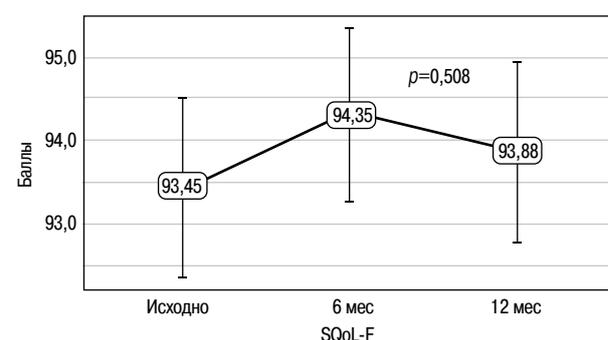
В целях исключения значимых изменений по отдельным показателям шкалы FSFI осуществили оценку наиболее уязвимых к приему КОК дескрипторов (либидо и лубликация). В ходе исследования статистически значимых изменений дескриптора FSFI «либидо» не установлено; $p=0,173$ (рис. 2). Общая динамика не демонстрирует значимого снижения баллов FSFI в дескрипторе «либидо» ($p=0,173$), что свидетельствует об отсутствии негативного влияния изучаемого КОК на сексуальное желание женщин, его принимавших. В результате анализа не удалось установить статистически значимых изменений баллов по шкале FSFI дескриптора «лубликация»; $p=0,103$ (рис. 3).

Общая динамика среднего балла по шкале FSFI в дескрипторе «лубликация» не демонстрирует значимого снижения в период исследования ($p>0,05$), что свидетельствует в пользу сохранения адекватного увлажнения слизистой влагалища у женщин, принимавших КОК, в состав которого входят 15 мг эстетрола и 3 мг дроспиренона.

В целях оценки влияния приема изучаемого контрацептива на выраженность сексуального дистресса провели анализ динамики баллов по шкале FSDS-R. В результате анализа динамики среднего балла по шкале FSDS-R статистически значимых изменений установлено не было ($p=0,505$), что говорит о сохранении женщинами исходного уровня сексуальной удовлетворенности на протяжении всего периода наблюдения в рамках исследования (рис. 4).

Рис. 5. Динамика качества сексуальной функции по шкале SQoL-F (эстетрол/дроспиренон, n=251).

Fig. 5. Change over time of the quality of sexual function on the SQoL-F scale (estetrol/drospirenone, n=251).



Суммарный балл по шкале FSDS-R находился в пределах 11 баллов, что свидетельствовало об отсутствии признаков сексологического дистресса.

Для оценки изменений качества сексуальной функции женщин изучаемой когорты провели анализ динамики баллов по шкале SQoL-F. В результате анализа суммы баллов по шкале SQoL-F статистически значимых изменений в качестве сексуальной функции на фоне приема изучаемого КОК

Таблица 2. COMPLAINTNESS ПРИЕМА ПРЕПАРАТА (БАЛЛЫ ПО ШКАЛЕ МОРИСКИ–ГРИНА)**Table 2. Medication compliance (Morisky–Green score)**

Показатель	Баллы	
	M±SD	95% ДИ
Эстетрол/дроспиренон, n=251	3,422±0,570	3,351–3,493

в период исследования установить не удалось ($p=0,508$). Следует отметить, что уровень качества сексуальной жизни оставался высоким в течение всего исследования (рис. 5).

На конечном визите также осуществили оценку комплаентности пациенток с помощью шкалы Мориски–Грина (табл. 2).

Установлено, что женщины изучаемой когорты демонстрировали высокий уровень комплаентности на фоне использования КОК, содержащего эстетрол и дроспиренон, в течение 12 мес.

Следует отметить, что в течение всего периода наблюдения (12 мес) не зафиксировано ни одного случая наступления беременности.

Обсуждение

Использование КОК привело к сексуальной революции во многих аспектах, дав людям возможность надежно отделить сексуальность от незапланированного деторождения и испытать удовольствие и близость с биопсихосоциальной точки зрения [18, 19]. Вместе с тем клиницисты часто сталкиваются с проблемой, когда женщины сообщают о негативных эффектах КОК в сексуальной сфере в сочетании с частыми расстройствами настроения, что показано в некоторых исследованиях [20, 21] и что в последующем может повлиять на приверженность методу контрацепции и удовлетворенность им. Большинство КОК в качестве эстрогенного компонента содержат этинилэстрадиол. Установлено, что этинилэстрадиол увеличивает синтез различных белков печени, влияя на липидный и углеводный обмен [22]. Вместе с тем низкая комплаентность и удовлетворенность женщин, использующих КОК с этинилэстрадиолом, может быть обусловлена негативным влиянием препаратов на сексуальную функцию. В исследованиях последних десятилетий неоднократно продемонстрировано, что КОК, содержащие этинилэстрадиол, негативно влияют на сексуальную функцию женщин, затрагивая либидо, возбуждение и увлажнение [23–25]. В исследовании другой степени доказательности обнаружено, что у пользователей КОК с этинилэстрадиолом регистрируют частую смену настроения, плохое самочувствие и другие расстройства, что также может косвенно влиять на сексуальное здоровье [26]. В дополнение к этому недавнее исследование продемонстрировало корреляцию между использованием КОК с синтетическими эстрогенами и высокой частотой назначения антидепрессантов [27].

Эстетрол – натуральный селективный эстроген, вырабатываемый исключительно печенью плода во время беременности [5]. Е4 – конечный продукт стероидного метаболизма, он не превращается обратно в эстрон, эстрогена сульфат, эстрадиол или эстриол. Вместе с тем эстетрол не ингибирует ферменты цитохрома Р450, что означает отсутствие риска клинически значимых лекарственных взаимодействий [5]. Химически синтезированный эстетрол идентичен природному гормону. Его уже используют в качестве эстрогенового компонента в КОК, а в перспективе рассматривают как составляющую препаратов для лечения менопаузальных расстройств [7, 28, 29]. Эстетрол в комбинации с дроспиреноном успешно подавляет овуляцию, имея

благоприятный профиль безопасности и переносимости, а также обеспечивает высокую удовлетворенность пациенток [6, 7, 30]. Исследования демонстрируют, что КОК с эстетролом/дроспиреноном оказывает нейтральное влияние на гемостатические и ангиогенные маркеры, что также свидетельствует о благоприятном профиле безопасности [31]. Е4 (отдельно или в комбинации с дроспиреноном) минимально воздействует на функцию печени, метаболические и эндокринные параметры, что позволяет рассматривать его как инновационный эстроген в составе КОК [32, 33].

Предыдущие исследования показали высокую контрацептивную эффективность эстетрола/дроспиренона – индекс Перля 0,23–99,6% [31, 32]. Результаты настоящего 12-циклового исследования, проведенного с использованием КОК, содержащего эстетрола 15 мг и дроспиренона 3 мг, подтверждают эти данные.

Установлены нейропротективные эффекты эстетрола за счет наличия дополнительной (четвертой) гидроксильной группы, активации синтеза антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза и каталаза, а также за счет снижения выраженности воспаления глиальной ткани [32, 33].

В исследовании КОК, содержащий эстетрол и дроспиренон, продемонстрировал нейтральное влияние на сексуальное функционирование женщин, а также благоприятный профиль переносимости. У пользователей препарата не наблюдалось значимого снижения баллов по шкалам FSFI и SQoL-F или значимого повышения по шкале FSDS-R, что свидетельствует о сохранении исходных уровней сексуальной удовлетворенности и качества сексуальной жизни, а также об отсутствии признаков сексуального дистресса. Все вышеизложенное позволяет предположить, что КОК, в состав которого входят принципиально новый эстроген – эстетрол (15 мг) и хорошо изученный прогестаген – дроспиренон (3 мг), не оказывает негативного влияния на сексуальное функционирование женщин, его использующих.

Это подтверждается сохранением исходных уровней сексуальной удовлетворенности и отсутствием признаков дистресса, поскольку андрогены, как известно, играют важнейшую роль в сексуальной функции женщин [34–38].

Предыдущие исследования уже демонстрировали, что КОК незначительно повышают ГСПГ. Принято считать, что основное влияние такого рода связано с эстрогеном. Однако на уровень ГСПГ может влиять и дроспиренон. Известно, что эстетрол в комбинации с дроспиреноном оказывает мягкое эстрогенное действие, в частности на печень [33, 39]. О более низком эстрогенном эффекте данной комбинации свидетельствует и низкое ее влияние на активацию гемостаза [31, 33, 40].

Таким образом, исследование свидетельствует об отсутствии клинически манифестных нарушений сексуальной функции у пользователей КОК, содержащего эстетрол и дроспиренон. В изучаемой когорте женщин исходный уровень сексуальной удовлетворенности сохранялся на протяжении всего исследования. За 12 циклов приема не зафиксировано ни одного случая наступления беременности при подтвержденной высокой комплаентности используемому КОК. Полученные результаты позволяют рассматривать препарат, содержащий эстетрол и дроспиренон, как эффективный метод контрацепции с минимальным воздействием на сексуальное здоровье женщин.

Заключение

Полученные результаты позволяют рассматривать КОК, содержащий эстетрол (15 мг) и дроспиренон (3 мг), как высокоэффективный метод контрацепции с отсутствием негативного влияния на сексуальную функцию женщин, что

в немалой степени определяет высокую комплаентность пользователей метода в течение 12 циклов приема. Для подтверждения полученных результатов и изучения дополнительных факторов, влияющих на выбор контрацепции и удовлетворенность пациенток, необходимы дальнейшие исследования.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РУДН (протокол от 09.11.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of People's Friendship University of Russia – RUDN University (protocol dated 09.11.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet (ST/ESA/SER.A/435). United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. 2019.
- Chaplin S. Drovelis: an oral contraceptive with drospirenone and estetrol. *Prescriber*. 2023;34:31-2. DOI:10.1002/psb.2057
- Gerard C, La Riche A, Altendorf S, et al. FRI378 Estetrol Prolongs Anagen In Healthy Female Scalp Hair Follicles By Positively Modulating Dermal Papilla Functions And Generation Of Progenitor Stem Cells Ex Vivo. *Journal of the Endocrine Society*. 2023;7(Suppl. 1):bvad114.1574. DOI:10.1210/jendso/bvad114.1574
- Gérard C, Apter D, Chatel G, et al. RF34 | PMON202 The Human Metabolic Profile of Estetrol. *J Endocr Soc*. 2022;6(Suppl. 1):A714-5. DOI:10.1210/jendso/bvac150.1472
- Holinka CF, Diczfalusy E, Coelingh Bennink HJ. Estetrol: a unique steroid in human pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;110(1-2):138-43. DOI:10.1016/j.jsmb.2008.03.027
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(4):260-7. DOI:10.1080/13625187.2017.1336532
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception*. 2016;94(4):366-73. DOI:10.1016/j.contraception.2016.04.015
- 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
- Sanders SA, Graham CA, Bass JL, Bancroft J. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. *Contraception*. 2001;64(1):51-8. DOI:10.1016/s0010-7824(01)00218-9
- Casado-Espada NM, de Alarcón R, de la Iglesia-Larrad, JI, et al. Hormonal contraceptives, female sexual dysfunction, and managing strategies: A review. *J Clin Med*. 2019;8(6):908. DOI:10.3390/jcm8060908
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al; STRAW+10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105-14. DOI:10.3109/13697137.2011.650656
- Walter S, Upadhyay M, Beslic J, et al. FSFI score and timing of tubal ligation in patients: preliminary results of an online survey. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(3):795-800. DOI:10.1007/s00404-022-06547-8
- Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000;26(2):191-208. DOI:10.1080/009262300278597
- Sand M, Rosen R, Meston C, Brotto LA. The female sexual function index (FSFI): a potential «gold standard» measure for assessing therapeutically-induced change in female sexual function. *Fertility and Sterility*. 2009;92(Suppl. 3):S129. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.07.1173
- Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther*. 2005;31(1):1-20. DOI:10.1080/00926230590475206
- Carpenter JS, Reed SD, Guthrie KA, et al. Using an FSFS-R Item to Screen for Sexually Related Distress: A MsFLASH Analysis. *Sex Med*. 2015;3(1):7-13. DOI:10.1002/sm2.53
- Derogatis L, Clayton A, Lewis-D'Agostino D, et al. Validation of the female sexual distress scale-revised for assessing distress in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med*. 2008;5(2):357-64. DOI:10.1111/j.1743-6109.2007.00672.x
- Maasoumi R, Lamyian M, Montazeri A, et al. The sexual quality of life-female (SQoL-F) questionnaire: translation and psychometric properties of the Iranian version. *Reprod Health*. 2013;10:25. DOI:10.1186/1742-4755-10-25
- Sim-Sim M, Aaberg V, Gómez-Cantarino S, et al. Sexual Quality of Life-Female (SQoL-F): Cultural Adaptation and Validation of European Portuguese Version. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(2):255. DOI:10.3390/healthcare10020255
- Beyhaghi H, Reeve BB, Rodgers JE, Stearns SC. Psychometric Properties of the Four-Item Morisky Green Levine Medication Adherence Scale among Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Participants. *Value Health*. 2016;19(8):996-1001. DOI:10.1016/j.jval.2016.07.001
- Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология». Приказ Минздрава России от 20.10.2020 №1130н [Ob utverzhdenii Poriadka okazaniia meditsinskoj pomoshchi po profilii «Akusherstvo i ginekologiya». Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.10.2020 №1130n (in Russian)].
- Bitzer J. Pharmacological profile of estrogens in oral contraception. *Minerva Ginecol*. 2011;63(3):299-304.

23. Davis SR, Bitzer J, Giraldi A, et al. Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparation is associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2013;10(12):3069-79. DOI:10.1111/jsm.12310
24. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: A systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2013;18(1):27-43. DOI:10.3109/13625187.2012.728643
25. Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. *J Sex Med.* 2012;9(9):2213-23. DOI:10.1111/j.1743-6109.2012.02848.x
26. Zethraeus N, Dreber A, Ranehill E, et al. A first-choice combined oral contraceptive influences general well-being in healthy women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2017;107(5):1238-45.
27. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(11):1154-62. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2016.2387. Erratum in: *JAMA Psychiatry.* 2017;74(7):764.
28. Gaspard U, Taziaux M, Mawet M, et al. A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety. *Menopause.* 2020;27(8):848-57. DOI:10.1097/GME.0000000000001561
29. Singer CF, Bennink HJ, Natter C, et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis.* 2014;35(11):2447-51. DOI:10.1093/carcin/bgu144
30. Duijkers IJ, Klipping C, Zimmerman Y, et al. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015;20(6):476-89. DOI:10.3109/13625187.2015.1074675
31. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, et al. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: results from a multiple-rising-dose study. *Menopause.* 2017;24(6):677-85. DOI:10.1097/GME.0000000000000823
32. Mawet M, Maillard C, Klipping C, et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015;20(6):463-75.
33. Kluff C, Zimmerman Y, Mawet M, et al. Reduced haemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs ethinyl estradiol. *Contraception.* 2017;95(2):140-7. DOI:10.1016/j.contraception.2016.08.018
34. Jockenhövel F. Testosterone therapy – what, when and to whom? *Aging Male.* 2004;7(4):319-24. DOI:10.1080/13685530400016557
35. EudraCT 2016-004267-40. Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004267-40/results>. Accessed: 24.11.2020.
36. E4 FREEDOM (Female Response Concerning Efficacy and Safety of Estetrol/Drospirenone as Oral Contraceptive in a Multicentric Study) – EU/Russia Study. ClinicalTrials.gov ID: NCT02817828. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02817828?term=estetrol&hase=2&draw=2&rank=3>. Accessed: 24.11.2020.
37. E4 FREEDOM (Female Response Concerning Efficacy and Safety of Estetrol/Drospirenone as Oral Contraceptive in a Multicentric Study) – United States/Canada Study. ClinicalTrials.gov ID: NCT02817841. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02817841?term=estetrol&phase=2&draw=2&rank=4>. Accessed: 24.11.2020.
38. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception.* 2021;103(4):213-21. DOI:10.1016/j.contraception.2021.01.001
39. Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M, Coelingh Bennink HJT. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric.* 2008;11(Suppl. 1):41-6. DOI:10.1080/13697130701851814
40. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception.* 2020;102(6):396-402. DOI:10.1016/j.contraception.2020.08.015

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.12.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

Характеристики экспрессии протеомных маркеров у женщин с «тонким» эндометрием и их значение для терапевтических эффектов использования препаратов эстрадиола

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

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

Аннотация

Цель. Проанализировать взаимосвязи между экспрессией протеомных маркеров эндометриальной рецептивности [рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), лейкоциемия-ингибирующего фактора (ЛИФ), FOX-белков (FOXA1, FOXA2)] и показателями уровней половых стероидов [эстрадиола (E), прогестерона (P)] в периферической крови в период «окна имплантации» у женщин с нарушениями репродуктивной функции в анамнезе при гипопластической слизистой оболочке матки – «тонком» эндометрии (ТЭ), оценить их значение для терапевтического эффекта препаратов эстрадиола.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное сравнительное исследование. В основную группу включены 52 пациентки с ТЭ (<7 мм по данным ультразвукового исследования в преовуляторные дни), в группу сравнения – 62 женщины с нормальной толщиной эндометрия (величина М-эхо ≥7 мм по данным ультразвукового исследования), в обеих группах отмечены нарушения репродукции неясного генеза; в контрольную группу – 16 здоровых фертильных женщин. Через 6–8 дней после овуляции (д.п.о.) выполняли аспирационную биопсию эндометрия и венепункцию с получением образца периферической крови для определения уровней E, P. Проводили сочетанное гистологическое и иммуногистохимическое исследование эндометриальных биоптатов для оценки экспрессии ER, PR, ЛИФ, FOXA1, FOXA2. Терапевтические эффекты препаратов эстрадиола оценивали в когорте женщин основной группы с ТЭ (16 из 26, не отказавшихся от репродуктивных планов).

Результаты. У всех женщин определены овulatory значения P [$P \geq 16,1$ нмоль/л (6–8 д.п.о.)] и нормоэстрогемия в крови ($p > 0,05$). По результатам корреляционного анализа не выявлено ассоциаций между уровнями E, P в крови и величиной М-эхо, а также не обнаружено взаимосвязей между уровнями указанных половых стероидов в периферической крови и выраженностью в эндометрии экспрессии ER, PR, ЛИФ, FOX-белков. Выявлено, что существуют значимые положительные взаимосвязи между величиной М-эхо и выраженностью экспрессии FOXA2 в эндометрии ($r = 0,422$; $p < 0,001$). Определены условные пороговые значения экспрессии ER, PR (6–8 д.п.о.), превышение которых ассоциировано с экспрессией ЛИФ, FOX-белков, отличной от здоровых женщин: для PR в железах – 105 и 285, для ER в железах – 145, для ER в строме – 155. Установлено, что обычные дозы препаратов экзогенного эстрадиола (1–1,5 мг/сут) способны усилить пролиферацию эндометрия у женщин с ТЭ при условии, что экспрессия ER, PR, ЛИФ, FOX-белков в эндометрии у них является сходной со здоровыми женщинами. В тех случаях, когда эндометриальная экспрессия ЛИФ, FOX-белков сопоставима с контрольной группой, но экспрессия ER, PR отлична от здоровых женщин, необходимы увеличенные дозы препаратов эстрадиола (4 мг/сут). В нашем исследовании среди участниц основной группы с гипопластическим эндометрием спонтанная беременность наступила у 5, у которых характеристики экспрессии FOXA1 и/или FOXA2 в слизистой тела матки являлись сопоставимыми со здоровыми женщинами, при отличных от группы контроля вариантах эндометриальной экспрессии ER, PR, ЛИФ.

Заключение. Гипопластический эндометрий не является единственным маркером дисбаланса протеомных молекул рецептивности, однако предопределяет большую вероятность нарушений экспрессии ER, PR, ЛИФ, FOX-белков в слизистой тела матки. У женщин с неясным генезом нарушений фертильности в анамнезе целесообразно проводить углубленное исследование эндометриальных образцов. Характеристики эндометриальной экспрессии ER, PR, ЛИФ, FOXA1, FOXA2 при «тонкой» слизистой оболочке матки у женщин с нарушениями репродукции в анамнезе могут быть маркерами для прогноза эффективности применения препаратов эстрадиола с целью усиления пролиферации эндометрия при исходно низкой величине М-эхо.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, гипопластический эндометрий, ЛИФ, FOXA1, FOXA2, бесплодие, невынашивание беременности, эстрадиол

Для цитирования: Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гогичашвили К.Э. Характеристики экспрессии протеомных маркеров у женщин с «тонким» эндометрием и их значение для терапевтических эффектов использования препаратов эстрадиола. Гинекология. 2024;26(1):35–44. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202569

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Бесплодие и невынашивание беременности неясного генеза у женщин репродуктивного возраста остаются значимыми проблемами [1, 2]. При неясной причине репродуктивных неудач все большее внимание уделяется рецептивным свойствам слизистой оболочки матки (СОМ) с целью определения значимости эндометриальной дисфунк-

ции как предиктора нарушений фертильности. Подозрение на неполноценность эндометриального интерфейса возникает, когда исключены другие причины отсутствия/невынашивания беременности.

Недостаточная толщина эндометрия (<7 мм) по данным ультразвукового исследования (УЗИ) в преовуляторные дни может быть самостоятельной причиной нарушения рецептив-

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

✉ **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

Characteristics of expression of proteomic markers in women with “thin” endometrium and their importance for the therapeutic effects of the use of exogenous estradiol: A prospective cohort comparative study

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

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

Abstract

Aim. To analyze the relationship between the expression of proteomic markers [estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors, LIF, FOXA1, FOXA2] of endometrial receptivity and indicators of the levels of sex steroids [estradiol (E_2) and progesterone (P)] in the peripheral blood during the “implantation window” in women with a history of reproductive dysfunction with “thin” endometrium (TE) and evaluate their significance for the therapeutic effect of using estradiol drugs.

Materials and methods. The prospective cohort comparative study was conducted. The main group included 52 patients with TE (<7 mm according to ultrasound on preovulatory days), the comparison group consisted of 62 women with normal endometrial thickness (≥ 7 mm according to ultrasound), women of both groups with reproductive dysfunctions of unknown reason; the control group included 16 healthy women. Aspiration biopsy of the endometrium was performed on the 6–8 days after ovulation (LH +6–8), as well as venipuncture to obtain a sample of peripheral blood to determine the E_2 , P levels. A combined histological and immunohistochemical study of endometrial samples was performed (ER, PR, LIF, FOXA1, FOXA2). The therapeutic effects of estradiol drugs were assessed in a cohort of women from the main group with TE (n=16 out of 26, those who have not changed their reproductive plans).

Results. All women had ovulatory values of progesterone [$P \geq 16.1$ nmol/l (LH +6–8)] and normoestrogenemia in the blood ($p > 0.05$). According to the results of the correlation analysis, there were no associations between the E_2 , P levels and the value of M-echo, and no relationships were found between the E_2 , P levels and the expression of ER, PR, LIF, FOX-proteins. It was revealed that there are significant positive relationships between M-echo and FOXA2 expression in the endometrium ($r = 0.422$; $p < 0.001$). Conditional threshold values for the ER, PR expression (LH +6–8) were determined, the excess of which is associated with abnormal expression of LIF, FOX-proteins: for PR in the glands – 105 and 285, for ER in glands – 145, for ER in the stroma – 155. It was found that usual doses of estradiol drugs (1–1.5 mg/day) are capable of increasing endometrial proliferation in women with TE, provided that the expression of ER, PR, LIF, FOX-proteins in their endometrium is similar to healthy women. Increased doses of estradiol drugs (4 mg/day) in women with TE had a significant effect in the form of an increase M-echo value and/or pregnancy in cases where the endometrial expression of LIF, FOX-proteins was comparable with healthy women, even in the presence of hormone-receptor interactions in the endometrium that are different from healthy women. Spontaneous pregnancy in participants of the main group with hypoplastic endometrium in our study occurred in 5 women in whom the expression characteristics of FOXA1 and/or FOXA2 in the endometrium were comparable to healthy women.

Conclusion. TE is not the only marker of an imbalance of proteomic molecules, but it determines a greater likelihood of impaired expression of ER, PR, LIF, FOX-proteins in the endometrium. In women with an unclear reason of fertility disorders, it is necessary to conduct an in-depth examination of endometrial samples. Characteristics of endometrial expression ER, PR, LIF, FOX-proteins and the usefulness of hormone-receptor interactions in the TE in women with a history of reproductive disorders can be markers for predicting the effectiveness of the use of exogenous estradiol drugs in women in order to enhance endometrial proliferation with an initially low M-echo.

Keywords: endometrial receptivity, estrogen receptors, progesterone receptors, hypoplastic endometrium, LIF, FOXA1, FOXA2, infertility, miscarriage, estradiol

For citation: Aganezova NV, Aganezov SS, Gogichashvili KE. Characteristics of expression of proteomic markers in women with “thin” endometrium and their importance for the therapeutic effects of the use of exogenous estradiol: A prospective cohort comparative study. *Gynecology*. 2024;26(1):35–44. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202569

ности [3, 4]. В специальной литературе представлены результаты изучения механизмов гормонально-рецепторных взаимодействий в эндометрии при его нормальной толщине [5, 6]. Однако в доступных источниках крайне мало информации о характеристиках рецептивности гипопластической СОМ.

Предикторами формирования «тонкого» эндометрия (ТЭ) и дополнительными факторами нарушения эндометриальной функции гипопластической СОМ могут быть посттравматические повреждения (последствия выскабливаний слизистой полости матки), гормональные причины (низкий уровень эстрадиола или высокое содержание мужских половых гормонов в периферической крови), воспалительные заболевания (хронический эндометрит), нарушения микроциркуляции (как проявление системной эндотелиальной дисфункции) [3, 7, 8]. При отсутствии перечисленных причин нарушения рецептивности ТЭ можно предположить, что имеет место дисбаланс протеомных маркеров (ПМ), в частности лейкоemia-ингибирующего фактора (ЛИФ) и семейства FOX-белков (FOXA1, FOXA2).

В литературе опубликованы результаты исследования ЛИФ у женщин с нарушениями репродукции в анамнезе, однако ТЭ посвящены единичные работы. Не рассмотрены и FOX-белки у женщин с гипопластической СОМ. Кроме того, не известны факторы, которые определяют эффективность различных доз терапевтического применения препаратов эстрадиола у женщин с ТЭ. Соответственно, вопросы соот-

ношения толщины СОМ и экспрессии маркеров ее рецептивности, лечения пациенток с ТЭ остаются актуальными.

Цель – проанализировать взаимосвязи между экспрессией ПМ эндометриальной рецептивности [рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), ЛИФ, FOXA1, FOXA2] и показателями уровней половых стероидов [эстрадиола (E_2), прогестерона (P)] в периферической крови в период «окна имплантации» у женщин с нарушениями репродуктивной функции в анамнезе с ТЭ, оценить значение ПМ для терапевтического эффекта препаратов эстрадиола.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное сравнительное исследование. Сформировано 3 группы: основная – группа 1 (n=52) – женщины с ТЭ; сравнения – группа 2 (n=62) – женщины с нормальным по толщине эндометрием (в обеих группах отмечены нарушения фертильности неясного генеза в анамнезе); контрольная – группа 3 (n=16) – здоровые фертильные женщины.

Женщины группы 1 с ТЭ не имели очевидных причин формирования гипопластической СОМ. У всех участниц отмечен нормальный индекс массы тела, отсутствовали острые и хронические системные инфекционные заболевания, воспалительные заболевания органов малого таза, заболевания, сопряженные с повреждением сосудов, а также по данным гормонального обследования у них выявлен нормальный

Таблица 1. Результаты многофакторного дискриминантного анализа лабораторных и анамнестических данных пациенток, включенных в исследование, с использованием критерия Манна–Уитни: факторы, существенные для экспрессии ER, PR в эндометрии

Table 1. Results of multivariate discriminant analysis of laboratory and medical history data of patients included in the study using the Mann–Whitney test: significant factors for ER and PR expression in the endometrium

№	Показатели	Гормонально-рецепторный «ответ» эндометрия		p
		ИФТ-1	ИФТ-2, 3, 4	
1	Возраст	32,9	32,4	0,6
2	Уровень E ₂ в крови	691,5	616	0,1
3	Уровень P в крови	43,3	46,3	0,2
4	Инфекции, передающиеся половым путем, в анамнезе	0,2	0,3	0,08
5	Наличие внутриматочного вмешательства в анамнезе (выскабливание полости матки)	0,3	0,5	0,3
6	Повторные (два и более) внутриматочные вмешательства в анамнезе (выскабливание полости матки)	0,6	1,01	0,02

Таблица 2. Результаты многофакторного дискриминантного анализа лабораторных и анамнестических данных пациенток, включенных в исследование, с использованием критерия Манна–Уитни: факторы, существенные для толщины эндометрия

Table 2. Results of multivariate discriminant analysis of laboratory and medical history data of patients included in the study using the Mann–Whitney test: significant factors for endometrial thickness

№	Показатели	Толщина эндометрия		p
		М-эхо < 7 мм	М-эхо ≥ 7 мм	
1	Возраст	33	32,2	0,5
2	Уровень E ₂ в крови	665,3	595,1	0,1
3	Уровень P в крови	44,7	47,7	0,6
4	Инфекции, передающиеся половым путем, в анамнезе	0,3	0,4	0,2
5	Факт наличия внутриматочного вмешательства в анамнезе (выскабливание полости матки)	0,5	0,6	0,2
6	Повторные (два и более) внутриматочные вмешательства в анамнезе (выскабливание полости матки)	0,8	0,9	0,4

уровень мужских половых гормонов и эстрадиола в периферической крови. В семейном и личном анамнезе участниц не обнаружены указания на тромбозные осложнения либо основания для углубленного гемостазиологического обследования. У пациенток групп 1 и 2 не выявлено значимых для реализации репродуктивной функции соматических и гинекологических заболеваний. Маточные трубы у них были проходимыми, а также имела место нормозооспермия у партнеров. Мы предположили, что у женщин приведенных групп причиной репродуктивных неудач неясного генеза может быть эндометриальная дисфункция.

Исследование проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (дизайн исследования утвержден локальным этическим комитетом – выписка из протокола №8 от 11.11.2020).

У всех женщин менструальный цикл (МЦ) составлял 28–30 дней. С целью определения уровней E₂, P в образцах

периферической крови использовали иммуноферментный и хемилюминесцентный методы. Венепункцию из локтевой вены проводили на 6–8-й день после овуляции (д.п.о.) в цикле выполнения биопсии эндометрия.

В двух МЦ подряд и в МЦ, в котором выполняли внутриматочное вмешательство, проводили УЗИ органов малого таза (мониторировали толщину эндометрия, рост фолликула и овуляцию). «Тонким» считали эндометрий, величина М-эхо которого составляла менее 7 мм, что определяли по данным УЗИ на 11–13-й день МЦ (д.м.ц.) при его длительности 28–30 дней [3, 9, 10].

На 6–8-й д.п.о. всем участницам исследования проводили вакуум-аспирационную биопсию эндометрия с использованием урогенитального зонда типа Pipelle (вмешательство осуществляли на фоне нормобиоценоза урогенитального тракта и использования барьерного метода контрацепции) для последующего гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов эндометрия [определение ER, PR (максимальный счет – 300), ЛИФ, FOXA1, FOXA2] на базе ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова» и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». У пациенток, включенных в исследование, не отмечено морфологических критериев диагноза «хронический эндометрит».

Для обработки полученных результатов использовали прикладные программы MS Excel, IBM SPSS 23, Statistica portable v.13.5. Количественные показатели оценивали непараметрическими (критерии Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни) методами, а качественные – двусторонним критерием Фишера. Проведен логико-структурный анализ с определением отношения шансов для выявления пороговых уровней счета ER, PR в железах и строме эндометрия, которые могут являться существенными для эндометриальной экспрессии ЛИФ, FOX-белков. Для изучения статистических взаимосвязей между показателями использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Эффект терапевтического применения препаратов экзогенного эстрадиола оценивали у участниц основной группы с ТЭ. Исследование являлось длительным, а его выполнение пришлось на период пандемии инфекционного заболевания COVID-19 (согласно данным Всемирной организации здравоохранения, с 11 марта 2020 г. по 5 мая 2023 г.), в связи с чем 26 из 52 женщин основной группы отложили реализацию репродуктивных планов на неопределенный срок и не получали лечение.

В нашем исследовании 16 женщин основной группы (из 26 участниц, решивших продолжить реализацию репродуктивной функции) получали терапию препаратами половых стероидов – препараты экзогенного эстрадиола с 5-го по 25-й д.м.ц. и гестагены (дидрогестерон, микронизированный прогестерон) для поддержания секреторной фазы МЦ.

Результаты

В литературе описано [11, 12], что предикторами нарушений рецептивности СОМ могут быть возраст пациентки, сывороточные уровни E₂, P, величина М-эхо эндометрия, наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем, внутриматочные вмешательства.

Оценено влияние приведенных факторов при распределении участниц исследования (n=130) по варианту гормон-рецепторного «ответа» эндометрия – иммунофенотипа-1 (ИФТ-1) и ИФТ-2, 3, 4 [13] (табл. 1). ИФТ-1 – вариант экспрессии ER, PR в железах и строме эндометрия у здоровых женщин, ИФТ-2, 3, 4 – отличные от здоровых фертильных женщин варианты эндометриальной экспрессии ER, PR [13].

Таблица 3. Эмпирические значения корреляционного анализа Спирмена между значениями E₂ и P в крови, величиной М-эхо, эндометриальной экспрессией рецепторов половых стероидов (ER, PR) и протеомных молекул (ЛИФ, FOX-белки)**Table 3. Empirical values of Spearman's correlation analysis between blood levels of E₂ and P, M-echo value, endometrial expression of sex steroid receptors (ER, PR) and proteomic molecules (leukemia-inhibiting factor – LIF, FOX proteins)**

Показатели	E ₂	P	ER железы	ER строма	PR железы	PR строма	ЛИФ люм.	ЛИФ железы	ЛИФ строма	FOXA1	FOXA2
М-эхо	0,091	-0,111	-0,095	-0,024	-0,113	-0,017	0,008	0,175	-0,032	-0,145	0,422
E ₂		0,456	-0,012	0,04	-0,102	0,061	-0,071	-0,006	0,03	0,133	0,031
P			0,056	0,066	0,075	0,133	-0,054	-0,052	0,061	0,006	-0,98
ER железы				0,635	0,696	0,339	0,034	-0,053	0,111	-0,054	0,042
ER строма					0,342	0,295	-0,113	-0,014	-0,012	0,057	-0,009
PR железы						0,345	0,103	-0,025	0,193	-0,028	0,001
PR строма							0,016	0,078	0,079	-0,096	0,074
ЛИФ люм.								0,381	0,353	0,187	-0,119
ЛИФ железы									0,407	0,242	0,071
ЛИФ строма										0,239	-0,094
FOXA1											-0,082

Определено, что существенным для экспрессии в эндометрии ER, PR фактором является наличие повторных внутриматочных вмешательств в анамнезе.

Для уточнения значимости описанных факторов как предрасполагающих к формированию ТЭ проведен анализ тех же показателей с учетом разделения участниц исследования по критерию величины М-эхо (табл. 2).

По результатам многофакторного дискриминантного анализа не выявлено лабораторно-анамнестических факторов, значимых для формирования ТЭ при условии нормоэстрогенемии в периферической крови.

В нашем многокомпонентном исследовании проведен сравнительный анализ экспрессии ЛИФ, FOX-белков у здоровых фертильных женщин, у женщин с репродуктивными трудностями в анамнезе при различной толщине эндометрия и их соотношений между собой (6–8-й д.п.о.).

У здоровых женщин определены следующие показатели экспрессии ПМ в слизистой тела матки (6–8-й д.п.о.): выраженная экспрессия ЛИФ, сниженная экспрессия FOXA1, выраженная экспрессия FOXA2.

У пациенток основной группы с ТЭ (n=52) практически в 1/2 случаев выявлены отличные от здоровых женщин характеристики эндометриальной экспрессии ПМ: 38% (n=17 из 45 образцов эндометрия) – сниженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии, 33% (n=17 из 52) – в железах, 54% (n=28 из 52) – в строме СОМ, 42% (n=22 из 52) – выраженная эндометриальная экспрессия FOXA1, 56% (n=29 из 52) – сниженная экспрессия FOXA2.

В группе сравнения у пациенток с нормальным М-эхо и репродуктивными нарушениями в анамнезе (n=62) отличные от здоровых женщин варианты экспрессии ПМ в эндометрии встречались реже, чем в основной группе: 16% (n=7 из 45 образцов эндометрия) – сниженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии, 19% (n=12 из 62) – в железах, 63% (n=39 из 62) – в строме СОМ, 27% (n=17 из 62) – выраженная эндометриальная экспрессия FOXA1, 8% (n=5 из 62) – сниженная экспрессия FOXA2.

Все отличия при сравнении экспрессии ЛИФ, FOX-белков в эндометрии являлись достоверными между женщинами с «тонкой» СОМ и женщинами из группы контроля (p<0,05). При сравнении эндометриальной экспрессии изученных ПМ у женщин с ТЭ и у женщин с нормальной величиной М-эхо из группы сравнения выявлены достоверные отличия в отношении следующих характеристик (p<0,05): ЛИФ в люминальном эпителии, в железах, FOXA2 в эндометрии.

Результаты проведенного анализа отражают значительно более частые нарушения экспрессии ЛИФ, FOXA1, FOXA2 в ТЭ, чем в нормальном по толщине эндометрии, в том числе у женщин с нарушениями фертильности в анамнезе.

Проведен корреляционный анализ экспрессии изученных ПМ рецептивности между собой и значениями E₂ и P в периферической крови для определения их ассоциаций (использовали коэффициент корреляции Спирмена); табл. 3.

По результатам корреляционного анализа не выявлено значимых связей между уровнями E₂, P в крови (при условии нормоэстрогенемии, овуляторного значения P у пациенток, включенных в исследование) и величиной М-эхо, а также не установлено ассоциаций между сывороточными уровнями E₂, P и выраженностью экспрессии ER, PR в железах и строме эндометрия или выраженностью эндометриальной экспрессии ЛИФ, FOX-белков.

В то же время корреляционный анализ позволил выявить, что существуют значимые умеренные положительные взаимосвязи между величиной М-эхо и экспрессией FOXA2 в эндометрии (r=0,422; p<0,001). Чем в большей степени выражены показатели значения М-эхо, тем больше экспрессия FOXA2 в эндометрии (по применяемой нами градации «высокая/невысокая» оценки экспрессии FOXA2).

Определено, что существуют значимые корреляционные взаимосвязи между показателями эндометриальной экспрессии ER, PR. Выявлены: существенные средние положительные взаимосвязи между показателями ER в железах и ER в строме (r=0,635; p<0,001); значимые средние положительные взаимосвязи между выраженностью экспрессии ER и PR в железах (r=0,696; p<0,001); значимые умеренные положительные взаимосвязи между выраженностью экспрессии ER в железах и PR в строме эндометрия (r=0,339; p<0,001); значимые слабые положительные взаимосвязи между экспрессией ER в строме и экспрессией PR в строме эндометрия (r=0,295; p<0,01).

С помощью проведенного корреляционного анализа установлено, что экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии, железах и строме эндометрия являются в определенной степени сопряженными процессами: выявлены умеренные положительные взаимосвязи между эндометриальной экспрессией ЛИФ в люминальном эпителии и ЛИФ в железах (r=0,381; p<0,001), а также между экспрессией ЛИФ в люминальном эпителии и ЛИФ в строме (r=0,353; p<0,001). Слабые положительные взаимосвязи определены между

Таблица 4. Отношение шансов отличия эндометриальной экспрессии ЛИФ и FOX-белков от здоровых женщин при счете PR в железах эндометрия более 105 (6–8-й д.п.о.)

Table 4. The odds ratio (OR) for the difference in endometrial expression of LIF and FOX proteins from healthy women when the PR count in the endometrial glands is more than 105 (6–8 days after ovulation)

Показатели	Фактор есть (PR в железах более 105), абс. (%)	Фактора нет (PR в железах менее 105), абс. (%)	<i>p</i>	OR	95% доверительный интервал для ОШ
<i>Экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии)	15 (25)	10 (22)	0,03	1,2±0,4	0,5–2,9
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии)	45 (75)	36 (78)			
<i>Экспрессия ЛИФ в железах</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в железах)	20 (27)	10 (18)	0,02	1,7±0,2	0,7–4
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в железах)	54 (73)	46 (82)			
<i>Экспрессия ЛИФ в строме</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в строме)	39 (53)	30 (54)	0,05	0,97±0,3	0,5–1,9
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в строме)	35 (47)	26 (46)			
<i>Экспрессия FOXA1 в эндометрии</i>					
Исход есть (выраженная экспрессия FOXA1 в эндометрии)	24 (32)	14 (25)	0,03	1,4±0,4	0,6–3,1
Исхода нет (сниженная экспрессия FOXA1 в эндометрии)	50 (68)	41 (75)			
<i>Экспрессия FOXA2 в эндометрии</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия FOXA2 в эндометрии)	24 (32)	11 (20)	0,01	1,9±0,2	0,8–4,4
Исхода нет (выраженная экспрессия FOXA2 в эндометрии)	50 (68)	44 (80)			

Примечание. Здесь и далее в табл. 5–10: у 100% здоровых женщин контрольной группы определяли следующие характеристики ПМ: выраженная экспрессия ЛИФ, сниженная экспрессия FOXA1, выраженная экспрессия FOXA2 (6–8-й д.п.о.).

экспрессией ЛИФ в люминальном эпителии и экспрессией FOXA1 в эндометрии ($r=0,187$; $p<0,05$).

В литературе описаны условные пороговые значения счета ER, PR в эндометрии (максимальный счет – 300), значимые для экспрессии ПМ эндометриальной рецептивности: для PR в железах – 105, для ER в железах – 145, для ER в строме – 155 [14].

Проведен логико-структурный анализ для оценки значимости пороговых уровней счета ER, PR в железах и строме эндометрия для экспрессии ЛИФ, FOX-белков в эндометрии. Для решения данной задачи использовали теорию шансов и вычисление отношения шансов (ОШ).

Определено, что у женщин с «гиперэкспрессией» PR в железах эндометрия ($H\text{-score}>105$; 6–8-й д.п.о.) риск отличной от здоровых женщин экспрессии ПМ в слизистой тела матки выше, чем у женщин с низкой экспрессией PR в эндометриальных железах ($H\text{-score}<105$): в 1,2 раза выше шанс сниженной экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии, в 1,7 – ЛИФ в железах, в 1,4 – риск отличной от здоровых женщин экспрессии FOXA1 в слизистой тела матки, в 1,9 – риск сниженной экспрессии FOXA2 (табл. 4).

При еще более выраженной «гиперэкспрессии» PR в железах эндометрия ($H\text{-score}>285$) риски отличной от контрольной группы экспрессии ПМ рецептивности еще более высокие: шанс сниженной экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии выше в 1,7 раза, ЛИФ в железах эндометрия – в 3,6, ЛИФ в строме – в 1,7, отличия от здоровых (повышения) экспрессии FOXA1 – в 7,4, риск сниженной экспрессии FOXA2 – в 8,4, чем при счете PR в эндометриальных железах менее 285.

При экспрессии ER в эндометриальных железах (6–8-й д.п.о.) более 145 определен риск снижения эндометриальной экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии в 2,8 раза, ЛИФ в железах – в 1,9, ЛИФ в строме – в 1,6, риск повышенной (отличной от здоровых женщин) FOXA1 – в 1,3, риск сниженной экспрессии FOXA2 – в 1,8, чем у женщин, у которых счет ER в железах эндометрия составлял менее 145 (табл. 5).

При «высокой» экспрессии ER в строме эндометрия ($H\text{-score}>155$; 6–8-й д.п.о.) риск сниженной экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии, железах и строме был выше в 1,7, 2,0 и 1,4 раза соответственно, риск повышенной (отличной от здоровых женщин) экспрессии FOXA1 – в 1,2, риск сниженной экспрессии FOXA2 – в 1,6 раза, чем у женщин с экспрессией ER в строме эндометрия менее 155 (табл. 6).

Результаты логико-структурного анализа показали, что выявленные пороговые значения счета ER, PR в эндометрии (для PR в железах – 105 и 285, для ER в железах – 145, для ER в строме – 155) могут являться прогностическими факторами выраженности экспрессии ЛИФ, FOX-белков в слизистой тела матки.

По итогам расширенного математико-статистического анализа данных пациенток, включенных в исследование, получены следующие наиболее важные результаты:

- 1) два выскабливания СОМ и более в анамнезе являются значимым предиктором нарушения рецептивности эндометрия, независимо от его толщины, однако приведенный факт анамнеза не ассоциирован с уменьшением М-эхо;
- 2) уровни сывороточных E_2 , P (при нормоэстрогемии и овуляторных значениях P) не являются предикторами формирования ТЭ и не определяют изученные показатели его рецептивности;
- 3) «гиперэкспрессия» рецепторов половых стероидов в эндометрии (6–8-й д.п.о.) может быть важным прогностическим маркером выраженности экспрессии ЛИФ, FOXA1, FOXA2 в нем при анамнезе нарушений репродуктивной функции в сравнении со здоровыми фертильными женщинами.

В нашем исследовании одной из задач являлась оценка эффектов терапевтического применения препаратов экзогенного эстрадиола у женщин с ТЭ, а также сопоставление у них характеристик эндометриальной экспрессии изученных ПМ с результатами лечения.

Пациентки с гипопластическим эндометрием получали препараты экзогенного эстрадиола с 5-го по 25-й д.м.ц.,

Таблица 5. ОШ отличия эндометриальной экспрессии ЛИФ и FOX-белков от здоровых женщин при счете ER в железах эндометрия более 145 (6–8-й д.п.о.)

Table 5. The OR for the difference in endometrial expression of LIF and FOX proteins from healthy women when the ER count in the endometrial glands is more than 145 (6–8 days after ovulation)

Показатели	Фактор есть (ER в железах более 145), абс. (%)	Фактора нет (ER в железах менее 145), абс. (%)	p	ОШ	95% доверительный интервал для ОШ
<i>Экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии)	19 (31)	6 (14)	0,01	2,8±0,3	1–7,8
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии)	43 (69)	38 (86)			
<i>Экспрессия ЛИФ в железах</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в железах)	21 (28)	9 (17)	0,01	1,9±0,4	0,8–4,6
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в железах)	55 (72)	45 (83)			
<i>Экспрессия ЛИФ в строме</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в строме)	44 (58)	25 (46)	0,02	1,6±0,3	0,8–3,2
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в строме)	32 (42)	29 (54)			
<i>Экспрессия FOXA1 в эндометрии</i>					
Исход есть (выраженная экспрессия FOXA1 в эндометрии)	24 (32)	14 (26)	0,04	1,3±0,2	0,6–2,8
Исхода нет (сниженная экспрессия FOXA1 в эндометрии)	52 (68)	39 (74)			
<i>Экспрессия FOXA2 в эндометрии</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия FOXA2 в эндометрии)	24 (32)	11 (21)	0,02	1,8±0,2	0,8–4
Исхода нет (выраженная экспрессия FOXA2 в эндометрии)	52 (68)	42 (79)			

Таблица 6. ОШ отличия эндометриальной экспрессии ЛИФ и FOX-белков от здоровых женщин при счете ER в строме эндометрия более 155 (6–8-й д.п.о.)

Table 6. The OR for the difference in endometrial expression of LIF and FOX proteins from healthy women when the ER count in the endometrial stroma is more than 155 (6–8 days after ovulation)

Показатели	Фактор есть (ER в строме более 155), абс. (%)	Фактора нет (ER в строме менее 155), абс. (%)	p	ОШ	95% доверительный интервал для ОШ
<i>Экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии)	16 (28)	9 (18)	0,03	1,7±0,2	0,7–4,4
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии)	41 (72)	40 (82)			
<i>Экспрессия ЛИФ в железах</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в железах)	20 (29)	10 (17)	0,01	2,0±0,4	0,8–4,7
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в железах)	50 (71)	50 (83)			
<i>Экспрессия ЛИФ в строме</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в строме)	40 (57)	29 (48)	0,04	1,4±0,3	0,7–2,8
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в строме)	30 (43)	31 (52)			
<i>Экспрессия FOXA1 в эндометрии</i>					
Исход есть (выраженная экспрессия FOXA1 в эндометрии)	22 (31)	16 (27)	0,04	1,2±0,4	0,6–2,7
Исхода нет (сниженная экспрессия FOXA1 в эндометрии)	48 (69)	43 (73)			
<i>Экспрессия FOXA2 в эндометрии</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия FOXA2 в эндометрии)	22 (31)	13 (22)	0,03	1,6±0,2	0,7–3,6
Исхода нет (выраженная экспрессия FOXA2 в эндометрии)	48 (69)	46 (78)			

а также гестагены (дидрогестерон, микронизированный прогестерон) для поддержания II фазы МЦ.

В связи с пандемией инфекционного заболевания COVID-19 (согласно данным Всемирной организации здравоохранения, с 11 марта 2020 г. по 5 мая 2023 г.), 31 (59,6%) женщин из 52, включенных в основную группу, отказались от планирования беременности и какой-либо терапии, отложив реализацию репродуктивной функции на неопределенный срок.

У других 21 женщины (40,4% основной группы), которые не поменяли репродуктивных планов, с помощью УЗИ оценивали динамику изменения М-эхо в преовуляторные дни. Так, 16 женщин с ТЭ из 21 в данной когорте получали 1,0 мг

эстрадиола гемигидрата в форме трансдермальных гелей по 1 дозе геля в сутки или 1,5 мг эстрадиола в 1 дозе геля в соответствии с инструкцией лекарственного препарата. Первичной целью применения препаратов эстрадиола было увеличение М-эхо на 11–13-й д.м.ц. (при его длительности 28–30 дней) по данным УЗИ. Конечной целью считалось наступление беременности, что могло косвенно подтверждать преодоление нарушений рецептивности СОМ.

Из 16 женщин с ТЭ, получавших лечение препаратами эстрадиола в начальной дозировке, у 4 отмечена положительная динамика терапии в виде усиления пролиферации эндометрия (по данным УЗИ на 11–13-й д.м.ц. М-эхо ≥ 7 мм). У этих 4 женщин в 75% случаев выявлены полноценная фазовая

Таблица 7. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований эндометриальных биоптатов (6–8-й д.п.о.) у женщин основной группы, получавших терапию препаратами эстрадиола в стандартных дозировках с положительной динамикой М-эхо

Table 7. Results of histological and immunohistochemical studies of endometrial biopsy (6–8 days after ovulation) specimens in women of the main group treated with standard doses of estradiol with M-echo improvement

Фамилия пациента, возраст	ИФТ	Фазовая трансформация	Экспрессия ЛИФ	Экспрессия FOX-белков
К., 34	1	Полноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная; FOXA2 – выраженная
М., 33	1	Полноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная; FOXA2 – выраженная
М., 33	1	Полноценная секреторная	Выраженная	Отличная от здоровых женщин
П., 35	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA2 – выраженная

трансформация эндометрия, экспрессия ER, PR, FOX-белков в эндометрии, в 100% случаев – эндометриальная экспрессия ЛИФ, сходные со здоровыми женщинами (табл. 7).

У остальных 12 женщин, получавших терапию препаратами экзогенного эстрадиола, не отмечено усиления пролиферации эндометрия при использовании начальных дозировок эстрадиола гемигидрата (1,0–1,5 мг/сут). В изученной литературе описаны результаты исследований, в которых отражено, что в ряде случаев дозировка препаратов эстрадиола, способствующая существенному усилению пролиферации СОМ при ее изначальной малой толщине, составляет 4 мг/сут [15]. Учитывая приведенные данные, мы увеличили дозировку препаратов эстрадиола до 4 мг/сут (пациентки подписывали информированное согласие). При использовании большей дозы экзогенного эстрадиола у 11 из данных 12 женщин получен положительный эффект терапии в виде значительного увеличения толщины эндометрия (величина М-эхо составляла более 7 мм на 11–13-й д.м.ц. при его длительности 28–30 дней). У 1 пациентки не выявлено эффекта в виде усиления пролиферации слизистой тела, однако наступила беременность, которая закончилась живорождением в доношенном сроке беременности (М-эхо в цикле зачатия на 13-й д.м.ц. – 6 мм).

У участниц исследования (n=12), которым потребовалось увеличение дозировки экзогенного эстрадиола, в 100% случаев выявлены отличные от здоровых женщин гормон-рецепторные характеристики эндометрия (ИФТ-2, 3, 4), в 83% случаев имела место неполноценная фазовая трансформация СОМ. При этом эндометриальная экспрессия ЛИФ, FOX-белков в большинстве случаев являлась сходной с группой контроля (табл. 8).

Наиболее значимым эффектом применения препаратов экзогенного эстрадиола у пациенток с ТЭ считали наступление беременности. За время проведения исследования у 10 (47,6%) из 21 женщины основной группы (которые сохранили планы на реализацию репродуктивной функции) наступила беременность, 5 из 10 получали препараты половых стероидов (у 4 отмечено увеличение М-эхо на фоне терапии). У 2 из них беременность наступила в естественном цикле зачатия и закончилась в одном случае родами здорового ребенка в доношенном сроке беременности (пациентка с диагнозом «невынашивание беременности»), во втором – неразвивающейся беременностью раннего срока (пациентка с первичным бесплодием). У 3 пациенток, использовавших терапию экзогенным эстрадиолом, беремен-

Таблица 8. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований эндометриальных биоптатов (6–8-й д.п.о.) у женщин основной группы, получавших терапию препаратами эстрадиола в повышенных дозировках с положительной динамикой М-эхо или наступлением беременности

Table 8. Results of histological and immunohistochemical studies of endometrial biopsy (6–8 days after ovulation) specimens in women of the main group treated with higher doses of estradiol with M-echo improvement or pregnancy

Фамилия пациента, возраст	ИФТ	Фазовая трансформация	Экспрессия ЛИФ	Экспрессия FOX-белков
Б., 25	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная
В., 28	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	Отличная от здоровых женщин
В., 30	2	Полноценная секреторная	Сниженная	FOXA1 – сниженная
Д., 34	2	Неполноценная секреторная	Сниженная	FOXA1 – сниженная
Д., 23	2	Неполноценная секреторная	Сниженная	FOXA1 – сниженная
К., 32	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	Отличная от здоровых женщин
П., 39	3	Неполноценная секреторная	Сниженная	FOXA1 – сниженная; FOXA2 – выраженная
Р., 38	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная; FOXA2 – выраженная
Т., 34	3	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная
Ф., 29	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	Отличная от здоровых женщин
Ф., 34	4	Полноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная
Ч., 33	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA2 – выраженная

ность наступила в цикле экстракорпорального оплодотворения (все пациентки с диагнозом «бесплодие»): у 2 из них имела место неразвивающаяся беременность на раннем сроке, у 1 – роды в доношенном сроке (у нее зачатие произошло при ТЭ при отсутствии его пролиферации на фоне лечения эстрадиолом). У приведенных 5 женщин в 100% случаев терапия была эффективна в плане преодоления проблем репродуктивной дисфункции: у 1 пациентки с невынашиванием беременности в анамнезе произошли срочные роды, у 4 женщин преодолено бесплодие в анамнезе. У данных женщин выявлены следующие гистологические и иммуногистохимические характеристики эндометрия: в 75% случаев – отличные от здоровых женщин варианты экспрессии ER, PR, неполноценная фазовая трансформация эндометрия, в 75% – сходная с группой контроля экспрессия ЛИФ и FOXA1, в 60% – выраженная экспрессия FOXA2, как у здоровых женщин (табл. 9).

За время исследования у остальных 5 из 10 женщин беременность наступила самостоятельно до начала применения препаратов эстрадиола, т.е. они планировали лечение, но не успели его начать. Никаких методов контрацепции в парах не применяли. В литературе приведены данные о том, что самостоятельная беременность возможна при наличии ТЭ [16, 17]. Всем участницам приведенной когорты поставлен диагноз «бесплодие неясного генеза», в 100% случаев данная репродуктивная проблема преодолена. У 3 пациенток гестация завершена срочными родами, у 2 имела место неразвивающаяся беременность раннего срока. В 80% случаев в изученной когорте из 5 женщин выявлены отличные от контрольной группы характеристики экспрессии ER, PR в эндометрии, в 60% определена неполноценная фазовая

Таблица 9. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований эндометриальных биоптатов (6–8-й д.п.о.) у женщин основной группы, получавших терапию препаратами эстрадиола, у которых за время исследования наступила беременность
Table 9. Results of histological and immunohistochemical studies of endometrial biopsy (6–8 days after ovulation) specimens in women of the main group treated with estradiol, who became pregnant during the study

Фамилия пациента, возраст	Вид репродуктивной дисфункции	Исход. М-эхо, мм	ИФТ	Фазовая трансформация	Экспрессия ЛИФ	Экспрессия FOX-белков
Д., 23	НБ	6,5	2	Неполноценная секреторная	Сниженная	FOXA1 – сниженная
К., 34	St II	6,7	1	Полноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная; FOXA2 – выраженная
Р., 38	St II	6,5	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная; FOXA2 – выраженная
Т., 34	St I	6,9	3	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная
Ч., 33	St I	6	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA2 – выраженная

Таблица 10. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований эндометриальных биоптатов (6–8-й д.п.о.) у женщин основной группы, у которых за время исследования самостоятельно наступила беременность
Table 10. Results of histological and immunohistochemical studies of endometrial biopsy (6–8 days after ovulation) specimens in women of the main group, who became pregnant spontaneously during the study

Фамилия, возраст	Вид репродуктивной дисфункции	Исх. М-эхо, мм	ИФТ	Фазовая трансформация	Экспрессия ЛИФ	Экспрессия FOX-белков
А., 38	St I	4,7	1	Полноценная секреторная	Сниженная	FOXA1 – сниженная
С., 27	St II	5	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная; FOXA2 – выраженная
Т., 32	St I	4,7	2	Неполноценная секреторная	Сниженная	FOXA1 – сниженная
У., 37	St I	6	4	Неполноценная секреторная	Сниженная	FOXA1 – сниженная; FOXA2 – выраженная
Ч., 36	St I	4,6	4	Полноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная

трансформация слизистой тела матки и сниженная экспрессия ЛИФ, однако выявлена сходная со здоровыми женщинами экспрессия FOXA1 и/или FOXA2 (табл. 10). Толщина эндометрия на 11–13-й д.м.ц. по данным УЗИ у приведенной когорты из 5 женщин составляла 4,6–6 мм.

В целом у 21 пациентки, у которых наступила беременность и/или отмечено увеличение М-эхо на фоне лечения препаратами половых стероидов, в большинстве случаев эндометриальная экспрессия ЛИФ и FOX-белков являлась сходной с женщинами группы контроля: в 67% – экспрессия ЛИФ, в 81% – экспрессия FOX-белков в эндометрии.

Обсуждение

Эндометриальная дисфункция остается значимой проблемой современной науки. В изученной литературе представлено множество причин, которые могут приводить к нарушению рецептивности слизистой оболочки тела матки, одной из которых считается недостаточная толщина эндометрия в преовуляторные дни [3, 9, 10]. Исследований, посвященных изучению рецептивности ТЭ, мало.

Возможной причиной формирования ТЭ и, как следствие, неполноценности его рецептивных свойств является эндометриальная дисфункция, сопровождающаяся нарушениями микроциркуляции, в том числе на фоне повышенного содержания мужских половых гормонов в крови, ожирения (неспецифический системный воспалительный ответ за счет повышенной выработки провоспалительных цитокинов в жировой ткани), перенесенных инфекционных заболеваний [3, 7, 18].

Считается, что хронический эндометрит может быть причиной формирования нарушений рецептивных свойств эндометрия при различной толщине СОМ [19]. Для постановки данного диагноза необходимы гистологические и иммуногистохимические критерии: наличие плазматических клеток (CD138), фиброза стромы, склероза спиральных артерий, воспалительных инфильтратов в виде «лимфоидных фолликулов», располагающихся в базальном слое эндометрия и во всех отделах функционального слоя СОМ (долж-

но быть 3 из 4 критериев с обязательным обнаружением CD138) [20]. В нашем исследовании у 114 женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе не выявлено морфологических критериев диагноза «хронический эндометрит».

В литературе указано, что недостаток уровней E_2 , Р в периферической крови может быть предпосылкой формирования ТЭ и/или нарушений его рецептивности [3, 6]. У обследованных нами женщин с ТЭ отмечены нормальные уровни E_2 , Р и мужских половых гормонов в крови.

В целом у пациенток, включенных в наше исследование, не установлено очевидных причин формирования ТЭ и нарушения рецептивности слизистой тела матки. У них отмечены нормальные индекс массы тела и нормоэстрогенемия в крови, не выявлено диагноза «хронический эндометрит». Мы предположили, что репродуктивные неудачи могут быть связаны с дисбалансом ПМ как проявлением эндометриальной дисфункции.

Наиболее изученным остается посттравматическое нарушение рецептивности эндометрия вследствие выскабливания СОМ с возможным формированием фиброза и синехий и снижением гормонально-рецепторных взаимодействий в эндометрии [3, 19]. В нашей работе мы подтвердили данные о том, что 2 внутриматочных вмешательства и более (abrasio cavi uteri) являются предиктором нарушений рецептивности эндометрия, как это продемонстрировано в работах М.Р. Оразова и соавт. [3, 19]. Однако в соответствии с нашими данными, повторные выскабливания СОМ не ассоциированы с развитием такого феномена, как ТЭ, как это указано в некоторых литературных источниках [3].

По результатам проведенного корреляционного анализа продемонстрировано, что при нормоэстрогенемии и овуляторном значении Р (как в нашем исследовании) нет ассоциаций между уровнями E_2 , Р в крови и величиной М-эхо, а также нет взаимосвязей между сывороточными уровнями половых стероидов и выраженностью эндометриальной экспрессии ER, PR, ЛИФ, FOX-белков. В то же время имеют место существенные положительные взаимосвязи между величиной М-эхо и выраженностью эндометриальной экс-

прессии FOXA2 ($r=0,422$; $p<0,001$), что косвенно может подтвердить важность данного маркера для процессов пролиферации эндометрия.

В литературе белок FOXA1 наиболее известен как фактор, значимый для развития рака молочной железы, рака простаты, онкологических процессов органов желудочно-кишечного тракта. В одном из исследований представлены результаты положительной корреляции экспрессии FOXA1 с избыточной пролиферацией клеток люминального эпителия при раке молочной железы [21]. Данных об изучении роли FOXA1 в процессах рецептивности эндометрия в доступной литературе не представлено. В нашем исследовании у здоровых женщин из группы контроля выявлена сниженная экспрессия FOXA1 в образцах эндометрия (6–8-й д.п.о.). Вероятно, важное значение имеет определенный необходимый уровень экспрессии FOXA1 для оптимальной (но не избыточной) активности процессов пролиферации в эстроген-чувствительных тканях. Характеристики экспрессии FOXA1 в слизистой тела матки (6–8-й д.п.о.) и их значение для эндометриальной рецептивности описаны нами впервые [22].

Белок FOXA2 является специфичным для СОМ маркером, однако данные о его влиянии в концепции рецептивности эндометрия немногочисленны. В доступной литературе есть исследования, в которых описано, что FOXA2 действует в эндометрии взаимозависимо с ЛИФ, участвуя в подготовке слизистой тела матки к возможной имплантации бластоцисты [23]. В нашем исследовании у женщин из группы контроля отмечена выраженная экспрессия FOXA2 в эндометрии (6–8-й д.п.о.). В основной группе с ТЭ 2/3 (71%) женщин имели характеристики экспрессии FOX-белков, отличные от здоровых женщин. Приведенные результаты экспрессии протеомных молекул описаны нами впервые [22].

В доступной литературе описаны условные пороговые значения счета ER, PR в эндометрии (максимальный счет – 300), которые могут быть значимы для эндометриальной экспрессии ПМ: для PR в железах – 105, для ER в железах – 145, для ER в строме – 155 [14]. При проведении логико-структурного анализа выявлено, что при счете PR в железах более 105 (6–8-й д.п.о.) риск сниженной экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии и железах, отличной от здоровых женщин экспрессии FOXA1 и сниженной экспрессии FOXA2 в эндометрии выше, чем у женщин с низкой экспрессией PR в железах СОМ. При достаточных биологических эффектах прогестерона, которые максимально выражены в период «окна имплантации», экспрессия ER и PR должна снижаться, т.к. прогестерон тормозит экспрессию данных рецепторов. «Гиперэкспрессия» ER в железах эндометрия (H-score>145; 6–8-й д.п.о.) ассоциирована с более высоким риском отличной от здоровых женщин экспрессии ПМ (ЛИФ в люминальном эпителии, железах и строме, FOXA1, FOXA2), чем при счете ER в эндометриальных железах менее 145. При экспрессии ER в строме эндометрия более 155 был выше риск сниженной экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии, железах и строме, а также риск повышенной (отличной от здоровых женщин) FOXA1 в эндометрии и риск сниженной экспрессии FOXA2, чем при экспрессии ER в строме менее 155. Такие условные пороговые значения счета эндометриальных ER, PR, важные для экспрессии ЛИФ, FOX-белков, описаны нами впервые.

В изученной литературе нет данных о роли отдельных ПМ, которые могут быть предикторами успешного лечения препаратами экзогенного эстрадиола у женщин с исходным ТЭ. Безусловно, терапия препаратами эстрадиола у пациенток с «тонкой» СОМ является эмпирической. По результатам нашей работы продемонстрировано, что лучший эффект терапии препаратами эстрадиола в обычных дозах (1–1,5 мг/сут)

и/или наступление беременности при наличии ТЭ наблюдали у женщин с нарушениями фертильности в анамнезе, у которых эндометриальная экспрессия ER, PR, ЛИФ, FOX-белков сходна со здоровыми женщинами. Значимое увеличение М-эхо при использовании увеличенных доз препаратов эстрадиола (4 мг/сут) можно ожидать у женщин с ТЭ при различных вариантах гормонально-рецепторных взаимодействий в слизистой тела матки, при условии, что экспрессия ЛИФ, FOX-белков у них будет сходна со здоровыми женщинами [15]. Спонтанная беременность у женщин с ТЭ наступила в 5 лучаях в нашей работе, что согласуется с исследованиями P. Sundström [16] и J. Check и соавт. [17]. По нашим немногочисленным в настоящий момент наблюдениям у всех участниц эндометриальная экспрессия FOXA1 и/или FOXA2 являлась сходной со здоровыми женщинами, при этом характеристики экспрессии ER, PR, ЛИФ в эндометрии отличались от группы контроля. Приведенные результаты описаны впервые.

В настоящее время не существует специфических методов по улучшению экспрессии ПМ в эндометрии, в том числе при его недостаточной толщине. Поиск эффективных методов улучшения рецептивности слизистой оболочки тела матки является актуальной задачей современной науки.

Заключение

Сочетанное гистологическое и иммуногистохимическое исследование образцов эндометрия позволяет оценить основные характеристики рецептивности ТЭ при анамнезе репродуктивных неудач неясного генеза. Величина М-эхо не является единственным предиктором дисбаланса ПМ рецептивности, однако наличие ТЭ предопределяет большую вероятность нарушений эндометриальной экспрессии ER, PR, ЛИФ, FOX-белков.

Выраженность экспрессии FOX-белков в эндометрии и полноценность гормонально-рецепторных взаимодействий в слизистой тела матки могут являться прогностическими маркерами эффективности применения препаратов экзогенного эстрадиола у женщин с ТЭ и репродуктивными нарушениями в анамнезе для усиления пролиферации гипопластической СОМ.

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 кафедры акушерства и гинекологии 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 Department of Obstetrics and Gynecology of Mechnikov North-Western State Medical University (No. 8 dated November 11, 2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература / References

- Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению): клинические рекомендации (протокол лечения). Режим доступа: <https://www.medkistrov.ru/docs/id/4CF1B7>. Ссылка активна на 24.07.2023 [Zhenskoe besplodie (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu): klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia). Available at: <https://www.medkistrov.ru/docs/id/4CF1B7>. Accessed: 24.07.2023 (in Russian)].
- Recurrent pregnancy loss. ESHRE early Pregnancy Guideline Development Group Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2023.
- 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, Radzinsky VE, Khamoshina MB, et al. The secrets of reproductive failure: a "thin" endometrium. *Reproductive Medicine*. 2018;2(35):7-17 (in Russian)].
- Mouhayar Y, Franasiak 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
- Paulson RJ. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil Steril*. 2019;111(4):609-10. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.02.029
- Gao M, Cao C, Zhang X, et al. Abnormal expression of estrogen receptor is associated with thin endometrium. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):544-7. DOI:10.1080/09513590.2018.1554035
- Yusuf ANM, Amri MF, Ugusman A, et al. Hyperandrogenism and Its Possible Effects on Endometrial Receptivity: A Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12026. DOI:10.3390/ijms241512026
- Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(5):21-7 [Zarochentseva NV, Arshakian AK, Menshikova NS, Titchenko YuP. Chronic endometritis: etiology, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(5):21-7 (in Russian)].
- Onogi S, Ezoe K, Nishihara S, et al. Endometrial thickness on the day of the LH surge: an effective predictor of pregnancy outcomes after modified natural cycle-frozen blastocyst transfer. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa060. DOI:10.1093/hropen/hoaa060
- Bu Z, Hu L, Yang X, Sun Y. Cumulative Live Birth Rate in Patients With Thin Endometrium: A Real-World Single-Center Experience. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:469. DOI:10.3389/fendo.2020.00469
- Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):121. DOI:10.1186/s12958-018-0414-2
- Wolff V, Schwartz AK, Bitterlich N, et al. Only women's age and the duration of infertility are the prognostic factors for the success rate of natural cycle IVF. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(3):883-9. DOI:10.1007/s00404-018-5034-8
- 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):108-121 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.303
- Кузьмина А.В. Характеристика протеомного уровня рецептивности эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции: дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2020 [Kuz'mina AV. Kharakteristika proteomnogo urovnia retseptivnosti endometriia u zhenshchin s narusheniiami reproduktivnoi funktsii: dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg. 2020 (in Russian)].
- Sauer MV, Stein AL, Paulson RJ, Moyer DL. Endometrial responses to various hormone replacement regimens in ovarian failure patients preparing for embryo donation. *Int J Gynaecol Obstet*. 1991;35(1):61-8. DOI:10.1016/0020-7292(91)90065-d
- Sundström P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm. *Hum Reprod*. 1998;13(6):1550-2. DOI:10.1093/humrep/13.6.1550
- Check J, 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.
- Оразов М.Р., Краснополяская К.В., Силантьева Е.С., и др. «Проблемный» эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается. *Трудный пациент*. 2020;18(8-9):13-9 [Orazov MR, Krasnopolskaya KV, Silant'yeva ES, et al. "Problematic" Endometrium as a Factor of Infertility: the Search for Ways to Overcome it Continues. *Trudnyi patsient*. 2020;18(8-9):13-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2074-1995-2020-10054
- Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Михалева Л.М., и др. Хронический эндометрит и дисфункция эндометрия – есть ли причинно-следственная связь? *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(3):61-9 [Orazov MR, Toktar LR, Mihaleva LM, et al. Chronic endometritis and endometrial dysfunction – is there a causal relationship? *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2020;8(3):61-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2020-13910
- Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Аলেখин А.И. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. *Гинекология*. 2018;20(6):53-9 [Serebrennikova KG, Arutyunyan NA, Alekhin AI. Diagnosis and clinical criteria for chronic endometritis. *Gynecology*. 2018;20(6):53-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2018.6.180070
- 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
- Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гогичашвили К.Э., и др. Особенности эндометриальной экспрессии FOX-белков (FOXA1 и FOXA2) у женщин репродуктивного возраста при различной толщине эндометрия. *Гинекология*. 2023;25(3):328-36 [Aganezova NV, Aganezov SS, Gogichashvili KE, et al. 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):328-36 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2023.3.202358
- Cha J, Dey SK. Hunting for Fox(A2): Dual roles in female fertility. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(6):1226-8. DOI:10.1073/pnas.1620648114

Статья поступила в редакцию /

The article received:

08.08.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

28.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-anamнестические особенности пациенток с рецидивом глубокого эндометриоза

Д.Н. Сенина^{1,2}, С.А. Пашаева², Ю.А. Кулакова³, В.Д. Чупрынин², А.В. Асатурова², Л.С. Ежова², Н.А. Буралкина^{✉2}

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

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

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Выявить клинико-anamнестические особенности пациенток с рецидивом глубокого эндометриоза (РГЭ).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное изучение клинико-anamнестических данных 200 пациенток с ГЭ, проходивших хирургическое лечение на базе отделения общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» в 2020–2021 гг. В группу 1 вошли 80 пациенток с РГЭ, в группу 2 – 120 женщин с впервые выявленным ГЭ. Всем пациенткам проводили хирургическое лечение с последующим иммуногистохимическим обследованием и подтверждением диагноза ГЭ. Результаты. Обнаружена взаимосвязь между молодым возрастом пациентки на момент первого оперативного вмешательства (ОВ) и формой эндометриоза. Выявлено, что к группе риска рецидива эндометриоза относятся женщины, перенесшие оперативное вмешательство в анамнезе по поводу эндометриоза в раннем репродуктивном возрасте (29,22±5,3 года). В ходе исследования отмечено, что у 33,7% больных с РГЭ зарегистрировано 2 ОВ и более в анамнезе. У 90,2% пациенток эндометриоз рецидивировал с клиническими проявлениями, у 9,8% протекал бессимптомно и диагностирован при ультразвуковом исследовании органов малого таза. В группе пациенток с РГЭ выявлен более длительный период бесплодия (5,432±3,53 года), чем в группе с первичным ГЭ (2,953±1,29 года). Установлено, что выполненные операции у пациенток с РГЭ отличаются большей сложностью, объемом кровопотери, продолжительностью. В структуре проведенных ОВ выявлено, что в группе с РГЭ значимо чаще выполняли резекцию кишки, уретеролиз, адгезиолизис, сальпингэктомию, чем в группе женщин без операции по поводу эндометриоза.

Заключение. В большинстве случаев РГЭ проявляется клинически, редко протекает бессимптомно и диагностируется инструментальными методами исследования. Пациентки, перенесшие операцию в более молодом возрасте, относятся к группе риска РГЭ, у которых ОВ отличается большей сложностью и объемом кровопотери. В настоящее время хирургическое лечение ГЭ является оптимальным методом, однако имеет и свои колоссальные минусы в виде тяжелых послеоперационных осложнений вплоть до летального исхода.

Ключевые слова: эндометриоз, распространенные формы эндометриоза, глубокий инфильтративный эндометриоз, рецидив эндометриоза, лечение эндометриоза

Для цитирования: Сенина Д.Н., Пашаева С.А., Кулакова Ю.А., Чупрынин В.Д., Асатурова А.В., Ежова Л.С., Буралкина Н.А. Клинико-anamнестические особенности пациенток с рецидивом глубокого эндометриоза. Гинекология. 2024;26(1):45–51. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202615

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Глубокий эндометриоз (ГЭ) – наиболее агрессивная форма эндометриоза, которой страдают 5,0–12,0% женщин с эндометриозом. Колоректальный эндометриоз (КРЭ) диагностируют у каждой 10-й женщины с ГЭ. КРЭ прорастает не только серозный слой кишки, но и более глубокие

слои, в частности мышечный и слизистый [1]. КРЭ может проявляться функциональными и obstructивными расстройствами. К функциональным расстройствам относят диарею, кишечные спазмы, гематохезию, слизь, связанные с циклическим выбросом медиаторов воспаления, к obstructивным – запоры, вздутие живота, лентовидный стул,

Информация об авторах / Information about the authors

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

Сенина Дарья Николаевна – аспирант хирургического отд-ния ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: seninadash1995@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0774-9949

Пашаева Саадат Абульфатовна – врач акушер-гинеколог, соискатель ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» ORCID: 0009-0004-4318-1240

Кулакова Юлия Алексеевна – студентка ФГБОУ ВО СПбГПМУ. ORCID: 0009-0008-4501-0823

Чупрынин Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, рук. хирургического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-2997-9019

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

Ежова Лариса Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 1-го патолого-анатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: larserezhova@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-7755-9544

✉ **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

Darya N. Senina – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: seninadash1995@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0774-9949

Saadat A. Pashaeva – Applicant, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0009-0004-4318-1240

Yuliya A. Kulakova – Student, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID: 0009-0008-4501-0823

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

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

Larisa S. Ezhova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: larserezhova@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-7755-9544

Clinical and history features of patients with recurrent deep endometriosis: A retrospective study

Darya N. Senina^{1,2}, Saadat A. Pashaeva², Yuliya A. Kulakova³, Vladimir D. Chuprynin², Aleksandra V. Asaturova², Larisa S. Ezhova², Natalya A. Buralkina^{✉2}

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

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

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To identify clinical and history features of patients with recurrent deep endometriosis (RDE).

Materials and methods. A retrospective study of clinical and history data of 200 patients with DE undergoing surgical treatment at the Department of General Surgery of the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology in 2020–2021. Group 1 included 80 patients with RDE, group 2 included 120 patients with newly diagnosed DE. All patients underwent surgical treatment followed by immunohistochemical examination and DE confirmation.

Results. An association was found between the young age of the patient at the time of the first surgery and the type of endometriosis. It was found that women with a history of endometriosis surgery in early reproductive years (29.22 ± 5.3 years) are at risk of recurrent endometriosis. Two or more surgeries were reported in 33.7% of RDE patients. In 90.2% of patients, endometriosis recurred with clinical manifestations; in 9.8%, it was asymptomatic and diagnosed on pelvic ultrasound. The group of RDE patients showed a longer period of infertility (5.432 ± 3.53 years) than the group with newly diagnosed DE (2.953 ± 1.29 years). It was found that the surgeries performed in RDE patients were longer, more complex, and associated with more blood loss. Intestinal resection, ureterolysis, adhesiolysis, and salpingectomy were significantly more common in the RDE group than in patients without a history of endometriosis surgery.

Conclusion. In most cases, RDE is clinically manifested, rarely asymptomatic and diagnosed by visualization methods. Patients with a history of surgery at a younger age are at risk of RDE, and their surgical interventions are more complicated with more blood loss. Currently, surgical treatment of DE is the optimal method; however, it has serious disadvantages with severe and even life-threatening postoperative complications.

Keywords: endometriosis, common types of endometriosis, deep infiltrative endometriosis, recurrence of endometriosis, treatment of endometriosis

For citation: Senina DN, Pashaeva SA, Kulakova YuA, Chuprynin VD, Asaturova AV, Ezhova LS, Buralkina NA. Clinical and history features of patients with recurrent deep endometriosis: A retrospective study. *Gynecology*. 2024;26(1):45–51. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202615

возникающие в результате увеличения инфильтрата и, как следствие, приводящие к обструкции пораженного участка кишки. Описанные расстройства пищеварительного тракта являются неспецифическими, а к специфическим симптомам обычно относят циклическую дисхезию и тенезмы [2].

В настоящее время единственным действенным методом лечения ГЭ является хирургический с оптимальным удалением эндометриоидного инфильтрата. Операция способствует снижению выраженности болевого синдрома (БС) и улучшению качества жизни больных. Однако, по данным авторов, после комплексного лечения, включающего хирургическое вмешательство и гормональную супрессию, остается высокий процент рецидивов эндометриоза [3, 4].

Отсутствует единое определение понятия «рецидив эндометриоза». Данный термин в литературных источниках употребляется по-разному: как рецидив боли, повторное повышение уровня онкомаркера СА-125, хирургическая находка во время оперативного лечения, не связанного с лечением эндометриоза, и/или обнаружение новых инфильтратов при ультразвуковом исследовании (УЗИ) или магнитно-резонансной томографии малого таза (МТ) [5, 6].

Согласно исследованиям, рецидив эндометриоза встречается в 8,6–80% случаев [7–9] и зависит от нескольких факторов: длительности гормональной терапии (ГТ) в послеоперационном периоде, продолжительности послеоперационного наблюдения в когорте пациенток, выполненного объема оперативного вмешательства (ОВ), локализации эндометриоза (перитонеальный и/или ГЭ, и/или эндометриомы яичников).

Материалы и методы

Проведено ретроспективное изучение клиничко-анамнестических данных 200 пациенток с ГЭ, проходивших хирургическое лечение на базе отделения общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» в 2020–2021 гг. Группу 1 составили 80 пациенток с рецидивом ГЭ (РГЭ), груп-

пу 2 – 120 женщин с впервые выявленным ГЭ (ПГЭ). Всем пациенткам проводили хирургическое лечение с последующим иммуногистохимическим обследованием и подтверждением диагноза ГЭ.

Критерии включения: возраст 18–49 лет, наличие гистологически подтвержденного эндометриоза в анамнезе в группе пациенток с РГЭ, отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии, наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 49 лет, отсутствие менструальной функции (МФ), наличие онкологических заболеваний в анамнезе.

Проведено углубленное исследование жалоб женщин, их соматического и гинекологического анамнеза. В группе пациенток с РГЭ рассмотрены ранее перенесенные ОВ по поводу ГЭ и ГТ в послеоперационном периоде. Осуществлен анализ объема оперативного лечения на момент исследования.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 9 и MS Office Excel, в исследовании данные в группах распределены ненормально, соответственно, результаты представляли в виде медианы с интерквартильным размахом. Для оценки различий в группах применяли методы непараметрической статистики (тест Манна–Уитни). Анализ качественных переменных производили вычислением частот и долей (%). Различия между величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток с ГЭ составил $35,6 \pm 5,6$ года (возрастной диапазон – 23–49 лет), без значимых статистических различий между группами исследования. При изучении массо-ростовых показателей мы не выявили значимых различий между группами ($60,38 \pm 11,92$ кг против $59,91 \pm 10,98$ кг; $p = 0,943$). Отмечено, что в группе с РГЭ у

Таблица 1. Сравнительный анализ МФ пациенток с ГЭ
Table 1. Comparative analysis of menstrual function of patients with deep endometriosis

Параметры	РГЭ, n=80	ПГЭ, n=120	p
Возраст менархе, лет*	12,45±1,054	12,83±1,056	>0,05
Продолжительность МЦ, дней*	27,48±4,95	27,94±2,52	>0,05
Длительность менструации, дней*	5,15±1,068	5,19±1,21	>0,05
Болезненность менструации, абс. (%)			
Дисменорея*	73/91,0	83/69,0	0,0002
Безболезненная менструация**	7/9,0	37/31,0	0,0002
Интенсивность менструального кровотечения, абс. (%)			
Умеренные**	29/36,3	43/35,83	>0,05
Обильные**	49/61,3	64/53,3	0,0092
Скудные**	2/2,5	13/10,8	0,0284

Примечание. Данные представлены как *среднее ± стандартное отклонение; абсолютное число пациенток (%); **тест Манна–Уитни; χ²-тест.

Таблица 2. Сравнительный анализ репродуктивной функции пациенток с ГЭ
Table 2. Comparative analysis of the reproductive function of patients with deep endometriosis

Параметры	Группы				p
	РГЭ		ПГЭ		
	абс.	%	абс.	%	
Бесплодие	37	46,23	70	58,3	0,093
Длительность бесплодия, лет*	5,432±3,53		2,953±1,29		0,0001
Беременность в анамнезе	34	42,5	56	46,6	0,56
Срочные роды	32	40,0	37	30,8	0,18
Аборты	8	10,0	10	8,3	0,68
Самопроизвольный выкидыш	5	5,0	8	6,6	>0,99
Неразвивающаяся беременность	7	8,75	10	8,3	0,91
Внематочная беременность	2	2,5	–	–	–
Неуспешные экстракорпоральные оплодотворения в анамнезе	6	7,5	12	10,0	0,54
Мужское бесплодие	1	1,25	2	1,6	0,72

*Данные представлены как абсолютное число пациенток (%); χ²-тест.

13 (16,3%) женщин выявлен дефицит массы тела. Доля дефицита массы тела в группе с РГЭ значимо отличалась от группы больных с ПГЭ ($p=0,0032$).

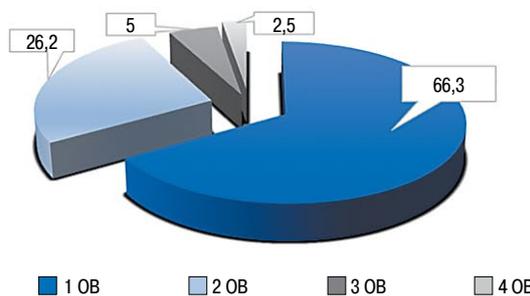
Изучение вредных привычек не выявило значимых различий между группами исследования. В группе с РГЭ никотиновая зависимость обнаружена у 25 (31,3%) женщин, в группе с ПГЭ – у 29 (24,2%), без значимых статистических различий между группами исследования.

При детальном изучении МФ мы не получили значимых различий по таким показателям, как возраст начала менархе (12,45±1,054 года против 12,83±1,056 года; $p>0,05$), продолжительность менструального цикла – МЦ (27,48±4,95 дня против 27,94±2,52 дня; $p>0,05$), длительность менструации (5,15±1,068 дня против 5,19±1,21 дня; $p>0,05$). Однако в группе с РГЭ чаще встречались дисменорея (91% против 69%; $p=0,0002$), обильные менструации (61,3% против 53,3%; $p=0,01$), чем в группе с ПГЭ (табл. 1).

При изучении репродуктивного анамнеза в группах исследования мы не выявили значимых различий по таким показателям, как бесплодие (46,2% против 58,3%; $p=0,093$),

Рис. 1. Структура ОВ в анамнезе пациенток в группе РГЭ: количество ОВ по поводу эндометриоза, %.

Fig. 1. History of surgeries in recurrent deep endometriosis patients: number of surgical interventions for endometriosis, %.



наступление беременности (42,5% против 46,6%; $p=0,56$), однако мы зарегистрировали статистически значимые различия в продолжительности бесплодия в группах исследования. Так, в группе с РГЭ бесплодие было значимо продолжительнее по сравнению с группой с ПГЭ (5,432±3,53 года против 2,953±1,29 года; $p=0,0001$); табл. 2.

В группе с РГЭ проведен анализ ранее перенесенных ОВ по поводу эндометриоза. Обнаружено, что 66,3% пациенток перенесли одну операцию по поводу эндометриоза, 33,7% женщин в группе РГЭ – 2 операции и более в анамнезе по поводу эндометриоза. Обращает на себя внимание, что 9,4% пациенткам уже выполнена резекция кишки (РК) с формированием анастомоза на различных участках кишечника, 7,4% – «шейвинг» ректосигмоидного отдела кишки.

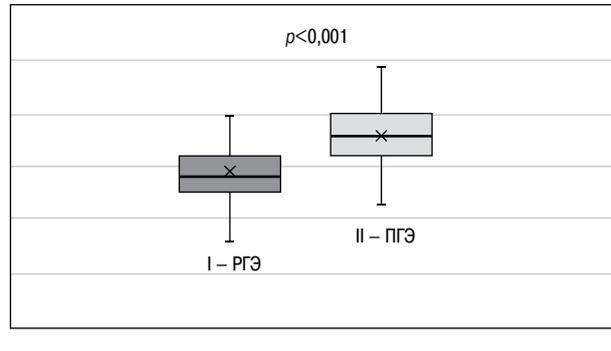
Установлено, что в каждом случае при повторном ОВ выполнено более радикальное лечение. Так, при первом ОВ всем пациенткам с РГЭ выполнена резекция яичников, 98% – коагуляция очагов перитонеального эндометриоза. При повторной операции по поводу эндометриоза выявлен спаечный процесс, что потребовало выполнения адгезиолизиса и иссечения очагов наружного генитального эндометриоза (НГЭ). При первоначально выполненном «шейвинге» кишки в случае повторного вмешательства 14,3% пациенткам потребовалась сегментарная РК (рис. 1).

Возраст пациенток в группе РГЭ на момент первой операции составлял 29,22±5,3 года (16–45 лет). Однако значимо ли отличаются по возрасту женщины на момент первой операции в группе с РГЭ от группы с ПГЭ? Установлено, что на момент первой операции пациентки в группе с РГЭ были значимо моложе, чем в группе с ПГЭ (29,22±5,3 года против 35,8±4,8 года; $p<0,001$). Мы пришли к выводу, что возраст пациентки на момент первой операции может быть риском РГЭ и риском более тяжелого течения заболевания (рис. 2).

Согласно клиническим рекомендациям, как в послеоперационном периоде, так и в качестве 1-й линии медикаментозного лечения эндометриоза пациенткам назначается ГТ [10]. В группе с РГЭ 81,3% женщин получали ГТ в послеоперационном периоде различными группами препаратов. В группе с ПГЭ 31 (25,8%) пациентка в качестве 1-й линии терапии эндометриоза получала супрессивную ГТ (СГТ). Большинство женщин в группах исследования принимали гестагены (Зафрилл 2 мг) ежедневно в непрерывном режиме (группа 1 – 57,5%, группа 2 – 13,3%), антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (анти-ГнРГ) (группа 1 – 17,5%, группа 2 – 4,2%), с целью противорецидивного лечения и в качестве контрацепции пациенткам с ГЭ, не планирующим беременность, назначались комбинированные оральные

Рис. 2. Возраст женщин на момент первой операции в группах исследования.

Fig. 2. The age of patients at the time of the first surgery in the study groups.



контрацептивы – КОК [Силует] (группа 1 – 20%, группа 2 – 4,2%), дидрогестерон 20 мг в III фазу МЦ (группа 1 – 3,75%, группа 2 – 4,2%). Продолжительность ГТ в среднем составила: в группе 1 – 10,46±9,77 мес (6–60 мес), в группе 2 – 10,08±6,37 мес (1–24 мес); рис. 3.

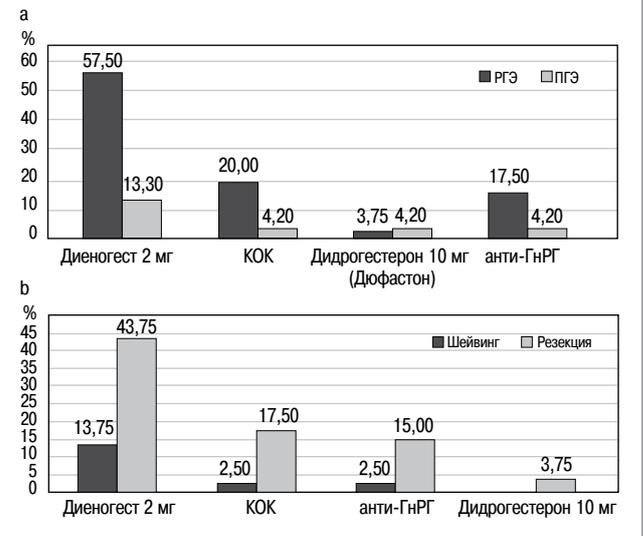
У 90,2% пациенток рецидив эндометриоза протекал с клиническими проявлениями, у 9,8% – бессимптомно, что выявлено при УЗИ и магнитно-резонансной томографии органов МТ. Рецидив заболевания клинически проявлялся БС, в частности хронической тазовой болью (ТБ) – 90%, ректалгиями – 5%, диспареунией – 78,8%, дисменореей – 77,5%, а также кишечными расстройствами, такими как запоры – 70%, тенезмы – 68,8%, гематохезия – 28,8% и/или слизь в кале – 46,3%, вздутие живота – 63,8%, диарея – 68,8%, затруднение отхождения газов – 5%.

Средняя продолжительность межрецидивного интервала составила 14,4±18,3 мес.

По объему и продолжительности выполненной операции, объему кровопотери на момент нашего исследования выявлены значимые статистические различия между группами исследования. Так, в группе с РГЭ операция была более травматичной и продолжительной (147,44±57,163 мин против 122,58±35,34 мин; $p<0,0001$), с большей кровопотерей (201,3±122,21 мл против 174,58±103,10 мл; $p<0,0001$). Травматичность операции в группе с РГЭ обусловлена: наличием массивного рубцово-спаечного процесса в брюшной полости, что потребовало выполнения адгезиолизиса (83,8% против 48,3%; $p<0,0001$); инфильтрацией стенки кишки глубже серозного слоя кишечной стенки, что потребовало выполнения РК с формированием анастомоза (83,5% против 51,6%; $p<0,0001$); вовлечением в инфильтрат дистальных отделов мочевыводящих путей, что потребовало выполнения уретеролизиса (43,8% против 15,8%; $p<0,0001$) или формирования уретероцистоанастомоза по Боари–Де-

Рис. 3. ГТ: а – в группах исследования, %; б – в группе с РГЭ, %.

Fig. 3. Hormone therapy: a – in study groups, %; b – in the recurrent deep endometriosis group, %.



мелю. Пациенткам с РГЭ в 2 раза чаще выполняли адгезиолизис с иссечением стенок серозоцеле (83,8% против 48,3%; $p<0,0001$; 18,8% против 5,8%; $p=0,008$), в 2,5 раза чаще – сальпингэктомию (22,5% против 9,2%; $p=0,016$), в 3 раза чаще – уретеролиз (43,8% против 15,8%; $p<0,0001$), чем в группе женщин без операции по поводу эндометриоза (рис. 4).

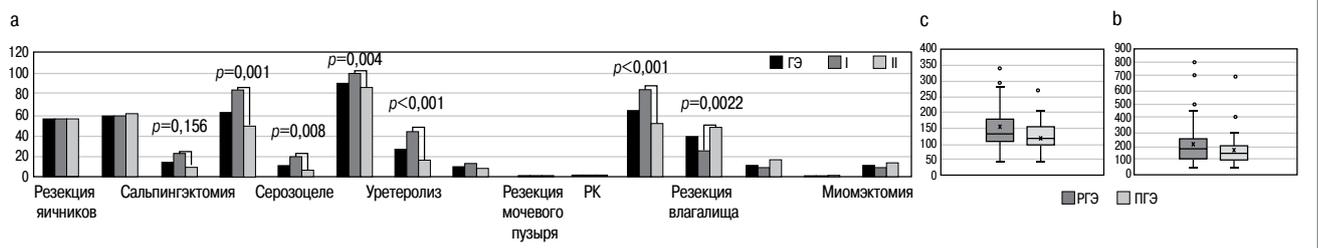
Пациенты с КРЭ относятся к группе высокого риска ранних послеоперационных осложнений. В нашем ретроспективном исследовании у 16 (8,0%) женщин с ГЭ послеоперационный период протекал с осложнениями. Между группами исследования не выявлено статистически значимых различий по послеоперационным осложнениям. Все послеоперационные осложнения соответствовали IIIA и IIIB степени согласно классификации Clavien–Dindo [11].

IIIA степень – у 4 (2%) пациенток обнаружено нагноение послеоперационной раны, что потребовало хирургического вмешательства (снятие швов, ежедневная санация послеоперационной раны, смена антибактериальной терапии).

IIIB степень – у 4 (2%) пациенток диагностирована несостоятельность анастомоза на 4–7-е сутки после операции, у 1 (0,5%) на 4-е сутки выявлен посткоагуляционный некроз кишки в области выполненного «шейвинга» кишки. У 1 (0,5%) женщины в сформированном состоятельном анастомозе на 2-е сутки после операции выявлено внутрикишечное кровотечение в области анастомоза (риск Forrest IA), которое остановлено при помощи эндогемостаза (клипирование кровоточащего сосуда). У 2 (1%) женщин послеоперационный период осложнился гематомой в МТ,

Рис. 4. Структура ОВ в группах исследования: а – объем ОВ; б – длительность операции, мин; с – объем кровопотери, мл.

Fig. 4. Surgeries in the study groups: a – surgical interventions extent; b – duration of surgery, min; c – blood loss, ml.



не поддающейся консервативной терапии, что потребовало выполнения повторного ОВ.

Учитывая тяжелые послеоперационные осложнения с возможным летальным исходом, пациентки с КРЭ должны проходить лечение в специализированных центрах по лечению эндометриоза, которые должны быть оснащены необходимым медицинским оборудованием, высококлассной, квалифицированной бригадой хирургов, анестезиологов-реаниматологов, а также отличаться персонализированным подходом к каждой женщине с ГЭ согласно ее репродуктивным планам.

Обсуждение

ГЭ – наиболее тяжелая форма эндометриоза, которая многие годы протекает бессимптомно и только при субкомпенсации может проявляться неспецифическими симптомами.

В настоящее время хирургическое лечение является оптимальным методом лечения ГЭ. Отмечено, что с течением времени частота рецидивов возрастает. Так, через 1 год рецидив составляет примерно 25%, спустя 5 лет – 50% [12, 13]. В нашем исследовании рецидив эндометриоза в среднем проявляется спустя $14,4 \pm 18,3$ мес. По данным зарубежной литературы, рецидив эндометриоза встречается у 56,5% женщин спустя 12 мес после операции, а частота встречаемости рецидива эндометриоза увеличивается с течением времени наблюдения и зависит от выполненного объема операции [9]. Возможно, данный факт в группе с РГЭ свидетельствует об агрессивности заболевания и/или неполном иссечении эндометриозидных инфильтратов во время предыдущей операции [5].

Некоторые авторы считают, что при своевременной ГТ после оперативного лечения снижаются риски рецидива эндометриоза [14, 15]. В нашем исследовании практически всем пациенткам проведена СГТ в послеоперационном периоде, продолжительность которой в среднем составила $10,46 \pm 9,77$ мес (6–60 мес), что, возможно, было недостаточно длительным при агрессивной форме эндометриоза. Продолжительность межрецидивного интервала составила $14,4 \pm 18,3$ мес после комплексного лечения (включает хирургическое лечение и СГТ).

Согласно руководству ESHRE по эндометриозу (2022 г.), терапия при рецидиве заболевания должна соответствовать нескольким критериям: высокая эффективность, доступность по стоимости, наличие минимальных побочных эффектов, биодоступность, индивидуальный подбор. При возобновлении БС могут быть выбраны различные варианты лечения: ГТ/СГТ, хирургическое лечение, анальгезирующая терапия как совместно с другими методами, перечисленными ранее, так и в качестве отдельного метода лечения [16]. В нашем исследовании выявлена четкая взаимосвязь между отменой ГТ и возобновлением клинических проявлений.

Учитывая, что боль возобновляется с течением времени после операции и/или отмены СГТ, пациентам раннего репродуктивного возраста необходим индивидуальный подбор терапии согласно запланированным репродуктивным планам. В руководстве ESHRE представлены различные группы препаратов (комбинированные гормональные контрацептивы, прогестагены, анти-ГнРГ, внутриматочная система с левоноргестрелом), которые способны уменьшить боль, подавить резидуальный рост эндометриозидных имплантов.

В нашем исследовании выявлено, что молодой возраст пациентки на момент операции является основным фактором риска рецидива эндометриоза. В одном ретроспективном исследовании с участием 56 женщин раннего репродуктивного возраста (средний возраст $-19,0 \pm 1,1$ года) выявлен высокий процент рецидива эндометриоза у 32 (56%) пациенток в течение 5-летнего наблюдения. Исследователи отметили, что частота рецидива заболевания выше у молодых женщин по сравнению с женщинами старшего репродуктивного возраста, а также установили, что частота рецидива после первой операции постоянно растет. Авторы не выявили взаимосвязи между частотой рецидивов и симптомами, стадией заболевания, послеоперационным лечением [17].

Пациентам раннего репродуктивного возраста должна быть назначена пролонгированная ГТ до желания реализовать репродуктивную функцию. ГТ не должна снижать минеральную плотность костной ткани, проявляться синдромом истощенных яичников, возникающим после резекции яичников и при длительной терапии анти-ГнРГ без «add-back» терапии. Наиболее подходящими группами препаратов для длительного применения являются КОК и препараты диеногеста. Препаратом выбора в качестве пролонгированной противорецидивной терапии является диеногест 2 мг (Зафрилл®), который зарегистрирован на территории Российской Федерации в 2019 г. Зафрилл® обладает антиэстрогенным эффектом на эндометрий, который при длительном применении способен супрессивно действовать на эндометриодные импланты, а также противовоспалительным действием на окружающие ткани. При длительном применении Зафрилл® в дозировке 2 мг в сутки не влияет на овариальный резерв пациенток и обладает минимальными побочными эффектами [18–20]. В обзорной работе А.В. Козаченко (2020 г.) отмечено, что при длительном применении диеногест 2 мг (Зафрилл®) демонстрирует высокую эффективность лечения ГЭ с поражением кишки. Диеногест 2 мг (Зафрилл®) способствует уменьшению объема эндометриодного инфильтрата, снижению БС, устранению кишечной симптоматики (запоров, диареи, дисхезии) и повышению качества жизни [21].

Лечение КОК при эндометриозе в пролонгированном режиме также является терапией выбора у пациенток, не планирующих беременность. КОК купируют дисменорею, нециклические ТБ и диспареунию, однако только при определенной комбинации действующих веществ КОК обладают перечисленными эффектами. Комбинация этинилэстрадиола и диеногеста (Силует®) демонстрирует значительную эффективность в отношении купирования БС по сравнению с плацебо, а также снижает риск рецидива эндометриоза [22, 23].

Препарат Силует®, содержащий диеногест 2 мг, обладает антиандрогенным эффектом, который контролирует снижение общего и свободного тестостерона, что при длительном применении (более 6 мес) приводит к улучшению состояния кожи, уменьшению/исчезновению акне [24]. Лечебный эффект КОК (Силует®) при эндометриозе определяется содержанием диеногеста 2 мг, что, в свою очередь, снижает клеточную пролиферацию и индуцирует апоптоз в эндометриодных гетеротопиях, этинилэстрадиол обеспечивает стабильность пролиферации эндометрия, в эндометрии подавляется пролиферативная активность, характерная для обычного МЦ, способствуя формированию неактивного/атрофического эндометрия. У 10% женщин на фоне длительного приема препарата наступает медикаментозная аменорея. Аналогичные процессы происходят и в эндометриодных гетеротопиях, что обеспечивает снижение риска рецидива заболевания [23, 25].

В подростковом возрасте пациенткам с подозрением на эндометриоз (с отягощенным семейным анамнезом, коротким МЦ, ранним наступлением менархе, дисменореей, ациклическими болями) в качестве пролонгированной терапии необходимо использовать КОК для лечения ТБ [26].

В настоящее время хирургическое лечение ГЭ является оптимальным методом, однако оно имеет и свои минусы в виде тяжелых послеоперационных осложнений. С целью профилактики РГЭ и предотвращения прогрессирования заболевания у пациенток молодого возраста необходимо рассмотреть долгосрочное применение ГТ.

Заключение

Несмотря на проведенную комплексную терапию (хирургическое лечение с последующей гормональной супрессией), пациентки более молодого возраста, перенесшие оперативное лечение в анамнезе по поводу эндометриоза, относятся к группе высокого риска рецидива заболевания. Продолжительность межрецидивного интервала в среднем составляет $14,4 \pm 18,3$ мес. РГЭ клинически проявляется у большинства пациенток БС, кишечными расстройствами и только у 10% протекает бессимптомно и диагностируется при УЗИ органов МТ.

Долгосрочное применение ГТ (Зафрилл® и Силует®) может стать методом профилактики РГЭ и предотвращения прогрессирования заболевания.

ОВ у женщин с рецидивом эндометриоза сопровождается массивным рубцово-спаечным процессом с формированием серозоцеле, вовлечением в эндометриодный инфильтрат и рубцово-спаечный процесс маточных труб, мочеточников, стенки кишки. Оперативное лечение у данной группы пациенток отличается сложностью операции с большой продолжительностью вмешательства и значительной кровопотерей. Женщины с КРЭ в послеоперационном периоде подвержены рискам тяжелых послеоперационных осложнений. Таким образом, пациентки с подозрением на КРЭ и рецидивом эндометриоза должны проходить лечение в специализированном центре по лечению эндометриоза.

Раскрытие интересов. Компания «Гедеон Рихтер» и ее сотрудники не принимали участия в формировании концепции и проведении поисково-аналитической работы, сборе и обработке проанализированных данных, не влияли на анализ и интерпретацию первоисточников, не принимали участия в написании и редактировании текста статьи. Авторы декларируют отсутствие иных явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests. The Gedeon Richter company and its employees did not participate in the article's concept formalisation and conduct of search and analytical work, did not influence on collection and processing of primary data, its analysis and interpretation, did not take part in writing and editing the manuscript. The authors declare the absence of other obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: Д.Н. Сенина – концепция, дизайн, написание статьи; Н.А. Буралкина – формирование концепции, дизайна исследования, редактирование статьи; С.А. Пашаева – концепция, дизайн, написание статьи, В.Д. Чупрынин, А.В. Асатурова, Л.С. Ежова – редактирование статьи, Ю.А. Кулакова – сбор литературных данных.

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: D.N. Senina – concept, design, article writing, N.A. Buralkina – formation of the concept, design of the study, editing of the article, S.A. Pashayeva – concept, design, article writing, V.D. Chuprynin, A.V. Asaturova, L.S. Yezhova – article editing, Yu.A. Kulakova – collection of literary data.

Источник финансирования. Статья опубликована при поддержке компании «Гедеон Рихтер».

Funding source. This article is published with the support of Gedeon Richter.

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

- Nezhat C, Li A, Falik R, et al. Bowel endometriosis: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):549-62. DOI:10.1016/j.ajog.2017.09.023
- Roman H, Ness J, Suci N, et al. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3440-9. DOI:10.1093/humrep/des322
- Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke.* 2018;13(6):612-32. DOI:10.1177/1747493018778713
- 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
- Guo SV. Recurrence of Endometriosis and Its Control. *Hum Reprod Update.* 2009;15(4):441-61. DOI:10.1093/humupd/dmp007
- Porpora MG, Pallante D, Ferro A, et al. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. *Fertil Steril.* 2010;93(3):716-21. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.10.018
- Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(7 Suppl. 2): S1-32.
- Badescu A, Roman H, Aziz M, et al. Mapping of bowel occult microscopic endometriosis implants surrounding deep endometriosis nodules infiltrating the bowel. *Fertil Steril.* 2016;105(2):430-4.e26. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.11.006
- Donnez O. Conservative Management of Rectovaginal Deep Endometriosis: Shaving Should Be Considered as the Primary Surgical Approach in a High Majority of Cases. *J Clin Med.* 2021;10(21). DOI:10.3390/jcm10215183
- Эндометриоз. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020 [Endometrioz. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. 2020 (in Russian)].
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187-96. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
- Качалина Т.С., Зиновьев А.Н., Зяблова М.Е. Рецидивы эндометриодных кист: факторы риска и профилактика. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология.* 2016;1(14):18-22 [Kachalina TS, Zinoviev AN, Zyablova ME. Relapses of endometrioid cysts: risk factors and prevention. Effective pharmacotherapy. *Obstetrics and Gynecology.* 2016;1(14):18-22 (in Russian)].
- Kim SJ, Choi SH, Won S, et al. Cumulative Recurrence Rate and Risk Factors for Recurrent Abdominal Wall Endometriosis after Surgical Treatment in a Single Institution. *Yonsei Med J.* 2022;63(5):446-51. DOI:10.3349/ymj.2022.63.5.446
- Борисова А.В., Козаченко А.В., Франкевич В.Е., и др. Факторы риска развития рецидива наружного генитального эндометриоза после оперативного лечения: проспективное когортное исследование. *Медицинский совет.* 2018;7:32-8 [Borisova AV, Kozachenko AV, Frankevich VE, et al. Risk factors for recurrence of external genital endometriosis after surgical treatment: prospective cohort study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(7):32-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-7-32-38
- Zakhari A, Delpero E, McKeown S, et al. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021;27(1):96-107. DOI:10.1093/humupd/dmaa033
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009. DOI:10.1093/hropen/hoac009
- Tandoi I, Somigliana E, Riparini J, et al. High rate of endometriosis recurrence in young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24(6):376-9. DOI:10.1016/j.jpag.2011.06.012
- Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, et al. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res.* 2016;65(3):183-92. DOI:10.1007/s00011-015-0909-7
- Олина А.А., Метелева Т.А. Опыт длительного применения диеногеста в терапии эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2018;(7):97-102 [Olina AA, Meteleva TA. Experience of prolonged use of dienogest in the treatment of endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2018;(7):97-102 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.7.97-102
- Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Семенов П.А. Тазовая боль и аденомиоз – опасный тандем. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(3):110-16 [Orazov MR, Toktar LR, Semenov PA. Pelvic pain and adenomyosis: a dangerous tandem. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2020;19(3):110-16 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-3-110-116
- Козаченко А.В. Гормональная терапия больных эндометриозом: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2020;(13):116-23 [Kozachenko AV. Hormone therapy for patients with endometriosis: status update on the problem (literature review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(13):116-23 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-13-116-123
- Grandi G, Barra F, Ferrero S, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2019;24(1):61-70. DOI:10.1080/13625187.2018.1550576
- Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2018;110(1):137-52.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.03.012
- Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, et al. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update.* 2009;15(2):177-88. DOI:10.1093/humupd/dmn062
- Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD001019. DOI:10.1002/14651858.CD001019.pub3
- Chapron C, Lafay-Pillet MC, Monceau E, et al. Questioning patients about their adolescent history can identify markers associated with deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2011;95(3):877-81. DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.10.027

Статья поступила в редакцию /

The article received:

30.06.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

28.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

Клиническая эффективность комплексной антиоксидантной терапии при варикозе вен малого таза у женщин

Д.А. Ступин^{✉1}, Л.И. Колесникова¹, А.А. Семендяев², М.А. Даренская¹, Д.В. Тухиева²,
Е.С. Быстрова³, К.В. Курышова², А.И. Гус⁴

¹ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск, Россия;

³ООО «Лаборатория здоровья», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клиническую эффективность комплексной антиоксидантной терапии (КАТ) при лечении пациенток с варикозным расширением вен малого таза (ВРВМТ).

Материалы и методы. Пациентки с ВРВМТ (n=150) разделены на группы 1 и 2 по 75 человек, сопоставимые между собой. Лечение в обеих группах включало стандартную терапию одним из венотропных препаратов (60 дней). Пациентки группы 1 дополнительно на протяжении 30 дней (1 курс) получали КАТ кратностью 3 курса через 2 мес.

Результаты. При оценке показателей системы липопероксидации – антиоксидантной защиты – в группе 1 на фоне КАТ в сочетании с базисной венотропной терапией отмечены статистически значимое снижение уровня гидроперекисей липидов ($p<0,0001$), диеновых конъюгатов ($p=0,001$), малонового диальдегида ($p<0,0001$), рост значений каталазы ($p<0,0001$), супероксиддисмутазы ($p<0,0001$), глутатионпероксидазы ($p<0,0001$), глутатионредуктазы ($p<0,0001$), глутатион-S-трансферазы ($p=0,002$) и содержания восстановленного глутатиона ($p=0,032$) в сравнении с данными до лечения. В приведенной группе выявлены уменьшение диаметра варикозно-расширенных вен таза – внутренних подвздошных ($p<0,001$), яичниковых ($p<0,0001$) и аркуатных ($p<0,001$), увеличение скорости кровотока в них ($p=0,003$, $0,041$ и $0,040$ соответственно), снижение продолжительности ретроградного сброса до 0,3 см. Отмечено снижение болей в области таза ($p<0,0001$), дисменореи ($p=0,024$), диспареунии ($p=0,037$), частоты нерегулярных менструаций ($p=0,031$), достигнуто улучшение по таким показателям, как качество жизни ($p=0,047$), наступление беременности ($p=0,013$), число живорождений ($p=0,004$), длительность ремиссии ($p=0,047$).

Заключение. Использование комбинации антиоксидантных средств – супероксиддисмутазы в дозе 250 мг 2 раза в сутки, ацетил-глутатиона по 100 мг 2 раза в сутки, астаксантина по 400 мг/сут на протяжении 30 дней 3 курсами с перерывом на 2 мес – в комплексе с венотропной терапией позволяет значительно улучшить результаты лечения пациенток с ВРВМТ.

Ключевые слова: варикозное расширение вен малого таза, про- и антиоксидантный статус, комплекс антиоксидантных средств, регионарная флебодинамика, качество жизни

Для цитирования: Ступин Д.А., Колесникова Л.И., Семендяев А.А., Даренская М.А., Тухиева Д.В., Быстрова Е.С., Курышова К.В., Гус А.И. Клиническая эффективность комплексной антиоксидантной терапии при варикозе вен малого таза у женщин. Гинекология. 2024;26(1):52–58. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202556

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ступин Дмитрий Андреевич – канд. мед. наук, доц., докторант ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. E-mail: stupindima@stupindima.ru; ORCID: 0000-0002-0687-4804

Колесникова Любовь Ильинична – акад. РАН, д-р мед. наук, науч. рук. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0003-3354-2992

Семендяев Андрей Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО ИГМУ. E-mail: aasemendiaev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4107-6285

Даренская Марина Александровна – проф. РАН, д-р биол. наук, гл. науч. сотр. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. E-mail: marina_darenskaya@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-3255-2013

Тухиева Дарья Владиславовна – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО ИГМУ. ORCID: 0009-0006-4238-8797

Быстрова Екатерина Сергеевна – врач – акушер-гинеколог ООО «Лаборатория здоровья». ORCID: 0009-0005-0193-3165

Курьшова Ксения Вячеславовна – ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО ИГМУ. ORCID: 0009-0007-5802-2682

Гус Александр Иосифович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием функциональной диагностики отд. визуальной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_gus@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-1377-3128; SPIN-код: 1464-2786

[✉]Dmitry A. Stupin – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Problems of Family Health and Human Reproduction. E-mail: stupindima@stupindima.ru; ORCID: 0000-0002-0687-4804

Lyubov I. Kolesnikova – D. Sci. (Med.), Acad. RAS, Scientific Centre for Problems of Family Health and Human Reproduction. ORCID: 0000-0003-3354-2992

Andrey A. Semendyaev – D. Sci. (Med.), Irkutsk State Medical University. E-mail: aasemendiaev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4107-6285

Marina A. Darenskaya – D. Sci. (Biol.), Prof. of the RAS, Scientific Centre for Problems of Family Health and Human Reproduction. E-mail: marina_darenskaya@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-3255-2013

Daria V. Tukhieva – Assistant, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0006-4238-8797

Ekaterina S. Bystrova – obstetrician-gynecologist, Laboratory of Health LLC. ORCID: 0009-0005-0193-3165

Ksenia V. Kuryshova – Resident, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0007-5802-2682

Aleksandr I. Gus – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_gus@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-1377-3128; SPIN-код: 1464-2786

Clinical efficacy of complex antioxidant therapy for pelvic varicose veins in women: A prospective non-randomized controlled study

Dmitry A. Stupin^{✉1}, Lyubov I. Kolesnikova¹, Andrey A. Semendyaev², Marina A. Darenskaya¹, Daria V. Tukhieva², Ekaterina S. Bystrova³, Ksenia V. Kuryshova², Aleksandr I. Gus⁴

¹Scientific Center for Problems of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia;

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia;

³Laboratory of Health LLC, Saint Petersburg, Russia;

⁴Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the clinical efficacy of complex antioxidant therapy (CAT) in the treatment of patients with pelvic varicose veins (PVV).

Materials and methods. Patients with PVV (n=150) were divided into groups 1 and 2 of 75 subjects; the groups were comparable. Treatment in both groups included standard therapy with one of the venotropic agents (60 days). Patients of group 1 additionally received CAT for 30 days (1 course), in total 3 courses with 2-month intervals.

Results. When assessing the parameters of the lipoperoxidation system (antioxidant protection) in group 1 during CAT combined with standard venotropic therapy, there was a statistically significant decrease in the levels of lipid hydroperoxides ($p<0.0001$), diene conjugates ($p=0.001$), malonic dialdehyde ($p<0.0001$), an increase in the levels of catalase ($p<0.0001$), superoxide dismutase ($p<0.0001$), glutathione peroxidase ($p<0.0001$), glutathione reductase ($p<0.0001$), glutathione-S-transferase ($p=0.002$) and the reduced glutathione content ($p=0.032$) compared to levels before treatment. The above group showed a decrease in the diameter of the pelvic varicose veins: internal iliac ($p<0.001$), ovarian ($p<0.0001$) and arcuate ($p<0.001$), an increase in their blood flow velocity ($p=0.003$, 0.041, and 0.040, respectively), a decrease in the duration of retrograde flow to 0.3 cm. There was a decrease in pelvic pain ($p<0.0001$), dysmenorrhea ($p=0.024$), dyspareunia ($p=0.037$), the frequency of irregular menstruation ($p=0.031$), an improvement in quality of life ($p=0.047$), pregnancy rate ($p=0.013$), the number of live births ($p=0.004$), and the duration of remission ($p=0.047$).

Conclusion. The use of a combination of antioxidants superoxide dismutase 250 mg 2 times a day, acetyl-glutathione at 100 mg 2 times a day, and astaxanthin 400 mg/day for 30 days in 3 courses with 2-month intervals combined with venotropic therapy can significantly improve the treatment outcomes of patients with PVV.

Keywords: pelvic varicose veins, pro- and antioxidant status, antioxidant complex, regional vein hemodynamics, quality of life

For citation: Stupin DA, Kolesnikova LI, Semendyaev AA, Darenskaya MA, Tukhieva DV, Bystrova ES, Kuryshova KV, Gus AI. Clinical efficacy of complex antioxidant therapy for pelvic varicose veins in women: A prospective non-randomized controlled study. *Gynecology*. 2024;26(1):52–58. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202556

Проблема варикозного расширения вен малого таза (ВРВМТ) у женщин крайне актуальна по причине роста распространенности (10–25% женщин репродуктивного возраста) и наличия целого ряда тяжелых осложнений, среди которых хроническая тазовая боль (ТБ), нарушения репродуктивной функции, психоэмоциональные расстройства [1, 2]. К факторам, обуславливающим венозное полнокровие и стаз, относят клапанную недостаточность, венозную обструкцию, воспалительные заболевания органов МТ, наличие более 2 беременностей в анамнезе и др. [3, 4]. Течение ВРВМТ обычно имеет хронический характер и, в случае отсутствия адекватного лечения, прогрессирует [4].

Современные принципы лечения больных с ВРВМТ включают использование минимально инвазивных технологий для ликвидации зон с патологическим рефлюксным кровотоком в МТ [5, 6]. В настоящее время единых стандартов использования неоперативного или оперативного лечения пациенток с ВРВМТ не существует. Считается, что консервативное лечение не следует рассматривать в качестве патогенетического, т.к. ни один препарат не ликвидирует морфологический субстрат заболевания и венозные застои в МТ, что обуславливает кратковременный клинический эффект при использовании препаратов различных фармакологических групп (венотропные, вазоактивные, улучшающие микроциркуляцию, нестероидные противовоспалительные), в связи с чем приведенные медикаменты предложено рассматривать только в качестве адъювантной терапии заболевания [7–10]. При этом большинство работ посвящено оценке эффективности терапии с позиции нормализации эластичности (упругости) стенки вен [11–13].

Бурный прогресс фундаментальной науки и внедрение достижений в клиническую практику позволили коренным образом пересмотреть традиционные каноны лечения ВРВМТ. Особая роль в этом принадлежит академиком РАН

В.Н. Серову и Л.И. Колесниковой [8, 9, 14, 15]. Ведущее место занимают сведения о разработке новых лечебно-профилактических мероприятий, направленных на купирование реакций окислительного стресса (ОС), поддерживающих механизм нарушения крово- и лимфооттока в МТ и инициирующих развитие трофических процессов в стенках сосудов и тканях МТ, что значительно ухудшает качество жизни (КЖ) женщин [16, 17].

Исходя из сказанного, проведение комплексного терапевтического воздействия для нормализации гемодинамики в венозной системе МТ и нарушенных про- и антиоксидантных взаимодействий нам представляется весьма перспективным. Дополнительным компонентом, обуславливающим улучшение результатов применения базовой венотропной терапии, может стать проведение указанным пациенткам адаптирующей метаболической терапии с использованием комплекса природных антиоксидантов в целях получения доказательного уровня, подтверждающего эффективность терапевтического антиоксидантного воздействия, достаточного для нормализации нарушенных прооксидантных/антиоксидантных взаимодействий как одного из основных механизмов возникновения регионарного варикоза.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность комплексной антиоксидантной терапии (КАТ) при лечении пациенток с ВРВМТ.

Материалы и методы

Набор материала и наблюдение проводили с января 2019 по август 2023 г. на клинических базах ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ и ФГБОУ ВО ИГМУ. При создании протокола исследования учитывали требования Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., ред. от 2013 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (выписка из протокола заседания №1

от 15.01.2019). Все обследуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены пациентки с установленным диагнозом ВРВМТ (основная группа, $n=150$), не получавшие в течение последних 6 мес препаратов, обладающих антиоксидантным, венотонизирующим, ангиопротективным действием, или синтетических аналогов женских половых гормонов (комбинированные оральные контрацептивы). Первичную верификацию диагноза осуществляли на основании ультразвукового дуплексного ангиосканирования (УЗДАС) тазовых вен (ТВ), а окончательный диагноз подтверждали по результатам гистологического исследования биопсийного материала вен, взятого во время проведения лечебно-диагностической лапароскопии.

Критерии включения в основную группу: возраст пациенток – 20–45 лет; клиническая симптоматика жалоб, свидетельствовавших о стойкой дисменорее и/или хронической ТВ, устойчивых к действию нестероидных противовоспалительных препаратов и спазмолитических средств; информированное согласие на включение в исследование.

Критерии исключения: возраст младше 18 или старше 45 лет; беременность и послеродовый период (менее 6 мес), сопутствующая гинекологическая или иная патология МТ, острые воспалительные заболевания, тяжелая соматическая патология; оперативные вмешательства на органах МТ в анамнезе (не ранее 6 мес).

Пациентки разделены на группы 1 и 2 по 75 человек, сопоставимые по полу, возрасту, представленности жалоб, степени выраженности ВРВМТ. Лечение в обеих группах включало стандартную терапию таким венотропным препаратом, как Детралекс 1000 мг (диосмин 900 мг + гесперидин 100 мг) производства «Сервье Рус ООО» (Россия), который назначали по 500 мг (1/2 таблетки) 1 раз в день на протяжении 2 мес перорально. Пациентки группы 1 дополнительно на протяжении 30 дней (1 курс) получали КАТ кратностью 3 курса через 2 мес. КАТ включала следующие препараты:

1) супероксиддисмутаза (СОД) – является эндогенным акцептором активных форм кислорода, определяющих развитие кислород-зависимых патологических процессов: гипоксии, интоксикации, воспаления. СОД катализирует реакцию дисмутации супероксидного анион-радикала, предотвращает образование гидроксильного радикала и синглетного кислорода, накопление в очаге воспаления нейтрофилов, секретирующих значительные количества лизосомальных ферментов, нормализует окислительные процессы, предупреждая окислительную модификацию белков, а также связанное с активацией перекисного окисления липидов разрушение биомембран клеток. СОД назначали по 1 капсуле (250 мг) 2 раза в сутки на протяжении 30 дней с повторным назначением курса через 2 и 4 мес;

2) ацетил-глутатион – тиол-дисульфидное соединение, которое выполняет антиоксидантную защиту (АОЗ), активно выводит токсичные вещества и тяжелые металлы из организма, улучшает работу легких и печени, снижает активность воспаления, повышает иммунную защиту, способствует восстановлению поврежденных тканей. Ацетил-глутатион назначали по 1 таблетке (100 мг) 2 раза в сутки на протяжении 30 дней с повторным назначением курса через 2 и 4 мес;

3) астаксантин – один из самых сильных натуральных антиоксидантов. Молекула астаксантина имеет особое строение, позволяющее осуществлять защиту на уровне биомембран, участвовать в нормализации обмена веществ на клеточном уровне, восстанавливать поврежденные ткани. Астаксантин назначали по 1 капсуле (400 мг) один раз

в сутки на протяжении 30 дней с повторным назначением курса через 2 и 4 мес.

Обследование пациенток включало анкетный опрос, анализ медицинской документации, сбор данных анамнеза, УЗИ и гинекологический осмотры.

Эффективность лечения оценивали посредством анализа состояния системы липопероксидации – АОЗ – после проведенного лечения, регинарной флебогемодинамики у женщин с ВРВМТ после лечения [характеристики диаметра ТВ (повздошных, яичниковых, аркуатных), пиковой систолической скорости кровотока ТВ (в повздошных, яичниковых и маточных венах), продолжительности ретроградного сброса крови по яичниковым венам], а также по следующим клиническим проявлениям заболевания: боли в области таза, не связанные с половым актом или менструацией; дисменорея, диспареуния; критерий нерегулярности менструации. Эффективность лечебных мероприятий оценивали по следующим показателям: КЖ, соответствующее критерию «близко к здоровью»; наступление беременности среди заинтересованных пациенток и при фертильных показателях спермы; число живорождений; длительность ремиссии.

Для оценки эффективности купирования варикозных ТВ применяли Визуальную аналоговую шкалу, представляющую собой градацию боли от 0 (нет боли) до 10 (нестерпимая боль), и опросники MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form) и CIVIQ (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire – CIVIQ) [18], достоверно отражающие и оценивающие состояние пациента – позитивные и/или негативные стороны жизнедеятельности, влияющие на отдельные аспекты повседневной жизни: общую активность, работоспособность, настроение, взаимоотношения с другими людьми, характер сна и благополучие в целом. Для оценки КЖ использовали предварительно выбранный нами опросник MOS SF-36, который мы переработали, включив вопросы, адаптированные к специфике заболевания. Данный опросник отражал следующие критерии: физическая боль, физическое функционирование, восприятие собственного здоровья, социальное функционирование, состояние менструального цикла и репродуктивной функции. Ответы на вопросы оценивали в баллах от 0 до 10, которые затем суммировали. Максимальное количество баллов составляет 100, что соответствует показателю «полное здоровье», 91–99 – «близко к полному здоровью», 71–90 – «хорошее здоровье», 51–70 – «удовлетворительное здоровье», 0–50 – «плохое здоровье».

Показатели тазовой флебогемодинамики оценивали на основании результатов УЗДАС ТВ. Данные УЗДАС получены с помощью аппарата экспертного класса Voluson GE10 (Healthcare, Австрия) с использованием конвексных датчиков частотой 3,5 и 7,0 МГц. Окончательный диагноз ВРВМТ подтверждали после гистологического изучения биопсийного материала вен, взятого при выполнении лапароскопии с использованием приборов и инструментов фирмы Karl Storz (Германия). Регистрацию морфометрических исследований стенок вен (окраска гематоксин-эозином, увеличение 400) выполняли на компьютерной микроскопической установке Quantimet-550 IW (Leica, Великобритания).

Для определения состояния про- и антиоксидантных систем осуществляли забор крови из локтевой вены натошак в соответствии с общепринятыми методиками. Показатели процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) – гидроперекисей липидов (ГПЛ), диеновых конъюгатов (ДК) – определяли спектрофотометрическим методом, содержание малонового диальдегида (МДА) – флуорометрически [14]. О состоянии системы АОЗ судили по следующим ее

Таблица 1. Компоненты системы липопероксидации – АОЗ – у женщин с ВРВМТ до и после применения КАТ [Ме (Q1–Q3)]
Table 1. Components of the lipoperoxidation and antioxidant protection system in women with pelvic varicose veins (PVV) before and after the complex antioxidant therapy (CAT) [Me (Q1–Q3)]

Показатели	Группа (n=75)	До лечения	После лечения	p*
ГПЛ, отн. ед.	1	6,51 (6,38–6,77)	5,22 (5,14–5,43)	0,000
	2	6,25 (6,10–6,41)	6,05 (5,71–6,11)	0,054
ДК, мкмоль/л	1	2,79 (2,66–2,94)	2,45 (2,40–2,61)	0,001
	2	2,80 (2,73–2,90)	2,73 (2,60–2,82)	0,057
МДА, мкмоль/л	1	4,47 (4,30–4,65)	3,90 (3,74–4,02)	0,000
	2	4,35 (4,18–4,52)	4,28 (4,10–4,33)	0,043
Кат, мкмоль/мл	1	38,72 (36,50–42,31)	55,74 (46,92–68,09)	0,000
	2	41,66 (40,50–44,21)	37,50 (35,92–41,09)	0,061
СОД, усл. ед.	1	43,21 (40,19–45,97)	59,17 (46,03–65,16)	0,000
	2	45,21 (42,19–50,97)	42,17 (38,83–42,69)	0,077
ГПО, мкмоль GSH/г Нв	1	40,94 (38,69–42,10)	65,47 (62,12–72,38)	0,000
	2	41,15 (39,90–42,07)	39,16 (38,22–42,25)	0,052
ГР, мкмоль/мл	1	39,27 (36,11–43,85)	53,81 (49,15–62,20)	0,000
	2	40,61 (39,31–42,85)	38,31 (37,20–42,05)	0,064
Г-S-T, ммоль/г Нв	1	5,06 (4,87–5,19)	6,85 (6,60–7,27)	0,002
	2	5,10 (4,97–5,32)	4,52 (4,45–4,97)	0,001
GSH, ммоль/л	1	2,03 (1,95–2,19)	2,20 (2,08–2,35)	0,032
	2	1,87 (1,95–1,93)	1,52 (1,40–1,59)	0,001

* Здесь и далее в табл. 2 – критерий Вилкоксона.

Таблица 2. Показатели регионарной флебогемодинамики у женщин с ВРВМТ до и после применения КАТ
Table 2. Parameters of regional vein hemodynamics in women with PVV before and after the CAT

Показатели	Группа	До лечения	После лечения	p*
Диаметр ТВ, мм				
подвздошных	1	12,0 (10,5–13,2)	9,5 (9,4–10,3)	0,001
	2	11,5 (9,9–12,1)	11,0 (10,5–11,5)	0,051
яичниковых	1	9,5 (8,5–11,0)	6,5 (5,8–7,0)	0,000
	2	10,0 (8,0–9,0)	8,5 (7,5–9,0)	0,039
аркуатных	1	6,0 (5,3–6,5)	4,5 (4,0–5,0)	0,001
	2	6,2 (5,5–7,0)	5,0 (4,3–5,3)	0,064
Пиковая систолическая скорость кровотока, см/с				
в подвздошных венах	1	12,0 (11,2–15,4)	15,0 (13,5–16,0)	0,003
	2	11,0 (10,0–13,0)	11,5 (10,5–12,5)	0,069
в яичниковых венах	1	7,6 (6,5–8,0)	8,5 (7,6–9,0)	0,041
	2	7,4 (6,2–8,0)	8,0 (7,0–8,5)	0,075
в аркуатных венах	1	3,5 (3,0–4,2)	4,0 (3,6–4,7)	0,040
	2	3,4 (2,8–3,7)	3,5 (3,1–4,0)	0,71
Продолжительность ретроградного сброса по яичниковым венам, с	1	0,6 (0,4–7,0)	0,3 (0,2–0,4)	0,052
	2	0,7 (0,5–1,1)	0,5 (0,3–0,6)	0,061

компонентам: активность СОД [14], содержание восстановленного глутатиона (GSH) [14], уровень каталазы (Кат), глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) и глутатион-S-трансферазы (Г-S-T), содержание которых в крови определяли с помощью коммерческих наборов фирмы Randox (Великобритания). Измерения проводили на им-

муноферментном анализаторе MultiScan ELX808 (Biotek). Данная работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Для определения нормальности распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. В связи с тем что распределение в исследуемых выборках отличалось от нормального, использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей, количественные данные – с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение процентных долей при анализе 4-польных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного двустороннего критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Критический уровень значимости принимали равным 5% (0,05).

Результаты и обсуждение

При оценке показателей системы липопероксидации – АОЗ – в группе 1 на фоне КАТ в сочетании с базисной венотропной терапией отмечены статистически значимое снижение уровня ГПЛ ($p < 0,0001$), ДК ($p = 0,001$), МДА ($p < 0,0001$), рост значений Кат ($p < 0,0001$), СОД ($p < 0,0001$), ГПО ($p < 0,0001$), ГР ($p < 0,0001$), Г-S-T ($p = 0,002$) и GSH ($p = 0,032$). В группе 2 выявлено статистически значимое снижение МДА ($p = 0,041$), Г-S-T ($p = 0,001$) и GSH ($p < 0,001$). Различия между группами по приведенным параметрам после лечения зарегистрированы в отношении более низких показателей ГПЛ ($p < 0,0001$), ДК ($p < 0,0001$), МДА ($p < 0,0001$), более высоких показателей Кат ($p < 0,0001$), СОД ($p < 0,0001$), ГПО ($p < 0,0001$), ГР ($p < 0,0001$), Г-S-T ($p < 0,0001$) и GSH ($p = 0,004$); табл. 1.

Оценка показателей регионарной флебогемодинамики у женщин с ВРВМТ до лечения показала наличие умеренного застоя крови в органах МТ – дилатации основных коллекторов венозной системы: внутренних подвздошных – в среднем до 12, овариальных – до 9,5, аркуатных вен матки – до 6 мм, на фоне снижения систолической скорости кровотока в перечисленных сосудах до 12,0, 7,6 и 3,5 см/с соответственно, при одновременном увеличении продолжительности в них ретроградного потока до 0,6–0,7 см. После проведения КАТ в группе 1 отмечено уменьшение диаметра варикозно-расширенных вен таза – внутренних подвздошных ($p < 0,001$), яичниковых ($p < 0,0001$) и маточных ($p < 0,001$), происходило увеличение скорости кровотока в них [в подвздошных ($p = 0,003$), яичниковых ($p = 0,041$) и аркуатных ($p = 0,040$)], а также снижение продолжительности ретроградного сброса до 0,3 см. В группе 2 после лечения значимые изменения зафиксированы только в отношении снижения значений диаметра яичниковых вен ($p = 0,039$). Межгрупповые различия заключались в более низких параметрах диаметра яичниковых ($p = 0,002$), аркуатных ($p = 0,044$) вен, более высокой скорости кровотока в подвздошных ($p = 0,029$), яичниковых ($p = 0,033$), аркуатных ($p = 0,041$) венах (табл. 2).

Далее зарегистрировано статистически значимое снижение частоты клинических проявлений ВРВМТ в группе 1 после лечения: болей в области таза (F-критерий; $p < 0,0001$),

Таблица 3. Характеристика клинических проявлений ВРВМТ у женщин до и после применения КАТ, абс. (%)**Table 3. Characteristics of the PVV clinical manifestations in women before and after the CAT, abs. (%)**

Симптом	Группа 1		Группа 2		p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Боли в области таза, не связанные с половым актом или менструацией	45/75 (60)	8/75 (10,7)	43/75 (57,3)	32/75 (42,7)	$p_{1-2}<0,0001^*$ $p_{2-4}<0,001^*$
Дисменорея	47/75 (62,7)	24/75 (32)	47/75 (62,7)	43/75 (57,3)	$p_{1-2}=0,024^{**}$
Диспареуния	28/75 (37,7)	13/75 (17,3)	28/75 (37,7)	21/75 (28)	$p_{1-2}=0,037^{**}$
Нерегулярность менструации	12/75 (16)	3/75 (4)	12/75 (16)	10/75 (13,3)	$p_{1-2}=0,031^*$

* F-критерий Фишера, ** критерий χ^2 Пирсона.**Таблица 4. Показатели КЖ, наступления беременности, живорождений и длительности ремиссии у женщин с ВРВМТ до и после применения КАТ, абс. (%)****Table 4. Parameters of quality of life, pregnancy rate, live births and duration of remission in women with PVV before and after the CAT, abs. (%)**

Показатели	Группа 1		Группа 2		p*
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Уровень КЖ, соответствующий критерию «близко к полному здоровью»	44/75 (58,7)	71/75 (94,7)	47/75 (62,6)	53/75 (70,7)	$p_{1-2}=0,047$
Наступление беременности из числа заинтересованных пациенток и при фертильных показателях спермы	13/75 (17,3)	32/75 (41,3)	15/75 (20)	19/75 (25,3)	$p_{1-2}=0,013$
Число живорождений	34/75 (45,3)	73/75 (97,3)	39/75 (52)	64/75 (85,3)	$p_{1-2}=0,004$
Длительность ремиссии	44/75 (58,7)	71/75 (94,7)	47/75 (62,6)	53/75 (70,7)	$p_{1-2}=0,047$

* Критерий χ^2 Пирсона.

дисменореи ($\chi^2=5,11$, $p=0,024$), диспареунии ($\chi^2=4,34$, $p=0,037$), частоты нерегулярных менструаций (F-критерий; $p=0,031$). В группе 2 статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$). Межгрупповые различия выявлены в отношении частоты ТБ после проведенного лечения. Так, более низкие значения отмечены в группе 1 ($p<0,001$, F-критерий); табл. 3.

При анализе параметров КЖ, наступления беременности, живорождений и длительности ремиссии у женщин с ВРВМТ в группе 1 после лечения отмечен статистически значимый рост следующих показателей: КЖ – в 1,73 раза ($\chi^2=3,95$; $p=0,047$), наступления беременности – в 1,78 раза ($\chi^2=6,23$; $p=0,013$), числа живорождений – в 2,72 раза ($\chi^2=8,49$; $p=0,004$), длительности ремиссии – в 4,8 раза ($\chi^2=3,95$; $p=0,047$). В группе 2 статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$). Кроме того, не установлено значимых межгрупповых различий после лечения ($p>0,05$); табл. 4.

Обсуждение

ВРВМТ – хроническое заболевание, трудно поддающееся лечению из-за разнообразия факторов, действующих на венозную стенку [1, 2, 19]. При этом точный механизм патогенеза данного синдрома еще не до конца понятен. Одним из важнейших патогенетических факторов, влияющих на развитие и прогрессирование патологического состояния, может быть активация реакций ОС в биомембранах клеток [20, 21]. Так, имеются данные о том, что у женщин с ВРВМТ чаще возникают ТБ и различные нарушения, которые, как уже показано, связаны с ОС [22, 23]. В частности, накопление МДА и снижение антиоксидантной активности положительно коррелируют с интенсивностью ТБ [23, 24].

В нашем исследовании показано значительное снижение уровня продуктов ПОЛ у женщин с ВРВМТ группы 1 на фоне КАТ в сочетании с базисной терапией венотропным лекарственным средством. Известно, что в избыточных концентрациях продукты ПОЛ высокотоксичны и оказывают повреждающее действие на структурное и функциональное состояние клеток [14, 20]. На молекулярном уровне

свободнорадикальные продукты ПОЛ, образующиеся на разных стадиях цепной реакции (гидроперекиси липидов, ДК, альдегиды и др.), отрицательно влияют на метаболизм белков, ферментов и нуклеиновых кислот, что может вызвать апоптоз клеток, ингибирующий пролиферацию, созревание, рост клеток [25]. В отношении венозного кровотока в данном случае возможны негативные изменения гемодинамики, развитие тканевой ишемии и гипоксии [7, 23, 24, 26]. Морфологические изменения венозной стенки, вызванные указанными процессами, могут приводить к рефлюксу, что еще больше усугубляет гемодинамические нарушения, при этом может нарушаться и регуляторная антиоксидантная функция эндотелиальных клеток венозной стенки [17]. Соответственно, назначение препаратов сочетанного действия, с антиоксидантным и флеботропным терапевтическим воздействиями, является целесообразным [27, 28]. Мы наблюдали сопутствующее стимулирующее действие на систему АОЗ после лечения, что выражалось в росте значений ферментов антиоксидантного действия – Кат, СОД, компонентов глутатионового статуса. Полученные данные подтверждают обратимость системных повреждений клеточных мембран при своевременном начале лечения. Параллельно снижению интенсивности свободно-радикальных реакций и активации системы АОЗ происходили процессы, способствовавшие нормализации УЗ-показателей гемодинамики в венозном бассейне МТ. Так, если до лечения отмечены признаки умеренного застоя крови в органах МТ, что в свою очередь свидетельствовало о гипоксии тканей, то после проведенного лечения выявлены уменьшение диаметра ВРВМТ и увеличение скорости кровотока в них, а также снижение продолжительности ретроградного сброса. Данные изменения могут указывать на значительное улучшение венозного оттока от органов МТ в группе пациенток с ВРВМТ после лечения. Очень хорошие результаты после лечения получены и в отношении купирования клинических проявлений заболевания, что касалось снижения частоты ТБ, дисменореи, диспареунии, нерегулярных менструаций. Эффективность лечения пациенток группы 1

по сравнению с группой 2 выражалась и в более низкой у них частоте возникновения ТБ.

Повышение уровня КЖ, преодоление варикозных ТБ, а также ассоциированного с регионарным варикозом бесплодия и рецидива варикозного патологического процесса представляют определенные трудности, которые обусловлены сложностью установления патогенеза заболевания, что мотивирует исследователей к поиску новых методов воздействия на варикозный процесс [8–10]. Большинство авторов поддерживают применение флеботропной терапии в лечении варикозных вен МТ [10, 11]. Однако отмечается, что при длительном течении варикозной болезни вен вероятность повышения КЖ и наступления спонтанной беременности практически отсутствует, при этом увеличивается риск развития рецидива заболевания [10]. Имеются доказательства того, что формирование варикозной трансформации вен связано не только с гемодинамическими нарушениями в венозной системе МТ у женщин, но и с состоянием прооксидантного/антиоксидантного баланса в организме, которое характеризуется усилением активности реакций ПОЛ и ингибированием активности антиоксидантной системы [14, 15, 19, 20]. Таким образом, КАТ может являться патогенетически обоснованным подходом в комплексном лечении женщин с ВРВМТ, что и подтверждено в нашем исследовании. У женщин с ВРВМТ на фоне лечения антиоксидантами выявлено улучшение по таким показателям, как КЖ, наступление беременности, число живорождений, длительность ремиссии. Необходимо отметить, что особенно весомо комплексное назначение антиоксидантных препаратов, т.к. в этом случае не только суммируются все эффекты, но и обеспечивается синергетическое действие, способствующее усилению положительных влияний, связанных с наличием в организме единой системы АОЗ. С указанных позиций патогенетически обосновано применение таких средств, как СОД, ацетил-глутатион и астаксантин.

Заключение

Использование комбинации антиоксидантных препаратов в комплексе с венотропной терапией для лечения пациенток с ВРВМТ позволяет значимо повысить его эффективность. На фоне снижения интенсивности процессов липопероксидации и активации системы АОЗ у женщин с ВРВМТ группы 1 происходит нормализация УЗ-показателей гемодинамики в венозном бассейне МТ, а также достигается улучшение по таким показателям, как КЖ, наступление беременности, число живорождений, длительность ремиссии.

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: Л.И. Колесникова, М.А. Даренская – разработка концепции, дизайна и программы исследования, руководство в ходе исследования, редактирование и утверждение финальной версии рукописи; Д.А. Ступин, А.А. Семендяев – организация исследования на клинических базах, сбор клинического материала, написание фрагментов статьи; А.И. Гус – анализ результатов исследований, структурирование текста и окончательное написание статьи; Д.В. Тухиева, К.В. Курышова, Е.С. Быстрова – выполнение лабораторных исследований, поиск литературных источников, формирование

электронной базы данных, статистический анализ и интерпретация результатов исследования.

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: L.I. Kolesnikova, M.A. Darenkaya – development of the concept, design and program of the study, supervision during the study, editing and approval of the final version of the manuscript; D.A. Stupin, A.A. Semendyaev – organization of research at clinical sites, collection of clinical material, writing fragments of the article; A.I. Gus – analysis of research results, text structuring and final writing of the article; D.V. Tukhieva, K.V. Kuryshova, E.S. Bystrova – performing laboratory research, searching for literary sources, creating an electronic database, statistical analysis and interpretation of research results.

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 ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (выписка из протокола заседания №1 от 15.01.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Scientific Center for Problems of Family Health and Human Reproduction (protocol No. 1 dated 15.01.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература / References

1. Champaneria R, Shah L, Moss J, et al. The relationship between pelvic vein incompetence and chronic pelvic pain in women: systematic reviews of diagnosis and treatment effectiveness. *Health Technol Assess.* 2016;20(5):1-108. DOI:10.3310/hta20050
2. Riding DM, Hansrani V, McCollum C. Pelvic vein incompetence: clinical perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:439-47. DOI:10.2147/VHRM.S132827
3. Campbell B, Goodyear S, Franklin I, et al. Investigation and treatment of pelvic vein reflux associated with varicose veins: Current views and practice of 100 UK vascular specialists. *Phlebology.* 2020;35(1):56-61. DOI:10.1177/0268355519848621
4. Hansrani V, Dhorat Z, McCollum CN. Diagnosing of pelvic vein incompetence using minimally invasive ultrasound techniques. *Vascular.* 2017;25(3):253-9. DOI:10.1177/1708538116670499
5. Santamaria MV, Ferrer-Puchol MD, Solaz JS, et al. Evaluation of outcomes after embolization for pelvic congestion syndrome. *Eur Congr Radiol.* 2018:2018.
6. Lopez AJ. Female Pelvic Vein Embolization: Indications, Techniques, and Outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38(4):806-20. DOI:10.1007/s00270-015-1074-7
7. Drohomiretska N, Henyk N. Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Chronic Inflammatory Processes of the Internal Genital Organs in Women. *Galician Med J.* 2017;24(4):e201746. DOI:10.21802/gmj.2017.4.6
8. Адамян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология (спецвыпуск). М.: МЕДИА-СФЕРА, 2016 [Adamian LV, Serov VN, Sukhikh GT,

- Filippov OS. Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya (spetsvyпуск). Moscow: MEDIA-SFERA, 2016 (in Russian)].
9. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., и др. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serov VN, et al. Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
 10. Гаврилов С.Г., Кириенко А.И. Варикозная болезнь таза. М.: Планида ТМ, 2015 [Gavrilov SG, Kirienko AI. Varikoznaia bolezni' taza. Moscow: Planida TM, 2015 (in Russian)].
 11. Гаврилов С.Г., Турищева О.О. Консервативное лечение варикозной болезни таза: показания и возможности терапии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(3):98-104 [Gavrilov SG, Turishcheva OO. Conservative treatment of pelvic varicose veins: indications for and possibilities of therapy. *Angiol Sosud Khir*. 2016;22(3):98-104 (in Russian)].
 12. De Souza Md, Cyrino FZ, Mayall MR, et al. Beneficial effects of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon® 500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy. *Phlebology*. 2016;31(1):50-6. DOI:10.1177/0268355514564414
 13. Гус А.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., и др. Профилактика рецидива варикозной болезни вен малого таза у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2016;10:103-8 [Gus AI, Semendyaev AA, Stupin DA, et al. Prevention of recurrence of varicose veins of the small pelvis in women. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;10:103-8 (in Russian)].
 14. Колесникова Л.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., и др. Интенсивность процессов липопероксидации у женщин с первичным варикозным расширением вен малого таза в зависимости от стадии заболевания. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2018;73(4):229-35 [Kolesnikova LI, Semendyaev AA, Stupin DA, et al. The intensity of lipid peroxidation processes in women with primary varicose veins of the small pelvis, depending on the stage of the disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(4):229-35 (in Russian)].
 15. Даренская М.А., Семендяев А.А., Ступин Д.А., и др. Активность ферментов-антиоксидантов в области коллатеральных притоков основных стволов яичниковых вен при варикозном расширении вен малого таза у женщин. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;169(6):687-90 [Darenskaya MA, Semendyaev AA, Stupin DA, et al. Activity of antioxidant enzymes in the area of collateral tributaries of the main trunks of the ovarian veins with varicose veins of the small pelvis in women. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;169(6):687-90 (in Russian)].
 16. Yetkin E, Ileri M. Dilating venous disease: Pathophysiology and a systematic aspect to different vascular territories. *Med Hypotheses*. 2016;91:73-6. DOI:10.1016/j.mehy.2016.04.016
 17. Heydari L, Mugahi SMHN, Fazelpour S, et al. Effects of Ovarian Varicose Vein on Mitochondrial Structure, Malondialdehyde and Prooxidants: Antioxidants Balance in Rat Ovaries. *Int J Morphol*. 2015;33:930-5.
 18. Launois R. A quality of life tool kit in chronic venous disorders. *Phlebology*. 2014;21(3):152-60.
 19. Galea M, Brincat MR, Calleja-Agius J. A review of the pathophysiology and evidence-based management of varicoceles and pelvic congestion syndrome. *Hum Fertil (Camb)*. 2023;26(6):1597-608. DOI:10.1080/14647273.2023.2212846
 20. Darenskaya MA, Stupin DA, Semendyaev AA, et al. Pelvic venous insufficiency: lipid peroxidation levels in ovarian venous blood. *Biomed Res Ther*. 2022;9(2):4884-91.
 21. Darenskaya MA, Stupin DA, Semendyaev AA, et al. Cytokine profile and oxidative stress parameters in women with initial manifestations of pelvic venous insufficiency. *AIMS Medical Science*. 2022;9(3):414-23. DOI:10.3934/medsci.2022020
 22. Khatri G, Khan A, Raval G, Chhabra A. Diagnostic Evaluation of Chronic Pelvic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017;28(3):477-500. DOI:10.1016/j.pmr.2017.03.004
 23. Guo R, Yin L. The relationship between oxidative stress and estrogen receptor levels in ectopic endometrium and pelvic pain. *Tianjin Med J*. 2016;44:88-90.
 24. Naoum JJ, Hunter GC, Woodside KJ, Chen C. Current advances in the pathogenesis of varicose veins. *J Surg Res*. 2007;141(2):311-6. DOI:10.1016/j.jss.2006.08.007
 25. Sies H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(9). DOI:10.3390/antiox9090852
 26. Zeliger HI. Oxidative Stress Index as a Public Health Survey Instrument. *Eur J Med Health Sci*. 2019;1.
 27. Dahikar GD, Giradkar DD, Khan SA, Ganjiwale RO. A review on remedies used in treatment of varicose veins and varicocele. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2022;18(2):244-52. DOI:10.30574/gscbps.2022.18.2.0078
 28. Гус А.И., Колесникова Л.И., Семендяев А.А., и др. Оптимизация тактики ведения женщин с варикозным расширением вен малого таза. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:58-64 [Gus AI, Kolesnikova LI, Semendyaev AA, et al. Optimizing management strategy in women with pelvic varicose veins. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;4:58-64 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024



OMNIDOCOR.RU

Применение объемобразующего вещества на основе гиалуроновой кислоты при стрессовом недержании мочи у женщин

М.М. Жевлакова , Е.И. Русина, Е.В. Шелаева, М.И. Ярмолинская

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

Аннотация

Введение. Парауретральное введение объемобразующих веществ у женщин – одна из малоинвазивных технологий лечения стрессового недержания мочи (СНМ). Эффективность и безопасность данного метода зависят от свойств вводимого вещества.

Цель. Оценить результаты парауретральных инъекций гиалуроновой кислоты, «шитой» 1,4-бутандиол диглицидиловым эфиром (EsteFILL® intim), в лечении СНМ у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста.

Материалы и методы. Обследованы 18 пациенток 45,8±5,0 года с СНМ легкой степени тяжести в сочетании с опущением половых органов 1–2-й степени. После общеклинического и специального исследований (дневники мочеиспускания, опросники Кинга и PISQ-12, кашлевой тест, комплексное уродинамическое исследование, ультразвуковое исследование уретровезикального сегмента и тазового дна с компрессионной эластографией) проведено парауретральное введение 4,0 мл препарата EsteFILL® intim. Изучены результаты терапии через 1 и 6 мес после процедуры.

Результаты. Установлено, что введение препарата способствовало увеличению жесткости парауретральных тканей в 1,5 раза в течение 6 мес после процедуры. По результатам эластографии до лечения среднее значение коэффициента деформации парауретральных тканей задней стенки проксимального отдела уретры составило 0,66±0,46 (0,42–0,91), через 1 и 6 мес – 0,99±0,45 (0,76–1,23) и 1,00±0,36 (0,78–1,22) соответственно; $p=0,009$ и $0,018$. Эффективность препарата EsteFILL® intim в лечении легких форм СНМ у женщин через 1 и 6 мес по результатам кашлевого теста составила 88,2 и 71,4%, согласно данным дневников мочеиспускания – 88,9 и 66,7%. В течение всего периода наблюдения пациентки отмечали уменьшение степени дискомфорта из-за СНМ и улучшение качества жизни.

Заключение. Парауретральное введение препарата EsteFILL® intim способствует повышению жесткости поддерживающих структур уретры у пациенток с СНМ. Данный метод лечения СНМ эффективен для женщин репродуктивного и перименопаузального возраста с легкой степенью тяжести заболевания, не планирующих оперативное лечение, заинтересованных в достижении быстрого результата терапии и проинформированных о снижении эффекта с течением времени после процедуры.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, объемобразующие вещества, гиалуроновый биополимер, EsteFILL intim

Для цитирования: Жевлакова М.М., Русина Е.И., Шелаева Е.В., Ярмолинская М.И. Применение объемобразующего вещества на основе гиалуроновой кислоты при стрессовом недержании мочи у женщин. Гинекология. 2024;26(1):59–67. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202623

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

The use of hyaluronic acid based bulking agent for stress urinary incontinence in women: A prospective controlled study

Maria M. Zhevlakova , Elena I. Rusina, Elizaveta V. Shelaeva, Maria I. Yarmolinskaya

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

Abstract

Background. Paraurethral injection of bulking agents in women is one of the minimally invasive technologies for the treatment of stress urinary incontinence (SUI). The effectiveness and safety of this method depend on the properties of injected substance.

Aim. To evaluate the results of paraurethral injections of 1,4-butanediol diglycidyl ether crosslinked high-density hyaluronic acid (EsteFILL® intim) in the treatment of SUI in women of reproductive and perimenopausal age.

Materials and methods. We examined 18 patients aged 45.8±5.0 years with mild SUI in combination with grade I–II genital prolapse. After general clinical and special studies (urination diaries, King and PISQ-12 questionnaires, cough test, complex urodynamic study, urethrovesical segment and pelvic floor ultrasound with compression elastography) paraurethral injection of 4.0 ml EsteFILL® intim drug was performed. The results of therapy were studied 1 and 6 months after the procedure.

Results. It was found that the injection of the drug contributed to an increase in the stiffness of paraurethral tissues by 1.5 times within 6 months after injection. According to the results of elastography before treatment, the average value of the strain ratio of paraurethral tissues of the proximal posterior wall of the urethra was 0.66±0.46 (0.42–0.91), after 1 and 6 months – 0.99±0.45 (0.76–1.23) and 1.00±0.36 (0.78–1.22) respectively; $p=0.009$ and 0.018 . The effectiveness of EsteFILL® intim drug in the treatment of mild SUI in women after 1 and 6 months according to the results of a cough test was 88.2 and 71.4%, according to urination diaries – 88.9 and 66.7% respectively. During the entire observation period the patients noted a decrease in the degree of discomfort due to SUI and an improvement in the quality of life.

Conclusion. Paraurethral injection of EsteFILL® intim drug helps to increase the stiffness of the urethra supporting structures in patients with SUI. This method of treating SUI is effective for women of reproductive and perimenopausal age with mild severity disease, who do not plan surgical treatment, are interested in achieving a quick result of therapy and are informed that the effect decreases over time after the procedure.

Keywords: stress urinary incontinence, bulking agents, hyaluronic biopolymer, EsteFILL intim

For citation: Zhevlakova MM, Rusina EI, Shelaeva EV, Yarmolinskaya MI. The use of hyaluronic acid based bulking agent for stress urinary incontinence in women: A prospective controlled study. Gynecology. 2024;26(1):59–67. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202623

Информация об авторах / Information about the authors

 **Жевлакова Мария Михайловна** – аспирант отд. гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: gynecologist.spb@mail.ru; ORCID: 0009-0005-2084-3894; Researcher ID: ITV-8202-2023

 **Maria M. Zhevlakova** – Graduate Student, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: gynecologist.spb@mail.ru; ORCID: 0009-0005-2084-3894; Researcher ID: ITV-8202-2023

Введение

Недержание мочи (НМ) у женщин – широко распространенное заболевание. У 60,7% пациенток репродуктивного возраста обнаруживают стрессовое НМ (СНМ) [1]. Заболевание начинает развиваться в молодом возрасте и даже при легкой степени тяжести ухудшает психологическое благополучие, социальную и физическую активность женщин, требует применения ежедневных прокладок, что приводит к дополнительным финансовым затратам [1–3]. В отсутствие лечения заболевание прогрессирует, значимо ухудшает качество жизни (КЖ) [1–3].

Факторами риска СНМ являются роды через естественные родовые пути, особенно крупным плодом, травматизация мышц промежности, занятие тяжелыми видами спорта, хронические заболевания бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта. Особого внимания заслуживает дисплазия соединительной ткани, которую выявляют у 26–80% женщин репродуктивного возраста. Осложнения беременности и родов у данных пациенток встречаются значительно чаще общепопуляционных показателей [4]. Механизмы развития СНМ у женщин продолжают изучаться. Заболевание формируется в результате изменения тонуса соединительнотканых образований и связок, поддерживающих шейку мочевого пузыря (МП) и проксимальный отдел (ПО) уретры [5, 6]. Терапии легких форм СНМ начинают с тренировок мышц тазового дна (ТМТД). Некоторые пациентки не способны сокращать мышцы ТД или не готовы к регулярным ТМТД, что приводит к низкой эффективности метода. Наиболее результативным способом лечения является хирургическая коррекция с применением синтетических слингов [7]. По данным M. Serati и соавт. (2020 г.), 95% женщин считают себя излеченными даже через 13 лет после оперативного лечения с установкой TVT-O [8]. Однако существует потребность в терапевтических подходах для пациенток, планирующих беременность, не желающих подвергаться хирургическому лечению (ХЛ) в связи с риском осложнений и длительным восстановительным периодом, а также для женщин с отягощенным соматическим анамнезом.

Альтернативным методом коррекции легких СНМ являются парауретральные инъекции объемобразующих веществ (ООВ) [7]. Положительный эффект в лечении заболевания возникает в связи с созданием дополнительного объема в парауретральных тканях (ПТ), что приводит к повышению сопротивления в уретре и удержанию мочи при повышении внутрибрюшного давления (кашле, чихании или физической нагрузке) [9]. Вещества, которые применяются для коррекции СНМ, должны быть биосовместимы, гипоаллергенны и не мигрировать из места введения [4, 10, 11]. Такими свойствами обладают препараты высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (ГК) [12, 13]. ГК является природным биополимером, который деградирует в организме с образованием

нетоксичных веществ – углекислого газа и воды. В целях увеличения периода распада и длительного сохранения в тканях ГК подвергают химической стабилизации. Соответственно, для лечения СНМ у женщин применяют препараты ГК, модифицированные («сшитые») адьювантами [14]. Данные вещества сохраняются в тканях около 12 мес. В настоящее время недостаточно изучены реактивные изменения ПТ при инъекциях препаратов ГК.

Цель исследования – оценить результаты парауретральных инъекций ГК, «сшитой» 1,4-бутандиол диглицидиловым эфиром (EsteFILL® intim), в лечении СНМ у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста.

Материалы и методы

С декабря 2022 по февраль 2024 г. проводили проспективное контролируемое исследование на базе КДО ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», в которое вошли 18 пациенток с СНМ легкой степени тяжести в возрасте $45,8 \pm 5,0$ года (38–55 лет) в репродуктивном и перименопаузальном периоде. Тяжесть заболевания установлена на основании жалоб, дневников мочеиспускания по классификации Д.В. Кана (легкая степень тяжести – НМ при выраженной физической нагрузке). Критерии исключения из исследования: беременность, лактация, обструкция мочевыводящих путей, неврологические заболевания, влияющие на функцию МП и уретры, аномалии развития нижних мочевых путей, злокачественные новообразования мочеполовой системы, сопутствующий пролапс тазовых органов 3 и 4-й степени, системные аутоиммунные заболевания, заболевания крови, сопровождающиеся гипокоагуляцией, острые инфекционные заболевания мочеполовой системы, смешанное НМ, наличие в течение последнего месяца предшествующего лечения СНМ, а также отказ пациентки от участия в исследовании.

После оценки жалоб и данных анамнеза всем пациенткам выполняли общий гинекологический осмотр с оценкой функциональных проб при среднем наполнении МП (кашлевого теста и пробы Вальсальвы), пролапса тазовых органов по классификации POP-Q, силы мышц ТД по шкале Оксфорда и давления во влагалище с использованием перинеометра. Осуществлено комплексное уродинамическое исследование с применением уродинамических установок Delphis (Канада) и Uroscreen (ФРГ) – урофлоуметрия (УФМ), цистометрия наполнения, профилометрия. Проведены 2D ультразвуковые исследования (УЗИ) ТД и уретровезикального сегмента (УВС), компрессионная эластография (КЭ) трансвагинальным датчиком с использованием приборов GE Healthcare Voluson E6 и Voluson E10. При УЗИ оценивали длину уретры, угол α в покое, его ротацию при проведении пробы Вальсальвы, межлеваторное расстояние, высоту промежности [15] и объем введенного препарата [объем (см^3) = $0,523 \times \text{длина (см)} \times \text{ширина (см)} \times \text{толщина (см)}$]. При КЭ УВС изучали

Русина Елена Ивановна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: pismo_rusina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8744-678X; Researcher ID: K-1269-2018

Шелаева Елизавета Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. акушерства и перинатологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: eshelaeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9608-467X; Researcher ID: K-2755-2018

Ярмолинская Мария Игоревна – проф. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гинекологии и эндокринологии, рук. центра «Диагностика и лечение эндометриоза» ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147

Elena I. Rusina – D. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: pismo_rusina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8744-678X; Researcher ID: K-1269-2018

Elizaveta V. Shelaeva – Cand. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: eshelaeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9608-467X; Researcher ID: K-2755-2018

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

Рис. 1. Схема расположения зоны контроля и области интереса для эластографической оценки опорных структур УВС у пациенток с СНМ.

Fig. 1. Scheme of location of the control zone and area of interest for elastographic assessment of supporting structures of the urethrovesical junction in patients with stress urinary incontinence (SUI).

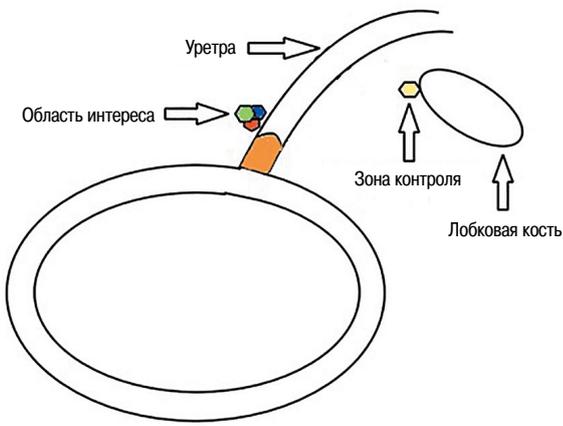


Рис. 2. План обследования пациенток.

Fig. 2. Patients examination plan.



жесткость тканей парауретральной области задней стенки ПО уретры, которая обозначена как область интереса (ROI 1) [16]. Данная область соответствовала расположению лобково-шеечной фасции и передней стенки влагалища. В качестве зоны контроля выбрана задняя поверхность нижнего края лобковой кости рядом с лобковым симфизом, соответствующая расположению жировой ткани позадилобкового пространства (рис. 1) [16].

Диаметр выбранных зон уменьшали до 1,5 мм. На полученных эластограммах оценивали коэффициент деформации (Strain Ratio – SR) области интереса при 3 измерениях. Рассчитывали средние значения SR [16]. Все женщины заполнили дневники мочеиспускания в течение 7 дней, Визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) оценки степени дискомфорта из-за симптомов (UB-VAS) в процентах (от 0 до 100), опросник Кинга о здоровье (Kings Health Questionnaire – KHQ) и опросник для оценки сексуальной функции – СФ (Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual

Questionnaire – PISQ-12). Результаты по опроснику Кинга и PISQ-12 оценивали в баллах – 21–85 и 0–48 соответственно. Для удобства анализа опросника KHQ баллы разделили на интервалы в целях интерпретации КЖ: нормальное – 21–30, хорошее – 31–50, удовлетворительное – 51–70, плохое – 71–85 баллов. Для исключения воспалительных процессов мочеполовых органов и состояний, сопровождающихся нарушением свертываемости крови, женщинам проведены микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов, клинический анализ мочи, коагулограмма.

После обследования выполнено парауретральное введение препарата, содержащего биодеградируемый гиалуроновый биополимер высокой плотности (на основе ГК молекулярной массой 1,5–3,0 МДа), «сшитый» с 1,4-бутандиол диглицидиловым эфиром (EsteFILL® intim). Для проведения процедуры пациентку располагали в литотомической позиции в гинекологическом кресле. Введение ООВ осуществляли под местной аппликационной анестезией после катетеризации уретры катетером Фолея №14. Введение препарата выполняли под визуальным контролем парауретрально в 4 точки (3, 6, 9, 12 ч условного циферблата) в зону среднего отдела уретры по 1,0 мл. Общий объем вводимого вещества составил 4,0 мл. После процедуры уретральный катетер извлекали и оценивали результат кашлевого теста. Затем женщина самостоятельно опорожняла МП. Проводили ультразвуковую оценку объема остаточной мочи (ООМ).

Через 1 и 6 мес после процедуры пациенткам осуществляли повторное обследование, алгоритм которого представлен на рис. 2.

Сравнение результатов лечения проводили с данными до терапии. Эффективность метода оценивали по кашлевому тесту и показателям дневников мочеиспускания. Критерием эффективности по кашлевому тесту считали отсутствие подтекания мочи, согласно данным дневников мочеиспускания – отсутствие эпизодов СНМ.

Данные обрабатывали с использованием стандартных пакетов программ статистического анализа (SPSS Statistics 27.0.0.0, Excel 2019). Анализ показателей осуществляли, применяя тест МакНемара, критерий Уилкоксона, парный t-критерий Стьюдента и точный критерий Фишера. Для оценки связи между показателями проводили корреляционный анализ. Уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

На основании жалоб и по данным дневников мочеиспускания легкая степень тяжести СНМ установлена у всех пациенток. В репродуктивном и перименопаузальном периоде находились 61,1 и 38,9% женщин соответственно, при этом половой жизнью жили 77,8%. По данным анамнеза, у 83,3% пациенток были естественные роды, у 66,7% из них – повторные роды (2–5), у 77,8% – травмы промежности (перинеотомия, разрыв промежности). Выявлены следующие сопутствующие заболевания: генитальный эндометриоз – у 50,0%, избыточная масса тела или ожирение 1-й степени – у 38,9%, миома матки – у 22,2%, генитоурinary менаузальный синдром – у 22,2%, гипертоническая болезнь – у 22,2%, заболевания щитовидной железы – у 16,7%, недостаточность функции яичников – у 16,7%, сахарный диабет 1 или 2-го типа – у 5,6%, хронический цистит – у 5,6%, хронический пиелонефрит – у 5,6%.

При гинекологическом осмотре несостоятельность мышц ТД обнаружена у всех пациенток, а в сочетании с опущением стенок влагалища 1 и 2-й степени – у 7 (38,9%). Сила мышц ТД по шкале Оксфорда составила 0 баллов у 13 (72,2%)

Таблица 1. Результаты УФМ пациенток до лечения и через 1 мес после процедуры [медиана Q₁–Q₃]Table 1. Results of uroflowmetry of patients before treatment and 1 month after the procedure [median Q₁–Q₃]

Показатели	До лечения	Через 1 мес после процедуры	Статистическая достоверность, <i>p</i>
Максимальная скорость потока мочи, мл/с (n=17)	19,1 [16,1–23,6]	18,1 [16,3–21,2]	0,246
Средняя скорость потока мочи, мл/с (n=17)	12,4 [8,4–14,7]	11,1 [10,3–13,0]	0,492

Примечание. Используемый метод – критерий Уилкоксона.

женщин, 1 балл – у 1 (5,5%), 2 балла – у 3 (16,7%), 3 балла – у 1 (5,5%). Давление во влагалище по данным перинеометрии – 55 (55–57) мм. рт. ст. Кашлевой тест при среднем наполнении МП был положительным у всех женщин.

При проведении комплексного уродинамического исследования у всех женщин подтверждено СНМ. Исключены нестабильность уретры, гиперактивность детрузора, дисфункция опорожнения. По данным цистометрии у 11 (61,1%) пациенток выявлено снижение чувствительности МП при наполнении.

Парауретральное введение препарата не вызывало нарушение функции опорожнения МП (табл. 1).

После процедуры у 17 (94,4%) из 18 пациенток ООМ составлял менее 50 мл, у 1 – 100 мл.

Установлено, что через 1 мес после процедуры кашлевой тест стал отрицательным у 15 (88,2%) из 17 обследованных ($p < 0,001$), через 6 мес – у 10 (71,4%) из 14; $p = 0,002$ (рис. 3).

Эффективность метода по результатам кашлевого теста через 1 и 6 мес после лечения не зависела от возрастного периода пациенток (репродуктивный и перименопаузальный); $p = 1,000$.

После парауретрального введения ООВ отмечено статистически значимое уменьшение количества эпизодов потери мочи при кашле, чихании или физической нагрузке по данным дневников мочеиспускания (7 дней) в течение 6 мес; $p < 0,001$ (рис. 4).

Уменьшение количества эпизодов СНМ через 1 мес после процедуры отметили 2 (11,1%) пациентки, отсутствие эпизодов – 16 (88,9%) из 18 ($p < 0,001$), через 6 мес – 5 (33,3%) и 10 (66,7%) из 15 соответственно ($p < 0,001$); см. рис. 3.

Давление во влагалище по результатам перинеометрии в течение всего периода наблюдения не изменялось; $p > 0,05$.

Статистически значимые различия значений длины уретры, угла α уретры в покое, его ротации, межлеваторного расстояния и высоты промежности при УЗИ через 1 и 6 мес наблюдения не выявлены; $p > 0,05$.

Объем препарата в течение всего периода наблюдения не изменялся и составил через 1 мес после лечения $1,25 \pm 0,81$ см³ (0,83–1,67), через 6 мес – $1,01 \pm 0,78$ см³ (0,54–1,48); $p = 0,423$. ООВ визуализировали в ПТ в виде одного или нескольких гипоэхогенных образований овальной или сферической формы через 1 мес у 16 (94,1%) из 17 женщин, через 6 мес – у 12 (92,3%) из 13. Патологические изменения (включения) не выявлены.

По данным эластографии выявлено увеличение жесткости (плотности) тканей парауретральной области задней стенки ПО уретры в течение 6 мес после лечения. Значения SR до и через 1 мес после инъекций у 16 женщин составили $0,66 \pm 0,46$ (0,42–0,91) и $0,99 \pm 0,45$ (0,76–1,23) соответственно ($p = 0,009$), через 6 мес у 13 обследуемых – $1,00 \pm 0,36$ (0,78–1,22); $p = 0,018$ (рис. 5).

Рис. 3. Эффективность лечения СНМ женщин в течение 6 мес после процедуры, %

Fig. 3. The effectiveness of treatment for SUI in women up to 6 months after procedure, %

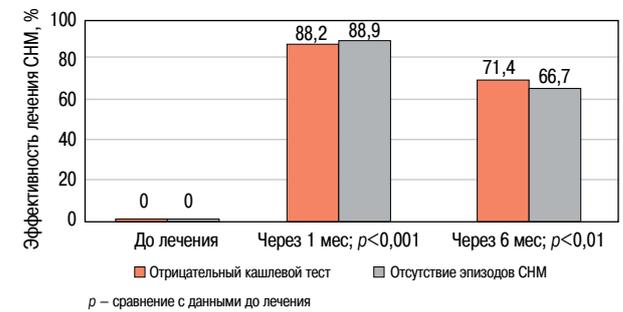
**Рис. 4. Изменение количества эпизодов СНМ по данным дневников мочеиспускания (7 дней) в течение 6 мес после процедуры.**

Fig. 4. Change in the number of SUI episodes according to urination diaries (7 days) during the 6 months after the procedure.

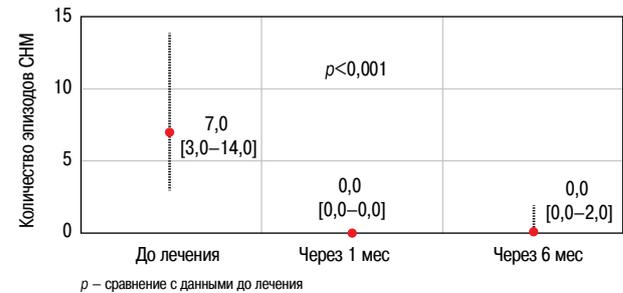
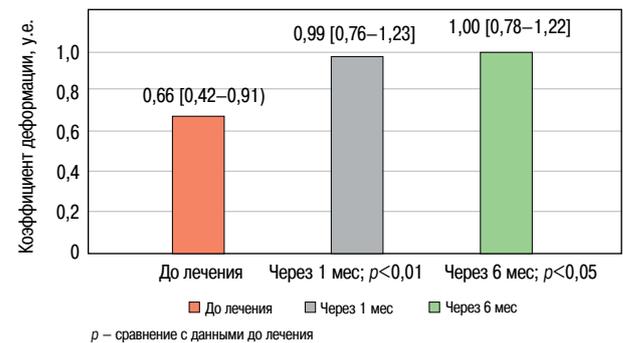
**Рис. 5. Значения коэффициента деформации у женщин в течение 6 мес после процедуры, у.е.**

Fig. 5. Strain ratio values in women within 6 months after the procedure, c.u.



Таким образом, введение препарата способствовало увеличению жесткости ПТ в 1,5 раза в течение 6 мес после процедуры.

По результатам опросника Кинга до лечения почти все (94,4%) пациентки отмечали, что проблемы с мочеиспусканием оказывают отрицательное влияние на их жизнь. Удовлетворительное КЖ до лечения установлено у 3 (16,7%), хорошее – у 14 (77,8%), нормальное – у 1 (5,6%). Через 1 мес после процедуры КЖ значительно улучшилось у большинства пациенток. Так, его характеризовали как нормальное

Рис. 6. Оценка КЖ по опроснику Кинга в течение 6 мес после парауретрального введения препарата, баллы.

Fig. 6. Assessment of quality of life according to the King's questionnaire within 6 months after paraurethral injection of the drug, points.



11 (61,1%) женщин, хорошее – 7 (38,9%); $p < 0,001$. Через 6 мес нормальное КЖ сохранили 5 (33,3%) женщин, хорошее – 7 (46,7%), удовлетворительное – 3 (20,0%); $p = 0,004$. Отмечено снижение общего количества баллов оценки по результатам опросника Кинга через 1 и 6 мес у 100 и 80,0% обследуемых соответственно ($p < 0,001$ и $0,004$), что также указывает на улучшение КЖ женщин после лечения. Балльная оценка КЖ пациенток представлена на рис. 6.

При оценке КЖ уменьшение или отсутствие дискомфорта из-за СНМ по данным ВАШ в течение 6 мес после процедуры отмечали 100%; $p < 0,001$. Оценка по шкале ВАШ до лечения составила 51,0% (30,0–70,0), через 1 и 6 мес – 0% (0,0–0,0) и 0% (0,0–17,5) соответственно; $p < 0,001$. Результаты оценки ВАШ имели положительную сильную корреляционную связь с изменением количества эпизодов НМ через 1 и 6 мес после процедуры ($r_s = 1,000$ и $0,729$; $p < 0,001$ и $0,002$). Соответственно, улучшение КЖ связано с уменьшением эпизодов потери мочи.

При оценке СФ по результатам опросника PSIQ-12 через 1 и 6 мес после процедуры статистические различия не выявлены; $p > 0,05$.

При оценке осложнений парауретральных инъекций за период наблюдения не отмечено образования гематом, urgentных позывов к мочеиспусканию, воспалительных процессов вульвы, влагалища и нижних мочевых путей.

Выявлены следующие нежелательные побочные эффекты (НПЭ): субфебрильная температура (до 37,6°C) – у 4 (22,2%) женщины, боли в месте введения препарата в течение 24 ч – у 1 (5,6%), повышение ООМ (100 мл) – у 1 (5,6%), задержка мочи через 5 ч после процедуры – у 1 (5,6%). Субфебрильная температура и боль в месте введения ООВ купированы однократным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. При повышенном ООМ (100 мл) рекомендован прием α-адреноблокаторов на протяжении 14 дней, после чего ООМ составил 5 мл. При задержке мочеиспускания моча выведена катетером, в дальнейшем жалобы пациентки не предъявляли. Соответственно, НПЭ не требовали ХЛ.

Клинический случай. Пациентке Е. 55 лет с СНМ легкой степени тяжести выполнили парауретральное введение препарата EsteFILL® intim. После процедуры через 1 и 6 мес отсутствовали эпизоды СНМ по данным дневников мочеиспускания, сохранялся отрицательный кашлевой тест. По данным УЗИ в течение всего периода наблюдения препарат визуализировали в парауретральной области, наблюдали уменьшение мобильности уретры. Ротация угла α уретры до процедуры составила 30,1, через 1 и 6 мес – 12,5 и 19° соответственно. У обследуемой после процедуры выявлено повышение жесткости тканей парауретральной области задней стенки ПО уретры. При этом значение SR тканей до лечения составило 0,50 у.е., через 1 и 6 мес после процедуры – 1,42 и 1,86 у.е. (рис. 7). Пациентка отмечала улучшение КЖ по данным опросника и ВАШ.

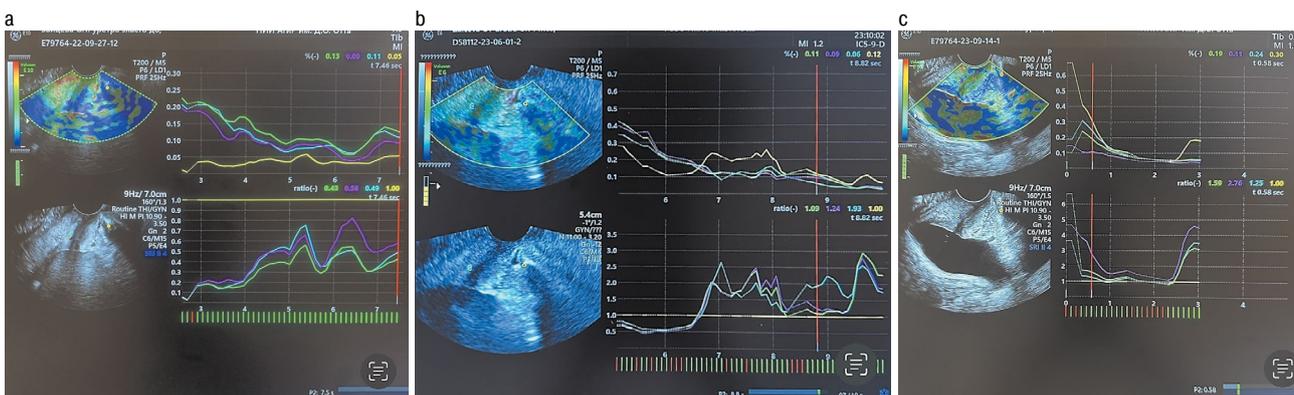
Обсуждение

Согласно данным клинических рекомендаций, терапию СНМ следует начинать с ТМТД. Однако данная методика лечения может быть неэффективна для пациенток, не способных сокращать мышцы ТД в связи с травматизацией мышечных структур или их денервацией в результате разрывов и хирургических манипуляций в области промежности [17]. В нашем исследовании приняли участие женщины, которые не могли сокращать тазовые мышцы (72,2%) или не имели возможности для регулярных тренировок (27,8%).

ХЛ является более эффективным методом в сравнении с инъекциями ООВ. Согласно результатам метаанализа L. Rivazuan и соавт. (2022 г.), ХЛ характеризуется длительным эффектом, а субъективная оценка пациентками результатов лечения через 12 мес выше, чем при введении ООВ [18].

Рис. 7. КЭУВС трансперинеальным доступом у пациентки Е. 55 лет с СНМ до лечения (а), через 1 (b) и 6 (c) мес после парауретрального введения препарата EsteFILL® intim (ультразвуковые приборы Voluson E6 и E10; мультичастотный трансвагинальный датчик RIC 5-9-D).

Fig. 7. Compression elastography of the urethrovesical junction using transperineal access in patient E., 55 years old with stress urinary incontinence before treatment (a), 1 (b) and 6 (c) months after paraurethral injection of EsteFILL® intim drug (Voluson E6 and E10 ultrasound systems; RIC 5-9-D multifrequency transvaginal probe).



По данным систематического обзора V. Ное и соавт. (2021 г.), эффективность наполнителей в лечении СНМ у женщин при наблюдении менее 2 лет составляет 30–80% [19]. Результаты лечения ООВ могут различаться в зависимости от метода оценки, состава используемого вещества, возраста пациенток и степени тяжести НМ [7, 11, 19]. Согласно результатам нашего исследования, парауретральное введение препарата EsteFILL® intim высокоэффективно в лечении СНМ легкой степени тяжести у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста в течение 6 мес наблюдения. Все пациентки отмечали уменьшение или отсутствие эпизодов потери мочи.

Существуют различные мнения по поводу безопасности наполнителей в лечении СНМ у женщин. Согласно данным A. Itkonen Freitas и соавт. (2020 г.), введение ООВ характеризуется более низким уровнем осложнений по сравнению со слинговыми операциями – 19,6 и 44,6% соответственно. Инъекции ООВ (полиакриламидного гидрогеля) приводили к инфекциям мочевыводящих путей (8,4%), задержке мочи (2,8%) и учащенному мочеиспусканию (9,8%), которые не требовали хирургического вмешательства. После применения синтетических слингов в 6,0% случаев потребовалась хирургическая коррекция осложнений (операции по поводу эрозии влагалища, гематомы и ретенции) [20]. В то же время метаанализ L. Pivazuan и соавт. показал, что слинговые операции не уступают в безопасности инъекционному методу по количеству осложнений 3-й степени по классификации D. Dindo и соавт. (2004 г.) [21], требующих инвазивного лечения. Для анализа осложнений ООВ в данной работе приведены исследования (2005, 2014 г.) с применением бычьего коллагена, гидроксиапатита кальция и силиконового полимера [18]. Согласно результатам обзорных исследований, к осложнениям ООВ также относятся формирование псевдокист, фистул, миграция объемообразующего агента в различные органы и ткани, однако все они встречались после использования наполнителей, которые в настоящее время не применяются [7, 11, 19, 22]. Виды осложнений зависят от свойств вводимого вещества и способа инъекций [7, 19].

В настоящее время для лечения СНМ активно применяют высокомолекулярную ГК, «сшитую» адъювантами. ГК участвует в процессах регенерации и восстановления тканей. Препараты на основе ГК отличаются от других используемых ООВ способностью биодegradировать до нетоксичных веществ и высокой биосовместимостью [13]. Эффективность лечения зависит от концентрации вводимой ГК, вида сшивающего агента и, соответственно, скорости биодegradации конкретного препарата. Ранее для коррекции заболевания применяли интрауретральные инъекции высокомолекулярной ГК, «сшитой» декстраномером. Метод показал хорошие результаты лечения СНМ у женщин через 12 мес наблюдения (улучшение – у 77%, излечение – у 62%) [23], однако наличие микрочастиц декстраномера в ООВ стимулировало процессы фиброза и могло вызвать образование псевдокист уретры и ее обструкцию [24]. В связи с этим данное вещество в ряде стран не рекомендовано к применению.

В нашем исследовании для парауретрального введения мы применяли препарат EsteFILL® intim, который представляет собой стерильный апиrogenный биосовместимый гиалуроновый гель, использующийся для коррекции и увеличения мягких тканей в урогенитальной области. Препарат состоит из высокомолекулярной ГК (гиалуронат натрия) неживотного происхождения и 1,4-бутандиол диглицидилового эфира (адъюванта). Остаточное количество

сшивающего вещества (менее 2 ppm) распадается в тканях с образованием нетоксичных веществ [14]. По результатам систематического обзора зарубежных авторов (2013 г.), ГК, «сшитая» 1,4-бутандиол диглицидиловым эфиром, не вызывает воспаление и токсическую реакцию [25]. Г.Ш. Закирова и соавт. (2018 г.) при использовании ГК, «сшитой» 1,4-бутандиол диглицидиловым эфиром, в косметологии также сделали вывод о том, что данное вещество является безопасным для инъекционного введения [26].

Известно, что использование адъювантов в препаратах для «сшивания» ГК может приводить к развитию аутоиммунного воспалительного синдрома, который сопровождается подъемом температуры тела выше 36,9°C, немотивированной усталостью, кожными проявлениями по типу васкулита, эритемой области лица, декольте и др. Средняя продолжительность латентного периода после применения ООВ составляет от 3 дней до 5 лет. Симптомы характеризуются длительным проявлением [27]. При наблюдении за пациентками мы отмечали у 4 из них подъем температуры до 37,6°C в течение 1-х суток после введения препарата, однако при дальнейшем наблюдении жалоб, характерных для аутоиммунного воспалительного синдрома, они не предъявляли. Среди НПЭ мы выявили повышение ООМ (100 мл) у 1 пациентки, временную задержку мочи через 5 ч после инъекций – у 1 женщины. Данные явления могут быть связаны с временной реакцией на инъекционное введение препарата в парауретральную область.

В последние годы для изучения биомеханических свойств тканей и диагностики СНМ у женщин в урогинекологии применяют неинвазивный метод оценки – КЭ. Эластография позволяет автоматически рассчитывать показатель жесткости исследуемых тканей. Жесткость поддерживающих структур задней стенки ПО и среднего отдела уретры у женщин с СНМ меньше, чем у пациенток без НМ [16]. Повышение плотности (жесткости) тканей влагалища и уретры у женщин с СНМ приводит к увеличению сопротивления потоку мочи в уретре и является одним из главных факторов, влияющих на удержание мочи [28]. F. Urdiales-Gálvez и соавт. (2023 г.) при проведении КЭ установили, что введение высокомолекулярной ГК в комбинации с гидроксиапатитом кальция в кожу лица повышает плотность тканей в течение 2–6 мес после инъекций [29]. В своем исследовании мы также оценили изменения парауретральных тканей задней стенки ПО уретры после введения препарата EsteFILL® intim методом КЭ. Инъекции препарата способствовали увеличению жесткости парауретральных тканей в 1,5 раза в течение 6 мес, что многие авторы связывают с увеличением содержания коллагеновых волокон. Установлена положительная корреляционная связь между жесткостью по данным эластографии и содержанием коллагеновых волокон по результатам масс-спектрологии [30–32]. В нескольких исследованиях выявлено, что высокомолекулярная ГК способствует синтезу трансформирующего фактора роста $\beta 1$, усиливая образование коллагеновых волокон в месте введения, повышая плотность тканей [13, 33, 34]. Данные изменения сохранялись через 3–4 нед после введения дермального наполнителя высокомолекулярной ГК в кожу [13].

По данным зарубежных исследователей, инъекции ООВ улучшают психологическое благополучие, социальную и физическую активность пациенток с СНМ в течение 12 мес после лечения [4, 35]. В нашем исследовании мы также наблюдали улучшение КЖ через 1 и 6 мес после инъекций по данным опросника Кинга у 100 и 80% женщин соответственно, по шкале ВАШ – у 100%. Улучшение было связано с уменьшением эпизодов потери мочи.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2023 г.) ООВ рекомендованы для коррекции СНМ пациенткам, заинтересованным в терапии с низким уровнем риска осложнений, проинформированным о недолгосрочном эффекте и возможном повторном лечении НМ [36]. Парауретральное введение ООВ имеет ряд преимуществ перед хирургическими методиками, в частности возможность проведения манипуляции в амбулаторных условиях под местной анестезией, короткий период восстановления и отсутствие серьезных осложнений, требующих ХЛ [4, 37].

Заключение

Парауретральное введение препарата EsteFILL® intim способствует повышению жесткости поддерживающих структур уретры у пациенток с СНМ в течение 6 мес. Данный метод лечения СНМ эффективен для женщин репродуктивного и перименопаузального возраста с легкой степенью тяжести заболевания, не планирующих оперативное лечение, заинтересованных в достижении быстрого результата терапии и проинформированных о снижении эффекта с течением времени после процедуры.

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 внесли существенный вклад в проведение исследования

и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию перед публикацией. М.М. Жевлакова, Е.И. Русина, Е.В. Шелаева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; М.М. Жевлакова – статистическая обработка данных; М.М. Жевлакова, Е.И. Русина, Е.В. Шелаева, М.И. Ярмолинская – написание текста, редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication. M.M. Zhevlakova, E.I. Rusina, E.V. Shelaeva – study concept and design, collection and processing of material; M.M. Zhevlakova – statistical data processing; M.M. Zhevlakova, E.I. Rusina, E.V. Shelaeva, M.I. Yarmolinskaya – writing the text, redaction.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по фундаментальным научным исследованиям (государственный регистрационный номер темы: 122041500063-2).

Funding source. The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for fundamental scientific researches (state registration number of the topic: 122041500063-2).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта (протокол №104 от 23.10.2020).

Ethics approval. The protocol of the study was approved by the local ethics committee of Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology (protocol №104 dated 23.10.2020).

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. Alves JO, Luz STD, Brandão S, et al. Urinary Incontinence in Physically Active Young Women: Prevalence and Related Factors. *Int J Sports Med.* 2017;38(12):937-41. DOI:10.1055/s-0043-115736
2. AlQuaiz AM, Kazi A, AlYousefi N, et al. Urinary Incontinence Affects the Quality of Life and Increases Psychological Distress and Low Self-Esteem. *Healthcare (Basel).* 2023;11(12). DOI:10.3390/healthcare11121772
3. Сазонова Н.А., Киселева М.Г., Гаджиева З.К., Гвоздев М.Ю. Недержание мочи у женщин и его влияние на качество жизни. *Урология.* 2022;(2):136-9 [Sazonova NA, Kiseleva MG, Gadzhieva ZK, Gvozdev MYu. Urinary incontinence in women and its impact on quality of life. *Urology.* 2022;(2):136-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2022.2.136-139
4. Kirchin V, Page T, Keegan PE, et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD003881. DOI:10.1002/14651858.CD003881.pub4
5. Неймарк А.И., Раздорская М.В. Недержание мочи у женщин. Под ред. Т.А. Николаевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Neimark AI, Razdorskaja MV. Nederzhanie mochi u zhenshchin. Pod red. TA Nikolaevoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian)].
6. Delancey JO. Why do women have stress urinary incontinence? *Neurol Urodyn.* 2010;29(Suppl. 1):S13-7. DOI:10.1002/nau.20888
7. Serati M, Braga A, Salvatore S, et al. Up-to-Date Procedures in Female Stress Urinary Incontinence Surgery: A Concise Review on Bulking Agents Procedures. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(6). DOI:10.3390/medicina58060775
8. Serati M, Braga A, Caccia G, et al. TVT-O for treatment of pure urodynamic stress urinary incontinence: Efficacy and adverse effects at 13-years follow-up. *Neurol Urodyn.* 2020;39(5):1423-9. DOI:10.1002/nau.24358
9. Chapple C, Dmochowski R. Particulate Versus Non-Particulate Bulking Agents In The Treatment Of Stress Urinary Incontinence. *Res Rep Urol.* 2019;11:299-310. DOI:10.2147/RRU.S220216
10. Цуканов А.Ю., Мирзакадиев А.А., Дункурс А.В. Объем-образующие вещества в лечении стрессового недержания мочи у женщин. *Вестник урологии.* 2020;8(2):99-106 [Tsukanov AYu, Mirzakadiev AA, Dunkurs AV. Bulking agents in case of treatment of female stress urinary incontinence. *Urology Herald.* 2020;8(2):99-106 (in Russian)]. DOI:10.21886/2308-6424-2020-8-2-99-106
11. Беженарь В.Ф., Аракелян Б.В., Крутова В.А., и др. Применение объемобразующих веществ в лечении стрессового недержания мочи. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2019;26(4):84-93 [Bezhenar VF, Arakelyan BV, Krutova VA, et al. Urethral Bulking Agents in the Treatment of Stress Urinary Incontinence. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2019;26(4):84-93 (in Russian)]. DOI:10.25207/1608-6228-2019-26-4-84-93
12. Цуканов А.Ю., Мирзакадиев А.А., Дункурс А.В. Первый опыт инъекционного введения объем-образующих веществ при стрессовом недержании мочи легкой степени у женщин репродуктивного возраста. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2020;12(2):158-63 [Tsukanov AYu, Mirzakadiev AA, Dunkurs AV. The first experience of injecting of bulking agents in mild stress incontinence in reproductive age womens. *Experimental and Clinical Urology.* 2020;12(2):158-63 (in Russian)]. DOI:10.29188/2222-8543-2020-12-2-158-163
13. Галеева А.Г. Локальное изменение метаболизма кожи при внутридермальном введении нестабилизированной гиалуроновой кислоты в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017 [Galeeva AG. Lokal'noe izmenenie metabolizma kozhi pri vnutridermal'nom vvedenii nestabilizirovannoi gialuronovoi kisloty v eksperimente: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2017 (in Russian)].
14. Fundarò SP, Salti G, Malgapo DMH, Innocenti S. The Rheology and Physicochemical Characteristics of Hyaluronic Acid Fillers: Their Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18). DOI:10.3390/ijms231810518
15. Чечнева М.А. Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и недержания мочи у женщин. Под ред. В.И. Краснополяско-го. М.: МЕДпресс-информ, 2016 [Chechneva MA. Ul'trazvukovaja diagnostika prolapsa genitalii i nederzhanii mochi u zhenshchin. Pod red. VI Krasnopol'skogo. Moscow: MEDpress-inform, 2016 (in Russian)].
16. Русина Е.И., Жевлакова М.М., Шелаяева Е.В. и др. Возможности эластографии в диагностике стрессового недержания мочи у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2023;72(5):75-88 [Rusina EI, Zhevhlakova MM, Shelayeva EV, et al. Possibilities of elastography in the diagnosis of stress urinary incontinence in women. *Journal of Obstetrics And Women's Diseases.* 2023;72(5):75-88 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD501805
17. Русина Е.И., Жевлакова М.М. Дистанционные тренировки мышц тазового дна в лечении стрессового недержания мочи у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2023;72(3):105-15 [Rusina EI, Zhevhlakova MM. Remote pelvic floor muscle training in the treatment of stress urinary incontinence in women. *Journal of Obstetrics And Women's Diseases.* 2023;72(3):105-15 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD430311
18. Pivazyan L, Kasyan G, Grigoryan B, Pushkar D. Effectiveness and safety of bulking agents versus surgical methods in women with stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2022;33(4):777-87. DOI:10.1007/s00192-021-04937-1
19. Hoe V, Haller B, Yao HH, O'Connell HE. Urethral bulking agents for the treatment of stress urinary incontinence in women: A systematic review. *Neurol Urodyn.* 2021;40(6):1349-88. DOI:10.1002/nau.24696
20. Itkonen Freitas AM, Mentula M, Rahkola-Soisalo P, et al. Tension-Free Vaginal Tape Surgery versus Polyacrylamide Hydrogel Injection for Primary Stress Urinary Incontinence: A Randomized Clinical Trial. *J Urol.* 2020;203(2):372-8. DOI:10.1097/JU.0000000000000517
21. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13. DOI:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
22. Русина Е.И., Жевлакова М.М. Объемобразующие вещества при малоинвазивной коррекции стрессового недержания мочи у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2023;72(5):75-88 [Rusina EI, Zhevhlakova MM. Bulking agents for minimally invasive correction of stress urinary incontinence in women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2023;72(5):75-88 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD501805
23. Chapple CR, Haab F, Cervigni M, et al. An open, multicentre study of NASHA/Dx Gel (Zuidex) for the treatment of stress urinary incontinence. *Eur Urol.* 2005;48(3):488-94. DOI:10.1016/j.eururo.2005.05.007
24. Elzayat EA, Karsenty G, Bismar TA, Corcos J. Volume changes and histological response to injected dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Zuidex) and collagen (Contigen) in rats. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(2):247-52. DOI:10.1007/s00192-007-0414-9
25. De Boule K, Glogau R, Kono T, et al. A review of the metabolism of 1,4-butanediol diglycidyl ether-crosslinked hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg.* 2013;39(12):1758-66. DOI:10.1111/dsu.12301
26. Закирова Г.Ш., Губанова Е.И., Гладко В.В., Вавилова А.А. Рандомизированное исследование безопасности и эффективности препаратов на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты для коррекции инволюционных изменений кожи лица и шеи. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2018;21(1):53-60 [Zakirova GSh, Gubanova EI, Gladko VV, Vavilova AA. A randomized

- study of the safety and effectiveness of products based on stabilized hyaluronic acid for the correction of involuntal changes in face and neck. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2018;21(1):53-60 (in Russian)]. DOI:10.18821/1560-9588-2018-21-1
27. Watah A, Quaresma M, Bragazzi NL, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):483-93. DOI:10.1007/s10067-017-3748-9
28. Yao F, Laudano MA, Seklehner S, et al. Image-based simulation of urethral distensibility and flow resistance as a function of pelvic floor anatomy. *Neurourol Urodyn*. 2015;34(7):664-8. DOI:10.1002/nau.22624
29. Urdiales-Gálvez F, Braz A, Cavallini M. Facial rejuvenation with the new hybrid filler HArmonyCa™: Clinical and aesthetic outcomes assessed by 2D and 3D photographs, ultrasound, and elastography. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(8):2186-97. DOI:10.1111/jocd.15706
30. Ageeli W, Zhang X, Ogbonnaya CN, et al. Characterisation of Collagen Re-Modelling in Localised Prostate Cancer Using Second-Generation Harmonic Imaging and Transrectal Ultrasound Shear Wave Elastography. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21). DOI:10.3390/cancers13215553
31. Shibata M, Ishikawa A, Ishii J, et al. Stiffness of tongue squamous cell carcinoma measured using strain elastography correlates with the amount of collagen fibers in the tumor. *Oral Radiol*. 2022;38(2):278-87. DOI:10.1007/s11282-021-00556-0
32. Riegler J, Labyed Y, Rosenzweig S, et al. Tumor Elastography and Its Association with Collagen and the Tumor Microenvironment. *Clin Cancer Res*. 2018;24(18):4455-67. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3262
33. Fan Y, Choi TH, Chung JH, et al. Hyaluronic acid-cross-linked filler stimulates collagen type 1 and elastic fiber synthesis in skin through the TGF- β /Smad signaling pathway in a nude mouse model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019;72(8):1355-62. DOI:10.1016/j.bjps.2019.03.032
34. Vari S, Minoretti P, Emanuele E. Human dermal fibroblast response to hyaluronic acid-based injectable dermal fillers: an in vitro study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(6):1088-92. DOI:10.5114/ada.2022.114927
35. Itkonen Freitas AM, Mikkola TS, Rahkola-Soisalo P, et al. Quality of life and sexual function after TVT surgery versus Bulkamid injection for primary stress urinary incontinence: 1 year results from a randomized clinical trial. *Int Urogynecol J*. 2021;32(3):595-601. DOI:10.1007/s00192-020-04618-5
36. Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S, et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). European Association of Urology Guidelines. 2023.
37. Capobianco G, Saderi L, Dessole F, et al. Efficacy and effectiveness of bulking agents in the treatment of stress and mixed urinary incontinence: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2020;133:13-31. DOI:10.1016/j.maturitas.2019.12.007

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

Комбинированное лечение пациенток постменопаузального периода с пролапсом тазовых органов и генитоуринарным синдромом

Ю.Э. Доброхотова¹, И.А. Лапина^{✉1}, А.Г. Тянь², В.В. Таранов¹, Т.Г. Чирвон¹, Н.В. Глебов², О.В. Кайкова², А.А. Малахова¹, В.М. Гомзикова¹, Е.С. Махонина³, М.А. Ольховская¹

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

²АО «Группа компаний „Медси“», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Аннотация

Введение. Опушение стенок влагалища в сочетании со стрессовым недержанием мочи относится к одной из наиболее распространенных патологий среди женщин постменопаузального периода. Менопауза также ассоциирована с риском развития признаков генитоуринарного синдрома, возникающего в результате дефицита эстрогенов. Несмотря на многообразие вариантов хирургической коррекции генитального пролапса, мочевого инконтиненции универсальной методики в настоящее время не существует. При этом использование влагалищного доступа в хирургии тазового дна сопряжено с рядом дискуссионных и даже противоречивых аспектов, касающихся вероятности рецидивирования и развития mesh-ассоциированных осложнений (связанных с имплантацией сетчатого протеза). Исследования состояния эндотелия в постменопаузе продемонстрировали тесную взаимосвязь между возрастными особенностями и частотой формирования неблагоприятных клинических исходов, что требует рационального воздействия не только на гормональный статус, но и на звено микроциркуляторного русла.

Цель. Изучение возможности усовершенствования принципов комплексного лечения пролапса тазовых органов и генитоуринарного синдрома у пациенток постменопаузального периода при помощи рационализированного использования методов хирургического лечения и гормональной терапии в сочетании с эндотелиотропным препаратом.

Материалы и методы. Исследование включило 48 пациенток постменопаузального периода с признаками генитального пролапса стадии II и выше по классификации POP-Q. Всем пациенткам назначили менопаузальную гормональную терапию (МГТ) в виде комбинированной эстроген-гестагенной формы в непрерывном режиме на основании действующих клинических рекомендаций по ведению пациенток с признаками генитоуринарного синдрома. Второй группе пациенток (n=24) в дополнение к МГТ также назначили препарат сулодексид, содержащий глюкоуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат, до предполагаемого хирургического лечения и в течение 30 дней после операции. Коррекцию цистоцеле, ректоцеле и стрессового недержания мочи осуществляли с помощью передней, задней кольпорафии, перинеопластики и установки уретрального слинга при наличии стрессового характера недержания мочи.

Результаты. Через 6 мес после оперативного лечения среди пациенток 1-й группы в 3 (12,5%) случаях определяли признаки рецидивирования генитального пролапса, при этом у 1 (4,2%) пациентки выявляли признаки mesh-ассоциированных осложнений в виде экстружии импланта после установки уретрального слинга. Среди пациенток 2-й группы лишь в 4,2% случаев (n=1) отмечали признаки рецидивирования цистоцеле II стадии. Все пациентки, которым производили установку уретрального слинга, отмечали нивелирование недержания мочи (n=10). На фоне комплексной терапии через 3 мес после хирургической коррекции отмечали более значительную динамику маркеров дисфункции эндотелия у пациенток 2-й группы (гомоцистеин в 1-й группе после лечения – 12,27±0,34, во 2-й группе – 8,34±0,24).

Заключение. Комбинированная терапия генитоуринарного синдрома и генитального пролапса с использованием МГТ, эндотелиотропных препаратов и влагалищного оперативного доступа у пациенток постменопаузального периода способствует эффективному и безопасному лечению, ассоциированному с минимальным риском осложнений и частоты рецидивирования. Коррекция дисфункции эндотелия является важным этапом при планировании оперативного вмешательства у пациенток в менопаузе, которая способствует улучшению репаративных свойств тканей в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, генитоуринарный синдром, менопаузальная гормональная терапия, дисфункция эндотелия

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Лапина И.А., Тянь А.Г., Таранов В.В., Чирвон Т.Г., Глебов Н.В., Кайкова О.В., Малахова А.А., Гомзикова В.М., Махонина Е.С., Ольховская М.А. Комбинированное лечение пациенток постменопаузального периода с пролапсом тазовых органов и генитоуринарным синдромом. Гинекология. 2024;26(1):68–74. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202641

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Лапина Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф. 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.Dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Тянь Анатолий Геннадьевич – канд. мед. наук, гл. акушер-гинеколог АО «Группа компаний „Медси“», глав. врач. многофункционального медицинского центра „Медси“ на Мичуринском проспекте. E-mail: doctortyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1659-4256

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

Чирвон Татьяна Геннадьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

[✉]Irina A. Lapina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

Yulia E. Dobrohotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Pr.Dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Anatoly G. Tyan – Cand. Sci. (Med.), Medsi group JSC. E-mail: doctortyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1659-4256

Vladislav V. Taranov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Tatiana G. Chirvon – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Combined treatment of postmenopausal patients with pelvic organ prolapse and genitourinary syndrome

Yulia E. Dobrokhotova¹, Irina A. Lapina^{✉1}, Anatoly G. Tyan², Vladislav V. Taranov¹, Tatiana G. Chirvon¹, Nikita V. Glebov², Olesya V. Kaykova², Anastasiya A. Malakhova¹, Valeriia M. Gomzikova¹, Ekaterina S. Mahonina³, Mariya A. Olkhovskaya¹

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

²Medsi group JSC, Moscow, Russia;

³Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract

Background. Colpoproptosis combined with stress urinary incontinence is one of the most common conditions in postmenopausal women. Menopause is also associated with the risk of genitourinary syndrome due to estrogen deficiency. Despite the variety of options for surgical correction of genital prolapse and urinary incontinence, there is no universal technique. The use of vaginal approach in pelvic floor surgery is associated with several controversies regarding the rates of recurrence and mesh-associated complications. Studies of the state of the endothelium in menopause have demonstrated a close relationship between age-related features and the frequency of adverse clinical outcomes, which requires an optimal intervention not only on the hormonal status but also on the microcirculatory system.

Aim. To improve the principles of complex treatment of pelvic organ prolapse and genitourinary syndrome in postmenopausal patients.

Materials and methods. The study included 48 postmenopausal patients with genital prolapse of stage II and above according to the POP-Q classification. All patients received continuous menopausal hormone therapy (MHT) with a combined estrogen-progestogen agent. The patients in group 1 (n=24) received MHT according to clinical guidelines for managing patients with genitourinary syndrome. The patients in group 2 (n=24), in addition to MHT, received sulodexide containing glucurono-2-amino-2-deoxyglucoglycan sulfate before the intended surgical treatment and for 30 days after surgery. Correction of colpocystocele, proctocele and stress urinary incontinence was performed using anterior and posterior colporrhaphy, perineoplasty, and urethral sling placement in case of stress urinary incontinence.

Results. Six months after surgical treatment, signs of genital prolapse recurrence were detected in 3 patients (12.5%) in group 1, and 1 patient (4.2%) showed signs of mesh-associated complications (implant extrusion) after urethral sling placement. In group 2, only 4.2% of patients (n=1) showed signs of recurrence of stage II cystocele. All patients who underwent urethral sling surgery reported improved urinary incontinence (n=10). During complex therapy, 3 months after surgery, a more significant improvement of endothelial dysfunction markers was noted in group 2 patients (homocysteine level in group 1 after treatment was 12.27±0.34, in group 2 – 8.34±0.24).

Conclusions. Combination therapy of genitourinary syndrome and genital prolapse using MHT, endotheliotropic drugs and vaginal surgical approach in postmenopausal patients contributes to effective and safe treatment associated with minimal risk of complications and recurrence rate. Endothelial dysfunction correction is an essential step in planning surgical intervention in menopausal patients, which contributes to improving tissue repair in the postoperative period.

Keywords: pelvic organ prolapse, genitourinary syndrome, menopausal hormone therapy, endothelial dysfunction

For citation: Dobrokhotova YuE, Lapina IA, Tyan AG, Taranov VV, Chirvon TG, Glebov NV, Kaykova OV, Malakhova AA, Gomzikova VM, Mahonina ES, Olkhovskaya MA. Combined treatment of postmenopausal patients with pelvic organ prolapse and genitourinary syndrome. *Gynecology*. 2024;26(1):68–74. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202641

Введение

Оперативное лечение генитального пролапса и недержания мочи продолжает оставаться дискуссионным вопросом в урогинекологии, нередко предпочтение отдается лапароскопическим методикам коррекции, особенно в условиях превалирования апикального дефекта [1]. При анализе эффективности использования сетчатых имплантов во влагалищной хирургии генитального пролапса авторы многоцентрового исследования PROSPECT (сутью которого явилась сравнительная оценка исходов хирургического ле-

чения генитального пролапса с использованием имплантов или нативных тканей) определили меньший риск развития рецидивных форм и необходимости повторного оперативного вмешательства по сравнению с пластикой собственными тканями. Однако вероятность mesh-ассоциированных осложнений при использовании синтетических материалов может служить фактором дополнительной хирургической агрессии [2].

В условиях ограничивающих рекомендаций многих стран и урогинекологических сообществ по применению имплан-

Глебов Никита Валерьевич – врач гинекологического отделения Клинической больницы №2 в Боткинском проезде АО «Группа компаний „Медси“». E-mail: glebov.nv@medsigroup.ru; ORCID: 0000-0002-7072-6953

Кайкова Олеся Владимировна – зав. гинекологическим отделением Клинической больницы №2 в Боткинском проезде АО «Группа компаний „Медси“». E-mail: kajkova.ov@medsigroup.ru

Малахова Анастасия Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: anastasimed@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2140-8000

Гомзикова Валерия Михайловна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: gomaval1402@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6297-8811

Махонина Екатерина Сергеевна – студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО РязГМУ. ORCID: 0009-0006-3660-9485

Ольховская Мария Алексеевна – ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mashulchka@mail.ru; ORCID: 0009-0005-0754-710X

Nikita V. Glebov – Doctor, Medsi group JSC. E-mail: glebov.nv@medsigroup.ru; ORCID: 0000-0002-7072-6953

Olesya V. Kaykova – Department Head, Medsi group JSC. E-mail: kajkova.ov@medsigroup.ru

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

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

Ekaterina S. Mahonina – Student, Ryazan State Medical University. ORCID: 0009-0006-3660-9485

Mariya A. Olkhovskaya – Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mashulchka@mail.ru; ORCID: 0009-0005-0754-710X

тов в хирургии пролапса тазовых органов методика использования нативных тканей и протезов с минимальной площадью контактной поверхности имеет свои несомненные преимущества и высокий профиль безопасности [3]. При этом коррекция ректоцеле влагалитным доступом без установки сетчатого материала отмечается как наиболее рациональный метод лечения даже в исследованиях авторов, доказывающих эффективность и первоочередность лапароскопических методик [4].

Сочетание опущения стенок влагалища и недержания мочи может служить причиной неудовлетворительных исходов хирургического лечения в связи с риском осложнений при проведении комбинированной коррекции или рецидивирования при использовании двухэтапной методики. Систематический коокрановский обзор от 2018 г. выявил отсутствие достоверного влияния одномоментного лечения цистоцеле, ректоцеле и недержания мочи с помощью собственных тканей и уретральных слингов на вероятность возникновения интра- и послеоперационных осложнений, при чем риск de novo мочевого инконтиненции практически исключается [5].

Постменопаузальный период сопровождается перестройкой гормонального фона, что оказывает существенное воздействие на соединительнотканый компонент структуры тазового дна [6]. Менопауза способствует уменьшению запаса коллагена, что нередко объясняет высокий риск рецидивирования пролапса в послеоперационном периоде. При этом в условиях опущения стенок влагалища, мочевого инконтиненции уровни коллагена I и III типа также не соответствуют нормативным значениям, что вдвойне усугубляет течение лечебного процесса [7].

Еще одной проблемой среди пациенток постменопаузального периода является появление признаков генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) с частотой встречаемости до 50% [8]. Термин ГУМС введен в 2014 г. международным сообществом по менопаузе на смену понятиям вульвовагинальной атрофии, урогенитальной атрофии и атрофического вагинита [9]. Генитоуринарный синдром ассоциирован с менопаузальным дефицитом уровня эстрогенов, проявляясь в виде соответствующих жалоб и клинических проявлений: сухости, жжения в вульвовагинальной области, диспареунии, дизурии, ургентности и недержания мочи, рецидивирующих инфекционных заболеваний мочеиспускательного тракта [10].

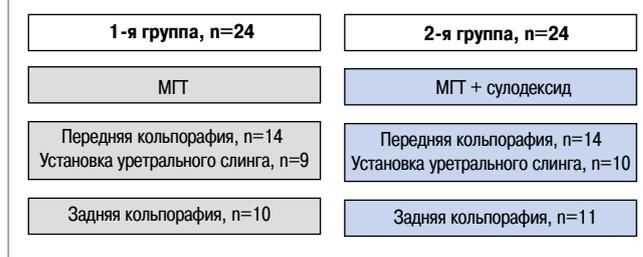
Основным методом лечения генитоуринарного синдрома является применение негормональных (лубриканты, укрепление мышц тазового дна) и гормональных (местные эстрогенсодержащие кремы, кольца и таблетки per vaginum, также возможно использование оральных эстрогенов) методов [11, 12]. К альтернативным методам лечения можно отнести применение лазерных и радиочастотных воздействий, способствующих снижению выраженности симптоматики [13].

Несмотря на имеющиеся хирургические и терапевтические возможности для лечения пролапса тазовых органов и генитоуринарного синдрома, менопаузальный период ассоциирован с риском эндотелиальной дисфункции, которая не только проявляется увеличением вероятности возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, но и обладает негативным воздействием на сосуды микроциркуляторного русла с нарушением процессов репарации тканей, что особенно критично в послеоперационном периоде [14, 15].

Таким образом, лечение пролапса гениталий, недержания мочи у пациенток постменопаузального периода требует комплексного подхода, учитывая высокий риск манифеста-

Рис. 1. Дизайн исследования, n=48.

Fig. 1. Study design, n=48.



ции ГУМС и дисфункции эндотелия, ассоциированных с отрицательным влиянием на течение послеоперационного периода и качество жизни пациентов.

Цель исследования – изучение возможности усовершенствования принципов комплексного лечения пролапса тазовых органов и генитоуринарного синдрома у пациенток постменопаузального периода при помощи рационализированного использования методов хирургического лечения и гормональной терапии в сочетании с эндотелиотропным препаратом.

Материалы и методы

Исследование включило 48 пациенток постменопаузального периода с признаками генитального пролапса стадии II и выше по классификации POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification System).

Всем пациенткам назначили менопаузальную гормональную терапию (МГТ) в виде комбинированной эстроген-гестагенной формы в непрерывном режиме. Состав терапии включал 1 мг эстрадиола и 5 мг дидрогестерона по 1 таблетке 1 раз в сутки.

Распределение пациенток производили методом простой рандомизации в зависимости от метода лечения и профилактики дисфункции эндотелия. Второй группе пациенток (n=24) в добавление к МГТ также назначили препарат сулодексид, содержащий глюкоуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат (рис. 1). Режим дозирования эндотелиотропного препарата соответствовал приему 250 ЛЕ перорально 1 раз в сутки в течение 30 дней до хирургического лечения пролапса тазовых органов и 30 дней после операции.

Критерии включения: цистоцеле и/или ректоцеле стадии II и выше по POP-Q, наличие признаков генитоуринарного синдрома, желание пациентки участвовать в исследовании.

Критерии исключения: предшествующая хирургическая коррекция пролапса или недержания мочи с использованием синтетических материалов, ожирение 2-й степени и выше по данным индекса массы тела, декомпенсированные экстрагенитальные патологии, сопутствующая патология, ограничивающая назначение МГТ.

В структуре пролапса гениталий у 28 (58,3%) пациенток определили признаки опущения передней стенки влагалища с формированием цистоцеле, у 21 (43,75%) пациентки – признаки ректоцеле. При этом 19 (39,6%) пациенток предъявляли жалобы на недержание мочи при кашле, чихании, выполнении физических нагрузок. У 9 (18,75%) пациенток выявили симптомы смешанного недержания мочи с преобладанием нейрогенной формы мочевого инконтиненции. С целью верификации генитального пролапса мы использовали универсальную классификацию POP-Q, на основании которой показанием для оперативного лечения явилось наличие стадии II и выше по тем или иным компартаментам

Таблица 1. Сравнительный анализ частоты рецидивирующего течения, n=48
Table 1. Comparative analysis of the frequency of relapsing course, n=48

POP-Q	Наблюдение на 6-м месяце, абс. (%)	
	1-я группа	2-я группа
Передний компартмент 	Aa	Aa
	II стадии – 1 (4,2)	II стадии – 1 (4,2)
	Va	Va
	II стадии – 1 (4,2)	0 (0)
<i>p</i> <0,05		
Задний компартмент 	Vp	Vp
	II стадии – 1 (4,2)	0
	<i>p</i> <0,05	

тазового дна в сочетании с клинической симптоматикой пролапса (рис. 2).

Для выявления мочевого инконтиненции, помимо опроса и сбора анамнеза, мы выполнили функциональные пробы (кашлевой тест) во время гинекологического осмотра, при необходимости пациенты консультировались врачом-урологом с целью исключения осложненных форм недержания мочи.

Всем пациенткам проводили комплексное обследование с целью исключения факторов, препятствующих назначению МГТ: сбор анамнестических данных, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, электрокардиографическое исследование, консультация терапевта, гинекологический осмотр, двуручное влагалищно-абдоминальное обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез. Необходимо отметить, что с целью объективизации полученных результатов пациенток с признаками ожирения по данным измерения индекса массы тела из исследования исключали. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Средний возраст пациенток обеих групп соответствовал постменопаузальному периоду (52,8±3,5 – в 1-й группе, 53,3±4,1 – во 2-й группе).

Показаниями для назначения МГТ явились наличие установленного факта отсутствия менструаций в течение 12 мес, возраст старше 50 лет, а также присутствие соответствующих жалоб, характерных для ГУМС: зуд, сухость и болезненность во влагалище, недержание мочи, вазомоторные симптомы – приливы жара, потливость, ознобы (рис. 3).

С целью сравнительного анализа и определения влияния дисфункции эндотелия на исходы хирургического лечения опущения стенок влагалища мы провели исследование одного из основных маркеров эндотелиальной дисфункции до и после оперативного вмешательства – анализ уровня гомоцистеина, а также определение риска рецидивирования генитального пролапса и недержания мочи, осложненных после установки уретрального слинга через 3 и 6 мес после оперативного лечения. В качестве методов устране-

Рис. 2. Распределение стадий генитального пролапса в группах пациенток на основании классификации POP-Q, n=48.

Fig. 2. Staging of genital prolapse based on POP-Q classification, n=48.

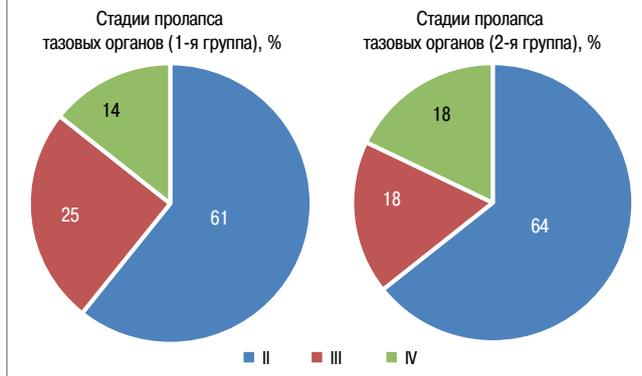


Рис. 3. Структура жалоб среди пациенток обеих групп, n=48.

Fig. 3. Structure of symptoms in patients in both groups, n=48.



ния цистоцеле и ректоцеле мы использовали варианты влагалищной коррекции с применением собственных тканей (передняя и задняя кольпорафия), с целью купирования стрессового недержания мочи использовали уретральные слинги.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с применением пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft, 2012), Excel (Microsoft Office, 2019). Статистически достоверным считались изменения показателей с вероятностью ошибки менее 0,05.

Результаты

В конце лечения проанализировали исходы хирургической коррекции цистоцеле и ректоцеле, а также стрессового недержания мочи на основании эффективности применяемой тактики по данным гинекологического осмотра на 6-м месяце послеоперационного периода.

Обнаружили, что среди пациенток 1-й группы в 3 (12,5%) случаях определялись признаки рецидивирования генитального пролапса (цистоцеле II стадии у 2 пациенток – 8,3%, ректоцеле II стадии у 1 пациентки – 4,2%), при этом у 1 (4,2%) пациентки выявлялись признаки mesh-ассоциированных осложнений в виде экстрезии импланта после установки уретрального слинга, что потребовало проведения реоперативного вмешательства и иссечения сетчатого материала. У остальных пациенток 1-й группы (n=8), которым производили коррекцию недержания мочи, отмечалось купирование клинической симптоматики мочевой инконтиненции.

Среди пациенток 2-й группы через 6 мес после оперативного лечения лишь в 4,2% случаев ($n=1$) отмечали признаки рецидивирования цистоцеле II стадии. Все пациентки, которым производили установку уретрального слинга, отмечали нивелирование недержания мочи ($n=10$). Таким образом, в ходе сравнительного анализа частоты рецидивирующего течения и послеоперационных осложнений выявляется достоверная разница между исходами хирургического лечения в 1 и 2-й группах (табл. 1).

При анализе динамики клинических проявлений генитального пролапса и признаков генитоуринарного синдрома на основании комплексного лечения мы выявили отсутствие достоверной разницы между группами, однако следует отметить более выраженную динамику среди пациенток 2-й группы (рис. 4).

В результате оценки концентрации одного из основных маркеров дисфункции эндотелия – гомоцистеина – через 3 мес после хирургического лечения обнаружили значительную разницу между группами (табл. 2).

Учитывая одинаковый режим МГТ и объем хирургического вмешательства среди пациенток обеих групп, положительным фактором, способствующим более выраженному купированию клинической симптоматики, низкому риску рецидивирования и вероятности возникновения осложнений оперативного вмешательства, является добавление препаратов, воздействующих на эндотелиальное звено сосудов микроциркуляторного русла. Возможным эффектом комплексного лечения с использованием препарата сулодексид является обеспечение ангиопротективного воздействия, ассоциированного с улучшением трофики тканей, способствующей полноценной репарации, что и проявляется меньшим числом рецидивов и mesh-ассоциированных осложнений (в 1-й группе – 12,5% рецидивных форм, во 2-й – 4,2%, в 1-й группе – 4,2% осложнений, во 2-й группе осложнений не обнаружили).

Обсуждение

Хирургическое лечение генитального пролапса влагалищным доступом с использованием нативных тканей позволяет восстановить нормальную анатомическую картину и структурность тазового дна. Однако по некоторым данным частота рецидивных форм значительно выше при сравнении с методиками, использующими синтетические материалы [16]. К факторам, отягощающим течение интра- и послеоперационного периода, относятся возраст и ассоциированные с дефицитом эстрогенов состояния, такие как менопауза и генитоуринарный синдром [8, 11].

В исследовании мы проанализировали исходы комплексного лечения генитального пролапса и признаков ГУМС, в результате чего обнаружили, что применение влагалищных методик ассоциировано с определенным риском несостоятельности тазовых структур в среднесрочном периоде наблюдения (12,5 и 4,2% случаев среди пациентов 1 и 2-й групп соответственно), причем вероятность mesh-осложнений при применении комбинированной коррекции пролапса и недержания мочи не превышает 4,2%.

Помимо гормонального дефицита, характерного для постменопаузального периода, поражение эндотелиального слоя также определяет значительные негативные последствия для пациенток, повышая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозомболических осложнений [17, 18]. Эндотелиотропный препарат сулодексид обладает противовоспалительными, ангиопротекторными, антифибринолитическими свойствами, что способствует восстановлению микроциркуляторного русла [19].

Рис. 4. Динамика клинических проявлений среди пациенток обеих групп через 6 мес после проведенного лечения, $n=48$.

Fig. 4. Change over time of clinical manifestations in patients in both groups after 6 months of treatment, $n=48$.

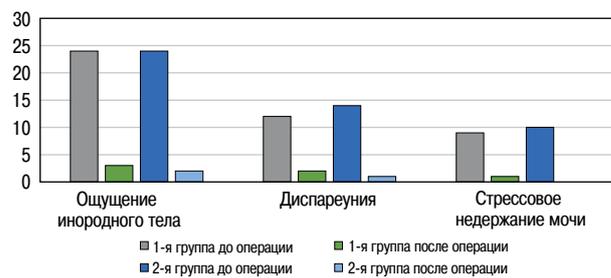


Таблица 2. Оценка динамики уровня гомоцистеина до и после хирургического лечения среди пациенток обеих групп, $n=48$

Table 2. Assessment of the homocysteine level trend before and after surgical treatment in patients in both groups, $n=48$

	1-я группа до лечения	1-я группа после лечения	2-я группа до лечения	2-я группа после лечения
Уровень гомоцистеина, мкмоль/л	13,65±0,55	12,27±0,34	14,25±0,37	8,34±0,24*
$p < 0,05$ при сравнении послеоперационных показателей 1 и 2-й групп				
*Достоверность различия по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).				

С целью улучшения репаративных свойств слизистой влагалища после хирургической коррекции цистоцеле, ректоцеле и мочевого инконтиненции мы использовали алгоритм, включающий применение эндотелиотропного препарата 250 ЛЕ в режиме 1 раз в сутки в течение 30 дней до оперативного вмешательства и 30 дней после операции. Результаты сравнительного анализа групп продемонстрировали определенную связь между восстановлением эндотелиального звена, клинической симптоматикой ГУМС и рецидивирования генитального пролапса. При добавлении к МГТ препарата сулодексид наблюдается меньший риск рецидивирования пролапса (12,5 и 4,2%), осложнений (4,2% в 1-й группе, ни одного случая во 2-й группе), а также более значительная динамика маркеров дисфункции эндотелия (гомоцистеин в 1-й группе после лечения – 12,27±0,34, во 2-й группе – 8,34±0,24).

Заключение

Ведение пациентов постменопаузального периода с признаками генитального пролапса и генитоуринарного синдрома требует комплексного подхода, учитывая последствия дефицита эстрогенов, риски эндотелиальной дисфункции, что оказывает большое влияние на исходы хирургического лечения.

МГТ в сочетании с эндотелиотропными препаратами позволяет уменьшить риск развития неблагоприятных послеоперационных исходов и улучшить качество оказываемой медицинской помощи за счет стабилизации репаративных свойств структур тазового дна. При этом выполнение пластических операций при опущении стенок влагалища и недержании мочи не ассоциировано с увеличением осложнений и рецидивных форм.

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 РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол №202 от 23.11.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Pirogov Russian National Research Medical University (protocol №202 dated 23.11.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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. Maher C, Yeung E, Haya N, et al. Surgery for women with apical vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;7(7):CD012376. DOI:10.1002/14651858.CD012376.pub2
2. Glazener C, Breeman S, Elders A, et al; PROSPECT Study Group. Mesh inlay, mesh kit or native tissue repair for women having repeat anterior or posterior prolapse surgery: randomised controlled trial (PROSPECT). *VJOG.* 2020;127(8):1002-13. DOI:10.1111/1471-0528.16197
3. Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д., Шульгин А.С., и др. Хирургия пролапса тазовых органов вагинальным доступом в специализированном центре: эволюция имплантов от «XL до XS». *Урология.* 2023;1:34-40 [Shkarupa DD, Kubin ND, Shulgin AS, et al. Surgery for pelvic organ prolapse by vaginal approach in a specialized center: the evolution of implants from «XL to XS». *Urologiia.* 2023;1:34-40 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2023.1.34-40
4. Dällenbach P. Laparoscopic Lateral Suspension (LLS) for the Treatment of Apical Prolapse: A New Gold Standard? *Front Surg.* 2022;9:898392. DOI:10.3389/fsurg.2022.898392.
5. Baessler K, Christmann-Schmid C, Maher C, et al. Surgery for women with pelvic organ prolapse with or without stress urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD013108. DOI:10.1002/14651858.CD013108
6. Franic D, Fistonc I. Laser Therapy in the Treatment of Female Urinary Incontinence and Genitourinary Syndrome of Menopause: An Update. *Biomed Res Int.* 2019;2019:1576359. DOI:10.1155/2019/1576359
7. Han L, Wang L, Wang Q, et al. Association between pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence with collagen. *Exp Ther Med.* 2014;7(5):1337-41. DOI:10.3892/etm.2014.1563

8. Cox S, Nasser R, Rubin RS, Santiago-Lastra Y. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Med Clin North Am.* 2023;107(2):357-69. DOI:10.1016/j.mcna.2022.10.017
9. Phillips NA, Bachmann GA. Genitourinary syndrome of menopause: Common problem, effective treatments. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(5):390-8. DOI:10.3949/ccjm.85a.15081
10. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause.* 2014;21(10):1063-8. DOI:10.1097/GME.0000000000000329
11. Spadt SK, Larkin LC. Genitourinary syndrome of menopause: the unmet need. *Menopause.* 2021;28(4):444-6. DOI:10.1097/GME.0000000000001701
12. Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Фомина-Нилова О.С. Методы лечения генитоуринарного синдрома на современном этапе. *Медицинский Совет.* 2020;(13):91-6 [Tikhomirova EV, Balan VE, Fomina-Nilova OS. Current treatment options for genitourinary syndrome. *Medical Council.* 2020;(13):91-6 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-13-91-96
13. Arroyo C. Fractional CO2 laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women. *Int J Womens Health.* 2017;9:591-5. DOI:10.2147/IJWH.S136857
14. Witkowski S, Serviente C. Endothelial dysfunction and menopause: is exercise an effective countermeasure? *Climacteric.* 2018;21(3):267-75. DOI:10.1080/13697137.2018.1441822
15. Maturana MA, Irigoyen MC, Spritzer PM. Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts. *Clinics (Sao Paulo).* 2007;62(1):77-86. DOI:10.1590/s1807-59322007000100012
16. Noé GK. Genital Prolapse Surgery: What Options Do We Have in the Age of Mesh Issues? *J Clin Med.* 2021;10(2):267. DOI:10.3390/jcm10020267
17. Морозов А.М., Аванесян А.Э., Болтик А.А., Сергеев А.Н. Возможности применения сулодексида в клинической практике. *Медицинский Совет.* 2023;17(6):289-98 [Morozov AM, Avanesyan AE, Boltik AA, Sergeev AN. Possibilities of sulodexide use in clinical practice. *Medical Council.* 2023;17(6):289-98 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2022-050
18. Шабров А.В., Галенко А.С., Успенский Ю.П., Лосева К.А. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021;20(2):202-9 [Shabrov AV, Galenko AS, Uspensky YuP, Loseva KA. Methods for diagnosing endothelial dysfunction. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021;20(2):202-9 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2021-2-202-209
19. Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В., и др. Комплексное ведение пациенток с пролапсом тазовых органов и метаболическим синдромом. *Гинекология.* 2021;23(3):260-6 [Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Taranov VV, et al. Comprehensive management of patients with pelvis organ prolapse and metabolic syndrome. *Gynecology.* 2021;23(3):260-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.3.200962

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.12.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024



OMNIDOC.TOR.RU

Эмболизация маточной артерии в лечении миомы матки и сохранении репродуктивного здоровья у женщин 40 лет и старше

А.В. Соловьева^{✉1}, Л.А. Чегус², Е.Ю. Алейникова¹, С.И. Семенченко², О.И. Меньших³, А.Э. Каспарова²

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

²БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия;

³БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние эмболизации маточных артерий (ЭМА) на репродуктивное здоровье у женщин 40 лет и старше.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование проведено в условиях перинатального центра БУ «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска. Пациенты разделены на группы: основная (1-я группа; n=57) – женщины с миомой матки после ЭМА и контрольная (2-я группа; n=42) – женщины без миомы матки в анамнезе.

Результаты. Выявлено, что женщины с миомой матки статистически чаще имели ожирение 1-й степени ($\chi^2=4,39$; $p=0,04$) и реже – нормальную массу тела ($\chi^2=8,73$; $p=0,00$) в сравнении с женщинами без миомы. Установлено, что курение увеличивало шансы развития миомы матки в 2 раза ($\chi^2=4,49$; $p=0,03$; отношение шансов 1,97; доверительный интервал 0,64–6,11). У женщин с миомой матки отмечался высокий уровень аборт в анамнезе – 73,7% (42) в отличие от женщин без миомы матки – 45,2% (n=19; $\chi^2=8,27$; $p=0,01$). Среди гинекологических заболеваний у женщин с миомой матки чаще установлены следующие диагнозы: воспалительная болезнь матки (N71), полип эндометрия (N84) и эндометриоз (N80); $p<0,05$. В структуре экстрагенитальных заболеваний у пациенток с миомой матки преобладали заболевания щитовидной железы, гипертоническая болезнь и железодефицитная анемия ($p<0,05$). Применение сферического эмболизата Contour SE чаще сопровождалось болевым синдромом ($\chi^2=0,18$; $p=0,67$) и реже – повышением температуры ($\chi^2=4,47$; $p=0,03$). Выявлено уменьшение числа коротких менструальных циклов (менее 24 дней) с момента до оперативного лечения и через 24 мес ($\chi^2=34,580$; $p<0,001$) и увеличение числа женщин с продолжительностью цикла 24–38 дней ($\chi^2=14,887$; $p=0,005$). Через 24 мес после ЭМА стало больше женщин с длительностью менструации менее 3 дней ($\chi^2=10,385$; $p=0,035$) и меньше – с менструациями более 8 дней ($\chi^2=34,573$; $p<0,001$). По данным ультразвукового исследования через 6, 12 и 24 мес после ЭМА снизился овариальный резерв ($p<0,05$). Заключение. При оценке репродуктивного здоровья женщин 40 лет и старше после ЭМА выявлено, что данная методика лечения симптомной миомы матки приводит к уменьшению длительности и обильности менструаций, однако увеличивает риск снижения овариального резерва.

Ключевые слова: миома матки, эмболизация маточных артерий, репродуктивное здоровье, лечение миомы матки

Для цитирования: Соловьева А.В., Чегус Л.А., Алейникова Е.Ю., Семенченко С.И., Меньших О.И., Каспарова А.Э. Эмболизация маточной артерии в лечении миомы матки и сохранении репродуктивного здоровья у женщин 40 лет и старше. Гинекология. 2024;26(1):76–82. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202414

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Миома матки является самым распространенным заболеванием среди женщин репродуктивного и перименопаузального возраста и может быть диагностирована у каждой 4-й женщины [1]. Наличие миоматозных узлов нередко сопровождается выраженными клиническими симптомами: аномальное маточное и обильные менструальные кро-

воотечения, тазовая боль, сдавление и нарушение функции смежных органов, бесплодие, невынашивание беременности [2–4]. Учитывая тенденцию современных женщин к более позднему деторождению [5], а также отказ пациенток от радикального лечения (гистерэктомии), все более популярными становятся органосохраняющие и малоинвазивные методы лечения [6–8]. Альтернативой хирургическому

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Соловьева Алина Викторовна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: av_soloveva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6711-1563

Чегус Лариса Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии БУ ВО ХМАО – Югры ХМГМА. E-mail: lchegus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9698-8038

Алейникова Екатерина Юрьевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: ketall@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1434-0386

Семенченко Сергей Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и онкологии БУ ВО ХМАО – Югры ХМГМА. E-mail: si.semenchenko@hmgma.ru; ORCID: 0000-0003-1157-6753

Меньших Оксана Ивановна – зав. женской консультацией БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница». ORCID: 0000-0002-4663-4629

Каспарова Анжелика Эдуардовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и онкологии БУ ВО ХМАО – Югры ХМГМА. E-mail: anzkasparova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7665-2249

[✉]Alina V. Solovyeva – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: av_soloveva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6711-1563

Larisa A. Chegus – Cand. Sci. (Med.), Khanty-Mansiysk State Medical Academy. E-mail: lchegus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9698-8038

Ekaterina Yu. Aleynikova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: ketall@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1434-0386

Sergey I. Semchenko – Cand. Sci. (Med.), Khanty-Mansiysk State Medical Academy. E-mail: si.semenchenko@hmgma.ru; ORCID: 0000-0003-1157-6753

Oksana I. Menshikh – Head Antenatal Clinic, District Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-4663-4629

Anzhelika E. Kasparova – D. Sci. (Med.), Khanty-Mansiysk State Medical Academy. E-mail: anzkasparova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7665-2249

Uterine artery embolization in the treatment of uterine fibroids and the preservation of reproductive health in women 40 years of age and older: A retrospective study

Alina V. Solovyeva^{✉1}, Larisa A. Chegus², Ekaterina Yu. Aleynikova¹, Sergey I. Semenchenko², Oksana I. Menshikh³, Anzhelika E. Kasparova²

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

²Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia;

³District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effect of uterine artery embolization (UAE) on reproductive health in women 40 years and older.

Materials and methods. A retrospective study was conducted at the perinatal center of the District Clinical Hospital of Khanty-Mansiysk. Patients were divided into two groups: the main group (group 1; n=57) included women with uterine fibroids after UAE, and the control group (group 2; n=42) included women without a history of uterine fibroids.

Results. Women with uterine fibroids were statistically more likely to have grade 1 obesity ($\chi^2=4.39$; $p=0.04$) and less likely to have normal body weight ($\chi^2=8.73$; $p=0.00$) compared to women without fibroids. Smoking increased the risk of uterine fibroids twofold ($\chi^2=4.49$; $p=0.03$; odds ratio 1.97; confidence interval 0.64-6.11). More women with uterine fibroids had a history of abortions (n=42; 73.7%) than those without uterine fibroids (n=19; 45.2%; $\chi^2=8.27$; $p=0.01$). The most common gynecological comorbidities in women with uterine fibroids included inflammatory disease of the uterus (N71), endometrial polyp (N84), and endometriosis (N80); $p<0.05$. The most common extragenital diseases in patients with uterine fibroids included thyroid disease, hypertension, and iron deficiency anemia ($p<0.05$). Contour SE embolization agent with spherical particles was more often associated with pain ($\chi^2=0.18$; $p=0.67$) and less often with fever ($\chi^2=4.47$; $p=0.03$). There was a decrease in the number of short menstrual cycles (less than 24 days) from the moment before surgical treatment and after 24 months ($\chi^2=34.580$; $p<0.001$) and an increase in the number of cycles of 24–38 days ($\chi^2=14.887$; $p=0.005$). At 24 months after UAE, there were more women with a menstrual period of less than 3 days ($\chi^2=10.385$; $p=0.035$) and fewer with a menstrual period of more than 8 days ($\chi^2=34.573$; $p<0.001$). Ultrasound showed a decreased ovarian reserve at 6, 12 and 24 months after UAE ($p<0.05$).

Conclusion. When assessing the reproductive health of women 40 years and older after embolization of the uterine arteries, it was found that this method of treatment of symptomatic uterine fibroids leads to a decrease in the duration and heaviness of menstruation but increases the risk of an ovarian reserve decrease.

Keywords: uterine fibroids, uterine artery embolization, reproductive health, treatment of uterine fibroids

For citation: Solovyeva AV, Chegus LA, Aleynikova EYu, Semenchenko SI, Menshikh OI, Kasparova AE. Uterine artery embolization in the treatment of uterine fibroids and the preservation of reproductive health in women 40 years of age and older: A retrospective study. *Gynecology*. 2024;26(1):76–82. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202414

лечению является эмболизация маточных артерий (ЭМА), которая имеет высокий профиль безопасности при минимальной инвазивности [7].

Цель исследования – оценить влияние ЭМА на репродуктивное здоровье у женщин 40 лет и старше.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование результатов оперативного лечения миомы матки с использованием высокотехнологичной медицинской помощи (ЭМА) в условиях перинатального центра БУ «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска. Согласие на проведение научного исследования получено от администрации больницы и одобрено этическим комитетом БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». Проанализировано 99 медицинских карт пациентов, получавших медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма №025/у) и медицинскую помощь в стационаре (форма №003/у) за последние 13 лет – в период с 2010 г. и по настоящее время. В результате анализа медицинских карт пациенты разделены на следующие группы: основная (1-я группа; n=57) – женщины с миомой матки после ЭМА и контрольная (2-я группа; n=42) – женщины без миомы матки в анамнезе.

Статистическая обработка выполнялась в пакете программ SPSS, Statistica 8.0., пакет анализа Microsoft Excel, программа StatTech v. 3.0.9 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). При отсутствии нормального распределения описание проводилось с помощью медианы (Me) и кварти-

лей (Q1; Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю проведено с помощью U-критерия Манна–Уитни. Качественные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей с помощью критерия χ^2 Пирсона и критерия Фишера.

Результаты

Обследуемые пациентки в обеих группах являлись аналогичными по возрасту: 43,1 (40–46) и 44,2 (42–47) года соответственно. Из антропометрических характеристик проанализированы такие показатели, как рост, который в обеих группах являлся сопоставимым и составлял 163,2 (158–164) и 163,0 (159–164) см ($p=0,41$); масса тела – 74,2 (68–79) и 70,6 (64–75) кг, с большим показателем в группе женщин с миомой матки ($p=0,23$); индекс массы тела по G. Brey (1981 г). Нормальная масса тела чаще встречалась в контрольной группе – у 59,5% (n=25), в сравнении при миоме матки данный показатель регистрирован в 3 раза реже – у 29,8% (17) ($\chi^2=8,73$; $p=0,00$). Ожирение 1-й степени выявлено у каждой 4-й женщины с миомой матки – у 26,3% (n=15) – и у каждой 10-й пациентки без миомы матки – у 9,5% (n=4) ($\chi^2=4,39$; $p=0,04$). Ожирение 2 и 3-й степени выявлялось только у пациенток с миомой матки. Результаты сравнительной характеристики массы тела представлены в табл. 1.

Среди вредных привычек выявлено активное курение, которое с большей частотой встречалось в группе женщин с миомой матки – у 21,1% (n=12) – в отличие от контрольной группы – 11,9% (n=5). Анализ показал, что шансы влияния курения на возникновение миомы матки в 1,9 раза выше в основной группе ($\chi^2=4,49$; $p=0,03$; отношение шансов 1,97; доверительный интервал 0,64–6,11). Средний возраст начала курения в основной группе составлял 22,3 (20–26) года, коли-

Таблица 1. Сравнительная характеристика массы тела у женщин обследуемых групп**Table 1. Comparison of body weight in subjects of the study groups**

Показатель	1-я группа (n=57), абс. (%)	2-я группа (n=42), абс. (%)	χ^2	p
Дефицит массы тела	0 (0)	2 (4,8)	2,77	0,09
Нормальная масса тела	17 (29,8)	25 (59,5)	8,73	0,00*
Избыточная масса тела	21 (36,8)	11 (26,2)	1,25	0,26
Ожирение 1-й степени	15 (26,3)	4 (9,5)	4,39	0,04*
Ожирение 2-й степени	2 (3,5)	0 (0)	1,50	0,22
Ожирение 3-й степени	2 (3,5)	0 (0)	1,50	0,22

Здесь и далее в табл. 2, 3, 5–9: *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 2. Сравнительная характеристика социально-биологических факторов у пациенток обследуемых групп**Table 2. Comparison of social and biological factors in subjects of the study groups**

Показатель	1-я группа (n=57), абс. (%)	2-я группа (n=42), абс. (%)	χ^2	p
<i>Образование</i>				
Высшее	39 (68,4)	34 (80,95)	1,96	0,16
Среднее специальное	15 (26,3)	7 (16,7)	1,30	0,25
Среднее	3 (5,3)	1 (2,4)	0,52	0,47
<i>Социальный статус</i>				
Рабочая	44 (77,2)	28 (66,7)	1,35	0,25
Служащая	7 (12,3)	6 (14,3)	0,08	0,77
Домохозяйка	6 (10,5)	8 (19)	1,45	0,23
<i>Брак</i>				
Замужем	43 (75,4)	33 (78,6)	0,13	0,72
Не в браке	14 (24,6)	9 (21,4)	0,13	0,72
<i>Вредные привычки</i>				
Курение	12 (21,05)	5 (11,9)	4,49	0,03*

чество выкуриваемых сигарет в сутки в среднем –10 (5–17) штук (табл. 2).

Индекс курильщика (ИК) как важный показатель, используемый для определения риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), рассчитывался как произведение количества выкуриваемых сигарет в день и стажа курения в годах, поделенное на 20. Данный индекс в основной группе составлял 11, что превышает норму – 10. Пациенток с миомой матки с ИК более 10 можно отнести к высокому риску по развитию ХОБЛ, вытекающему из этого риску формирования сердечно-сосудистых заболеваний, формирования гипоксических состояний и миомы матки.

При анализе начала менструальной функции выявлено, что в обеих исследуемых группах менархе отмечено в срок (12–14 лет) у 95,2% (n=40) пациенток с миомами и у 80,7% (n=46) здоровых женщин ($\chi^2=4,47$; $p=0,03$), однако выявлено, что раннее начало менструальной функции встречалось лишь в основной группе у 7% (n=4), позднее менархе – у 12,3% (n=7); позднее наступление менархе в контрольной группе – у 4,8% (n=2) женщин (табл. 3).

Так как женщины нуждались в контрацепции и имели в анамнезе обильные менструальные кровотечения, дисменорею, олигоменорею, акне и гирсутизм, пациенткам с миомой чаще назначались комбинированные оральные

Таблица 3. Сравнительная характеристика менархе в группах исследования**Table 3. Comparison of menarche in study groups**

Показатель	1-я группа (n=57), абс. (%)	2-я группа (n=42), абс. (%)	χ^2	p
Менархе до 12 лет	4 (7)	0 (0)	3,07	0,08
Менархе в 12–14 лет	46 (80,7)	40 (95,2)	4,47	0,03*
Менархе с 15 и более лет	7 (12,3)	2 (4,8)	1,65	0,19

Таблица 4. Сравнительная характеристика методов контрацепции в исследуемых группах**Table 4. Comparison of contraceptive methods in study groups**

Показатель	1-я группа (n=57), абс. (%)	2-я группа (n=42), абс. (%)	χ^2	p
Барьерный метод контрацепции	30 (52,6)	26 (61,9)	0,84	0,35
КОК	12 (21,05)	3 (7,1)	3,63	0,05
Внутриматочный контрацептив	11 (19,3)	5 (11,9)	0,97	0,32
Добровольная хирургическая стерилизация	1 (1,8)	3 (7,1)	1,81	0,18
Отсутствие методов контрацепции	3 (5,3)	5 (11,9)	1,43	0,23

Таблица 5. Сравнительная характеристика анамнеза репродуктивной функции в исследуемых группах**Table 5. Comparison of reproductive history in study groups**

Показатель	1-я группа (n=57), абс. (%)	2-я группа (n=42), абс. (%)	χ^2	p
Трое и менее родов в анамнезе	49 (86)	35 (83,3)	0,13	0,72
Более 3 родов в анамнезе	2 (3,5)	6 (14,3)	3,78	0,05
Отсутствие родов в анамнезе	6 (10,5)	1 (2,4)	2,44	0,12
Всего аборт в анамнезе	42 (73,7)	19 (45,2)	8,27	0,01*

контрацептивы – КОК (эстроген/гестагенные препараты). В основной группе каждая 5-я женщина использовала КОК более 5 лет – 21,05% (n=12), в группе здоровых женщин – 7,1% (n=3) женщин. Сравнительная характеристика методов контрацепции представлена в табл. 4.

Таким образом, эффективные методы контрацепции применяли только 42,1% (n=24) и 26,2% (n=11) женщин основной и контрольной групп. Остальные женщины либо предохранялись неэффективными методами, либо вообще не предохранялись от нежелательной беременности. Частота абортов по желанию женщины в группе с миомой матки составляла 73,7% (n=42), в контрольной группе – 45,2% (n=19); $\chi^2=8,27$; $p=0,01$; табл. 5.

Проведен анализ состояния репродуктивного здоровья в группах исследования. У женщин с диагнозом «миома матки» по отношению к контрольной группе чаще встречались инфекции, передаваемые половым путем, – 14% (n=8) vs 7,1% (n=3); воспалительная болезнь матки – 64,9% (n=37) vs 38,1% (n=16); $p=0,01$; диагноз выставлен на основании патогистологического исследования эндометрия; сальпингит и оофорит – 36,8% (n=21) vs 19% (n=8); $p=0,05$; эндометриоз – 24,6% (n=14) vs 7,1% (n=3); полип эндометрия – 28,1% (n=16) vs 7,1% (n=3) встречался в основной группе у каждой 4-й женщины, в группе контроля обе нозологические формы выявлены в каждом 10-м случае ($p=0,02$); табл. 6.

Таблица 6. Гинекологическая заболеваемость у обследуемых женщин (МКБ-10)
Table 6. Gynecological morbidity in study subjects (ICD-10)

Показатель	1-я группа (n=57), абс. (%)	2-я группа (n=42), абс. (%)	χ^2	p
Воспалительная болезнь матки (N71)	37 (64,9)	16 (38,1)	6,99	0,01*
Сальпингит и оофорит (N70)	21 (36,8)	8 (19)	3,69	0,05
Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем (A54, A55, A59)	8 (14)	3 (7,1)	1,16	0,28
Полип эндометрия (N84)	16 (28,1)	3 (7,1)	5,16	0,02*
Эндометриоз (N80)	14 (24,6)	3 (7,1)	5,16	0,02*
Привычный выкидыш (N96)	5 (8,8)	0 (0)	3,88	0,05
Женское бесплодие (N97)	4 (7)	1 (2,4)	1,08	0,29

Примечание. Здесь и далее в табл. 7: МКБ – Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

Таблица 7. Экстрагенитальные заболевания у обследуемых женщин (МКБ-10)
Table 7. Extragenital diseases in study subjects (ICD-10)

Показатель	1-я группа (n=57), абс. (%)	2-я группа (n=42), абс. (%)	χ^2	p
Сахарный диабет (E11)	1 (1,8)	0 (0)	0,74	0,39
Другие формы нетоксического зоба (E04)	11 (19,3)	2 (4,8)	4,47	0,03*
Другие формы гипотиреоза (E03)	5 (8,8)	0 (0)	3,88	0,04*
Аутоиммунный тиреоидит (E06.3)	4 (7)	0 (0)	3,07	0,08
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10-I15)	25 (43,9)	10 (23,8)	4,25	0,04*
Варикозное расширение вен нижних конечностей (I83)	20 (35,1)	8 (19)	3,06	0,08
Гастрит и дуоденит (K52.8)	8 (14)	2 (4,8)	2,29	0,13
Холецистит (K81)	11 (19,3)	5 (11,9)	0,97	0,32
Камни почки и мочеточника (N20)	3 (5,3)	0 (0)	2,28	0,13
Железодефицитная анемия (D50)	27 (47,4)	6 (14,3)	11,9	<0,00*

Согласно классификации миомы матки Международной федерации гинекологии и акушерства (The International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) выявлены следующие типы: FIGO 1 – у 1,75% (n=1); FIGO 2 – 17,5% (n=10); FIGO 3 – 8,8% (n=5); FIGO 4 – 19,3% (n=11); FIGO 5 – 35,1% (n=20); FIGO 6 – 1,75% (n=1); у 15,8% (n=9) женщин отмечена множественная миома матки с различной локализацией узлов.

Миома матки является частой причиной обильных и аномальных маточных кровотечений, которые приводят к железодефицитной анемии. В нашем исследовании частота железодефицитной анемии в группах с миомой матки и без нее составляла 47,4% (n=27) vs 14,3% (n=6); p<0,00.

Частота заболеваний щитовидной железы оказалась значительно выше в группе женщин с миомой матки – 35,1% (n=20) vs 4,8% (n=2). Гипертоническая болезнь чаще встречалась в группе женщин с миомой матки – 43,9% (n=25) vs 23,8% (n=10); табл. 7.

В нашем исследовании чаще всего использованы PVA (поливинилалкоголь) и Contour SE (сферический эмболизат) с размером эмболов от 500 до 1000. Отмечено, что при

Рис. 1. Продолжительность менструального цикла у женщин с миомой матки до и после ЭМА.

Fig. 1. The duration of the menstrual cycle in women with uterine fibroids before and after uterine artery embolization (UAE).

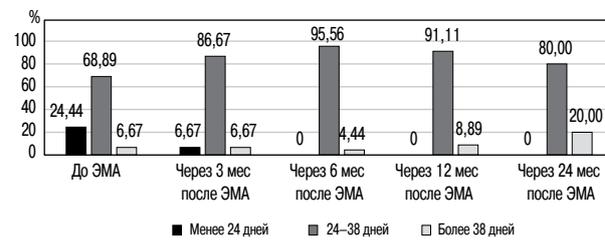


Рис. 2. Продолжительность менструации у женщин с миомой матки до и после ЭМА.

Fig. 2. The duration of menstruation in women with uterine fibroids before and after UAE.

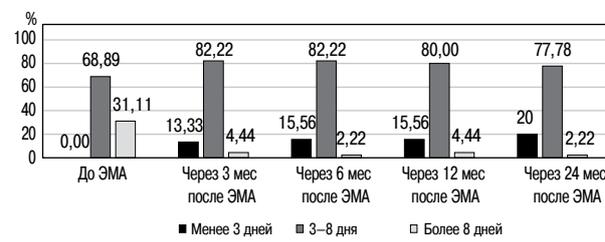


Таблица 8. Сравнительная характеристика болевого синдрома и температуры в раннем послеоперационном периоде в зависимости от используемого эмболизата

Table 8. Comparison of pain and fever in the early postoperative period depending on the embolization agent used

Показатель	PVA (n=16), абс. (%)	Contour (n=22), абс. (%)	χ^2	p
Болевой синдром	13 (81,25)	19 (86,4)	0,18	0,67
<i>Температура</i>				
Нормальная	7 (43,75)	17 (77,3)	4,47	0,03*
Субфебрильная	7 (43,75)	3 (13,6)	4,33	0,04*
Фебрильная	2 (12,5)	2 (9,1)	0,11	0,73

использовании сферического эмболизационного вещества в сравнении с PVA после операции восстановление происходило быстрее: чаще отмечалась нормальная температура – 77,3% (n=17) vs 43,75% (n=7), однако субфебрильная температура чаще встречалась при использовании PVA [43,75% (n=7) vs 13,6% (n=3)]; табл. 8.

На этапе анализа менструальной функции женщин до и после ЭМА (3, 6, 12 и 24 мес) мы исключили пациенток, которые принимали оральные контрацептивы (n=12).

При анализе длительности менструального цикла выявлено уменьшение числа коротких менструальных циклов (менее 24 дней) с момента до оперативного лечения и через 24 мес ($\chi^2=34,580$; p<0,001), увеличилось число женщин с продолжительностью цикла 24–38 дней ($\chi^2=14,887$; p=0,005), а изменение числа женщин с циклом более 38 дней оказалось статистически не значимо ($\chi^2=8,088$; p=0,089); рис. 1.

Через 24 мес после ЭМА стало больше женщин с длительностью менструации менее 3 дней ($\chi^2=10,385$; p=0,035) и меньше – с менструациями более 8 дней ($\chi^2=34,573$; p<0,001); рис. 2.

Рис. 3. Обильность менструации у женщин с миомой матки до и после ЭМА.

Fig. 3. The heaviness of menstruation in women with uterine fibroids before and after UAE.

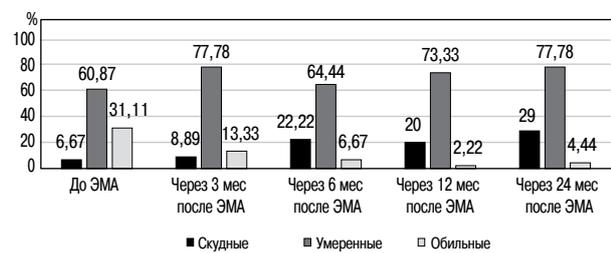


Рис. 4. Эхо-признаки снижения фолликулярного резерва у женщин с миомой матки до и после ЭМА.

Fig. 4. US-signs of decreased follicular reserve in women with uterine fibroids before and after UAE.



Также отмечалось уменьшение обильности менструаций: увеличилось число женщин со скудной менструацией ($\chi^2=10,98$; $p=0,027$) и уменьшилось – с обильной ($\chi^2=13,557$; $p=0,009$); рис. 3.

Изначально до ЭМА у 8,8% ($n=5$) женщин выявлены Эхо-признаки снижения фолликулярного резерва. Через 24 мес их количество увеличилось в 3,4 раза – 29,8% ($n=17$) ($\chi^2=11,004$; $p=0,027$); рис. 4.

Изучение продолжено проведением сравнительного анализа объема матки и доминирующего миоматозного узла до ЭМА, через 3, 6, 12, 24 мес после операции с целью оценки эффективности данного метода лечения по двум формулам: Стрижакова–Давыдова: $(L+W+H)^3/60,79$ – и традиционного математического расчета объема эллипсоида: $(L \times W \times H) \times 0,523$; табл. 9.

При анализе данных нами выявлено существенное уменьшение объемов матки и доминирующего миоматозного узла по обеим формулам до ЭМА и через 24 мес: по Стрижакову–Давыдову ($147,4 \text{ см}^3$ vs $77,7 \text{ см}^3$ и $44,4 \text{ см}^3$ vs $15,4 \text{ см}^3$), по традиционной формуле ($169,8 \text{ см}^3$ vs $88,9 \text{ см}^3$ и $49,1 \text{ см}^3$ vs $19,1 \text{ см}^3$). Следует отметить, что по обеим формулам объем доминирующего миоматозного узла статистически значимо уменьшался в размерах через 12 мес после ЭМА: по Стрижакову–Давыдову ($44,4 \text{ см}^3$ vs $24,3 \text{ см}^3$), по традиционной формуле ($49,1 \text{ см}^3$ vs $28,3 \text{ см}^3$). Значительное уменьшение объема матки и доминирующего миоматозного узла подтверждает обоснованность лечения симптоматических миом методом ЭМА.

Обсуждение

При анализе антропометрических показателей выявлено, что женщины с миомой матки статистически чаще имели ожирение 1-й степени ($\chi^2=4,39$; $p=0,04$) и реже – нормальную массу тела ($\chi^2=8,73$; $p=0,00$) в сравнении с женщинами без миомы.

Таблица 9. Сравнительная характеристика результатов ультразвуковой диагностики объема матки и доминирующего узла М (Q1–Q3)

Table 9. Comparison of the ultrasound data on the volume of uterus and the dominant myoma nodule (Q1–Q3)

Показатель	Объем матки по Стрижакову–Давыдову	Объем матки по традиционной формуле	Объем узла по Стрижакову–Давыдову	Объем узла по традиционной формуле
Перед операцией ($n=57$)	147,4 (80,8–175,2)	169,8 (94–202,4)	44,4 (10,8–47,1)	49,1 (12,4–47,9)
Через 3 мес после операции ($n=13$)	113,4 (66,1–156,7)	117,9 (65,5–179)	37,6 (4,1–48,1)	44,2 (4,8–55,7)
Через 6 мес после операции ($n=14$)	103,9 (68,6–121,9)	120,4 (78,2–141,5)	31,5 (6,4–48,1)	38,9 (7,6–58,5)
Через 12 мес после операции ($n=17$)	98,1 (66,8–132,1)	113,6 (75,5–154,1)	24,3 (2,1–18,3)	28,3 (2,3–20,1)
Через 24 мес после операции ($n=19$)	77,7 (44,6–102,5)	88,9 (51,7–118,7)	15,4 (2,5–18,8)	19,1 (3,5–21,8)
χ^2	38,4	9,5	8,9	25,6
p	0,005* $p_{1-5} < 0,001^*$ $p_{1-2}=0,260$ $p_{1-3}=0,063$ $p_{1-4}=0,066$ $p_{2-3}=0,636$ $p_{2-4}=0,513$ $p_{2-5}=0,103$ $p_{3-4}=0,746$ $p_{3-5}=0,120$ $p_{4-5}=0,343$	0,003* $p_{1-5} < 0,001^*$ $p_{1-2}=0,097$ $p_{1-3}=0,065$ $p_{1-4}=0,074$ $p_{2-3}=0,922$ $p_{2-4}=0,882$ $p_{2-5}=0,318$ $p_{3-4}=0,751$ $p_{3-5}=0,087$ $p_{4-5}=0,244$	0,036* $p_{1-5}=0,006^*$ $p_{1-2}=0,338$ $p_{1-3}=0,431$ $p_{1-4}=0,016^*$ $p_{2-3}=0,826$ $p_{2-4}=0,409$ $p_{2-5}=0,291$ $p_{3-4}=0,318$ $p_{3-5}=0,208$ $p_{4-5}=0,855$	0,016* $p_{1-5}=0,003^*$ $p_{1-2}=0,284$ $p_{1-3}=0,210$ $p_{1-4}=0,012^*$ $p_{2-3}=0,997$ $p_{2-4}=0,423$ $p_{2-5}=0,212$ $p_{3-4}=0,416$ $p_{3-5}=0,254$ $p_{4-5}=0,985$

Примечание. p_{1-2} – до операции и через 3 мес, p_{1-3} – до операции и через 6 мес, p_{1-4} – до операции и через 12 мес, p_{1-5} – до операции и через 24 мес, p_{2-3} – через 3 мес и через 6 мес, p_{2-4} – через 3 и 12 мес, p_{2-5} – через 3 и 24 мес, p_{3-4} – через 6 и 12 мес, p_{3-5} – через 6 и 24 мес, p_{4-5} – через 12 и 24 мес.

При анализе вредных привычек установлено, что активное курение увеличивало шансы развития миомы матки в 2 раза ($\chi^2=4,49$; $p=0,03$; отношение шансов 1,97; доверительный интервал 0,64–6,11). Также вычислен ИК, который составлял в основной группе 11, данные пациентки относились к высокому риску по развитию ХОБЛ. Схожие результаты о более высоком риске развития ХОБЛ у пациенток с миомой матки и ИК более 10 отражены в исследовании L. Brewster и соавт. [9].

Значимых различий между исследуемыми женщинами по методам контрацепции не выявлено. Однако в основной группе женщины чаще принимали КОК – 21,05% ($n=12$), а в контрольной – 7,1% ($n=3$). В настоящее время нет убедительных данных о влиянии КОК на рост и развитие миомы матки [10]. Несмотря на более частое использование надежных методов контрацепции женщин с миомой матки – 42,1% ($n=24$) против 26,2% ($n=11$) из группы контроля, – у них отмечался высокий уровень аборт в анамнезе – 73,7% (42) в отличие от женщин без миомы матки – 45,2% ($n=19$; $\chi^2=8,27$; $p=0,01$).

Среди гинекологических заболеваний у женщин с миомой матки чаще установлены следующие диагнозы: воспалительная болезнь матки (N71), полип эндометрия (N84) и эндометриоз (N80); $p < 0,05$. В структуре экстрагенитальных заболеваний у пациенток с миомой матки преобладали заболевания щитовидной железы, гипертоническая болезнь и железодефицитная анемия ($p < 0,05$). Другими исследователями показано, что у женщин с миомой матки чаще определяются узлы в щитовидной железе и гипотиреоз [11, 12]. Гипертоническая болезнь и миома матки связаны с изменениями гладкомышечных клеток: при миоме происходят изменения как миометрии, так и гладких мышц сосудов, а

при гипертонии изменяется только гладкая мускулатура сосудов [13]. Исследование N. Fischer и соавт. [14] показало четкую связь между этими заболеваниями через ангиотензинпревращающий фермент. Благодаря этому исследованию они смогли продемонстрировать снижение частоты возникновения миомы матки среди женщин, принимающих с целью лечения гипертонической болезни ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [15].

У большинства женщин миома матки протекает бессимптомно и не требует вмешательств. Однако при симптоматических миоматических матках, которые вызывают нарушения менструального цикла (аномальные или обильные маточные кровотечения), железодефицитной анемии или общих симптомах (хроническая тазовая боль и др.) нередко выполняется гистерэктомия [16]. Такое решение не всегда является предпочтительным для женщин, которые хотят сохранить фертильность и/или свою матку. Лечение должно быть направлено на улучшение симптоматики и качества жизни женщины [16].

ЭМА является эффективным и безопасным методом лечения миомы матки, но ее применение остается спорным для женщин, которые планируют беременность [17].

Критериями клинического успеха проведения ЭМА у пациенток с миомой матки являются уменьшение объема матки и узлов, уменьшение клинических симптомов заболевания. По данным Б.М. Шукурова и соавт. [18], степень выраженности постэмболизационного синдрома уменьшается при использовании сферического эмболизата. В нашем исследовании установлено, что применение сферического эмболизата Contour SE чаще сопровождалось болевым синдромом ($\chi^2=0,18$; $p=0,67$) и реже – повышением температуры ($\chi^2=4,47$; $p=0,03$).

Выявлено уменьшение числа коротких менструальных циклов (менее 24 дней) с момента до оперативного лечения и через 24 мес ($\chi^2=34,580$; $p<0,001$) и увеличение числа женщин с продолжительностью цикла 24–38 дней ($\chi^2=14,887$; $p=0,005$), что наблюдали другие исследователи [15].

Через 24 мес после ЭМА стало больше женщин с длительностью менструации менее 3 дней ($\chi^2=10,385$; $p=0,035$) и меньше – с менструациями более 8 дней ($\chi^2=34,573$; $p<0,001$). Данные результаты могут свидетельствовать о снижении фолликулярного резерва яичников и приводить к более ранней менопаузе женщин, находящихся в перименопаузальном периоде. Уменьшение продолжительности менструации сопоставимо с исследованиями ученых из Китая [19]. Также выявлено, что после ЭМА уменьшился объем менструальной кровопотери ($p<0,05$).

ЭМА – безопасная и эффективная альтернатива хирургическому вмешательству с целью лечения миомы матки. Однако нередко возникают временная или постоянная недостаточность яичников, аменорея, повышенный уровень гонадотропинов ввиду особенностей кровоснабжения и наличия анастомозов между маточной и яичниковой артериями [20–23]. Из-за этих наблюдений высказано опасение, что ЭМА может поставить под угрозу овариальный резерв и последующую фертильность. Однако в настоящее время имеющиеся данные по этому вопросу скудны и противоречивы. В нашем исследовании установлено, что у женщин по данным ультразвукового исследования через 6, 12 и 24 мес после ЭМА снизился овариальный резерв ($p<0,05$). Таким образом, отсутствует окончательный ответ на вопрос, можно ли рекомендовать данный способ для пациенток, планирующих беременность.

Вместе с тем данные свидетельствуют о значительном уменьшении объема матки и доминирующего миоматозного узла [15, 24]. Также в литературе описаны факторы риска

рецидива роста миоматозных узлов: индекс массы тела менее $22,5 \text{ кг/м}^2$, предшествующие обильные менструальные кровотечения; предшествующая терапия комбинированными гормональными контрацептивами и/или улипристала ацетатом, что также влияет на персонифицированный подход к лечению пациенток с миомой матки [25].

Заключение

При оценке репродуктивного здоровья женщин 40 лет и старше после ЭМА выявлено, что данная методика лечения симптомной миомы матки приводит к уменьшению длительности и обильности менструаций, однако увеличивает риск снижения овариального резерва. Таким образом, при выборе способа лечения миомы матки необходимо использовать персонифицированный подход, учитывая репродуктивные планы женщины.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.В. Соловьева – разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Л.А. Чегус – сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных, обработка, анализ и интерпретация данных, написание рукописи; Е.Ю. Алейникова – поиск публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание рукописи; С.И. Семенченко – поиск публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание рукописи; О.И. Меньших – поиск публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание рукописи; А.Э. Каспарова – поиск публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.V. Solovyeva – study design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; L.A. Chegus – collection of clinical data, review of publications on the topic of the article, statistical data processing, data processing, data analysis and interpretation, writing the manuscript; E.Yu. Aleynikova – search for publications on the topic of the article, data processing, analysis and interpretation, writing the manuscript; S.I. Semenchenko – search for publications on the topic of the article, data processing, analysis and interpretation, writing the manuscript; O.I. Menshikh – search for publications on the topic of the article, data processing, analysis and interpretation, writing the manuscript; A.E. Kasparova – search for publications on the topic of the article, data processing, analysis and interpretation, writing the manuscript.

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. 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

- Harris HR, Petrick JL, Rosenberg L. The epidemiology of uterine fibroids: Where do we go from here? *Fertil Steril*. 2022;117(4):841-2.
- Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):3-9.
- Marsh EE, Al-Hendy A, Kappus D, et al. Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(11):1359-67.
- Metwally M, Raybould G, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(1):CD003857.
- Childbearing for women born in different years, England and Wales – Office for National Statistics. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/conceptionandfertilityrates/bulletins/childbearingforwomenbornindifferentyearsenglandandwales/2020>. Accessed: 18.07.2023.
- Sirkeci F, Moss J, Belli AM, et al. Effects on heavy menstrual bleeding and pregnancy of uterine artery embolization (UAE) or myomectomy for women with uterine fibroids wishing to avoid hysterectomy: The FEMME randomized controlled trial. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;160(2):492-501.
- Cappelli A, Mosconi C, Cocozza MA, et al. Uterine Artery Embolization for the Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids of Different Sizes: A Single Center Experience. *J Pers Med*. 2023;13(6):906.
- Daniels J, Middleton LJ, Cheed V, et al. Uterine artery embolisation versus myomectomy for premenopausal women with uterine fibroids wishing to avoid hysterectomy: the FEMME RCT. *Health Technol Assess*. 2022;26(22):1-74.
- Brewster LM, Haan Y, van Montfrans GA. Cardiometabolic Risk and Cardiovascular Disease in Young Women With Uterine Fibroids. *Cureus*. 2022;14(10):e30740.
- Stewart EA, Nowak RA. Uterine Fibroids: Hiding in Plain Sight. *Physiology (Bethesda)*. 2022;37(1):16-27.
- Yuk JS, Kim JM. Uterine fibroids increase the risk of thyroid goiter and thyroid nodules. *Sci Rep*. 2022;12(1):6620.
- Ott J, Kurz C, Braun R, et al. Overt hypothyroidism is associated with the presence of uterine leiomyoma: a retrospective analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;177:19-22.
- Stewart EA, Borah BJ. Uterine Fibroids and Hypertension: Steps Toward Understanding the Link. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e1039-41.
- Fischer NM, Nieuwenhuis TO, Singh B, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Reduce Uterine Fibroid Incidence in Hypertensive Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e650-9.
- Sena-Martins M, Roteli-Martins CM, Tadini V, et al. Uterine artery embolization for the treatment of symptomatic myomas in Brazilian women. *Sao Paulo Med J*. 2003;121(5):185-90.
- Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(2):157-78.
- Stewart E, Cookson C, Gandolfo R, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol*. 2017;124(10):1501-12.
- Шукуров Б.М., Исаева Л.В. Сравнение эмболизирующих материалов при выполнении эндоваскулярной эмболизации маточных артерий в лечении миом матки. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2013;(35):91 [Shukurov BM, Isayeva LV. Sravneniie emboliziruyushchikh materialov pri vypolnenii endovaskuliarnoi embolizatsii matochnykh arterii v lechenii miom матки. *Mezhdunarodnyi zhurnal interventsionnoi kardioangiologii*. 2013;(35):91 (in Russian)].
- Gu Z, Jia P, Gao Z, et al. Uterine artery embolization combined with ultrasound-guided dilation and curettage for the treatment of cesarean scar pregnancy: Efficacy and 5-8-year follow-up study. *J Interv Med*. 2022;5(3):148-52.
- Goodwin SC, Wong GC. Uterine artery embolization for uterine fibroids: a radiologist's perspective. *Clin Obstet Gynecol*. 2001;44(2):412-24.
- Spies JB, Ascher SA, Roth AR, et al. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2001;98(1):29-34.
- Высоцкий М.М., Куранов И.И., Невзоров О.Б. Влияние различных методов хирургического лечения миомы матки на показатели овариального резерва. *Акушерство и гинекология*. 2020;5:132-8 [Vysotskii MM, Kuranov II, Nevzorov OB. Vliianiie razlichnykh metodov khirurgicheskogo lecheniia miomy матки na pokazateli ovarial'nogo rezerva. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;5:132-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.5.132-138
- Кокков Л.С., Дамиров М.М., Белозеров Г.Е., и др. Современные подходы к эндоваскулярному лечению лейомиомы матки. *Гинекология*. 2018;20(5):63-7 [Kokov LS, Damirov MM, Belozеров GE, Oleynikova ON. Modern approaches to endovascular treatment of uterine leiomyoma. *Gynecology*. 2018;20(5):63-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_2018.5.63-67
- Тимченко М.А., Оловяников Ю.С., Николаева М.Г. Методы лечения симптомной миомы матки через призму времени (обзор научной литературы). *Мать и дитя в Кузбассе*. 2023;1(92):20-9 [Timchenko MA, Olovyannikov YuS, Nikolaeva MG. Methods of treatment of symptomatic uterine fibroids through the prism of time (review of scientific literature). *Mat I ditia v Kuzbasse*. 2023;1(92):20-9 (in Russian)]. DOI:10.24412/2686-7338-2023-1-20-29
- Тимченко М.А., Кузнецова Т.А., Морозова Т.И., и др. Прогнозирование рецидива миомы матки после проведения селективной эмболизации маточных артерий. *Гинекология*. 2022;24(2):95-100 [Timchenko MA, Kuznetsova TA, Morozova TI, Nikolaeva MG. Predicting recurrence of uterine myoma after carrying out a selective uterine arteries embolization. *Gynecology*. 2022;24(2):95-100 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.2.201279

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.08.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

Оценка эффективности нового метода хирургической коррекции сочетанного пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста

О.А. Данилина^{✉1,2}, В.Г. Волков¹

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

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

Аннотация

Цель. Оценить эффективность коррекции сочетанного пролапса тазовых органов с помощью предложенной модификации лапароскопической промонтофиксации матки и стенок влагалища с использованием сетчатого трансплантата у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Проведено проспективное нерандомизированное исследование с участием 41 женщины репродуктивного возраста (до 49 лет) с симптоматическим сочетанным пролапсом тазовых органов II–IV степени. В основную группу (n=19) вошли женщины, прооперированные предложенным оригинальным способом (патент на изобретение №RU2795649C1 от 27.10.2022), контрольную группу (n=22) составили женщины, которым выполнена лапароскопическая промонтофиксация матки и стенок влагалища в классическом исполнении, дополненная пластикой влагалища собственными тканями. Оценивали продолжительность операции, интраоперационную кровопотерю, анатомический результат, влияние на симптоматику и сексуальную функцию по данным опросников Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI-20), Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12).

Результаты. Продолжительность операции и интраоперационная кровопотеря были статистически значимо ниже в основной группе ($p=0,043$ и $p<0,001$ соответственно). Анатомический успех достигнут в обеих группах и сохранился в течение всего периода наблюдений (без статистически значимых различий). Анализ результатов опросника PFDI-20 показал значимое улучшение в обеих группах без статистически значимых различий между ними. Анализ данных опросника PISQ-12 показал значительное улучшение качества сексуальной жизни в обеих группах, однако спустя год наблюдений у пациенток основной группы показатели имели статистически значимое преимущество ($p<0,05$).

Заключение. Хирургическая коррекция сочетанного пролапса тазовых органов предложенным способом продемонстрировала хороший анатомический результат, снижение интраоперационной кровопотери и продолжительности хирургического вмешательства, а также улучшение сексуальной функции у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, репродуктивный возраст, лапароскопическая промонтофиксация, сетчатые эндопротезы

Для цитирования: Данилина О.А., Волков В.Г. Оценка эффективности нового метода хирургической коррекции сочетанного пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста. Гинекология. 2024;26(1):83–88. DOI:10.26442/20795696.2024.1.202415

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Несмотря на значительный прогресс в раскрытии этиологии, ранней диагностики и лечения пролапса тазовых органов (ПТО), на современном этапе развития медицины и общества тенденции к снижению данной патологии не наблюдаются, и даже прогнозируется рост в связи с увеличением продолжительности жизни женщин [1]. Заболевание нередко манифестирует уже в репродуктивном возрасте, на долю женщин данной возрастной группы приходится до 1/3 всех случаев ПТО [2–4]. Наиболее распространенным является ПТО в переднем отделе тазового дна [5], однако стоит заметить, что ПТО является динамическим состоянием и у 2/3 женщин имеется комбинированный ПТО в различных отделах [6, 7].

Основным звеном патогенеза ПТО является повреждение поддерживающего аппарата органов малого таза, именно поэтому единственным надежным методом лечения является хирургический [8, 9]. Хирургическое лечение ПТО у женщин репродуктивного возраста – трудновыполнимая задача, поскольку оно должно сочетать в себе не только длительный анатомический успех, но и сохранение и/или

улучшение качества сексуальной функции [10]. В ряде исследований молодой возраст расценивается как фактор риска рецидива ПТО [11–13].

По данным кокрейновского обзора, промонтофиксация матки и стенок влагалища (ПФМиСВ) демонстрирует лучшие результаты по сравнению с методами вагинальной реконструкции ПТО (как с использованием сетчатых эндопротезов, так и без них) [14]. К сожалению, данный доступ не позволяет выполнить полноценную реконструкцию дефекта лобково-шеечной и ректовагинальной фасций, что может приводить к развитию рецидива в переднем или заднем отделах тазового дна и потребовать дополнительной хирургической коррекции [15, 16].

Цель исследования – оценка эффективности коррекции сочетанного ПТО с помощью предложенной модификации лапароскопической ПФМиСВ с использованием сетчатого трансплантата у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Настоящее проспективное нерандомизированное исследование проведено на базе хирургического отделения №2

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Данилина Ольга Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ, врач – акушер-гинеколог ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина" г. Тула». E-mail: Danilina85@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8653-2910

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

✉ Olga A. Danilina – Graduate Student, Tula State University, Tula Clinical Hospital «RZD-Medicine». E-mail: Danilina85@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8653-2910

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

Evaluation of the effectiveness of a new surgical correction method for combined pelvic organ prolapse in women of reproductive age: A prospective non-randomized study

Olga A. Danilina^{✉1,2}, Valeryi G. Volkov¹

¹Tula State University, Tula, Russia;

²Tula Clinical Hospital «RZD-Medicine», Tula, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of combined pelvic organ prolapse correction using the proposed modification of laparoscopic promontofixation of the uterus and vaginal walls using a mesh graft in women of reproductive age.

Materials and methods. A prospective non-randomized study included 41 women of reproductive age (up to 49 years) with grade II–IV symptomatic combined pelvic organ prolapse. The main group (n=19) included women who underwent surgery using the proposed original method (invention patent No. RU2795649C1 dated October 27, 2022), the control group (n=22) included women who underwent conventional laparoscopic promontofixation of the uterus and vaginal walls and vaginal plasty with local tissues. The duration of surgery, intraoperative blood loss, anatomical result, effect on symptoms and sexual function were assessed using the Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI-20), Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12).

Results. The duration of surgery and intraoperative blood loss were significantly lower in the main group ($p=0.043$ and $p<0.001$, respectively). Anatomical success was achieved in both groups and persisted throughout the follow-up period (without statistically significant differences). Analysis of the PFDI-20 questionnaire responses showed a significant improvement in both groups with no statistically significant differences. Analysis of the PISQ-12 questionnaire data showed a significant improvement in the quality of sexual life in both groups; however, after a year of follow-up, patients of the main group had a significantly better quality of sexual life ($p<0.05$).

Conclusion. The surgical correction of combined pelvic organ prolapse using the proposed method demonstrated a good anatomical result, a decrease in intraoperative blood loss and duration of surgery, as well as an improvement in sexual function in women of reproductive age.

Keywords: pelvic organ prolapse, reproductive age, laparoscopic promontofixation, mesh endoprosthesis

For citation: Danilina OA, Volkov VG. Evaluation of the effectiveness of a new surgical correction method for combined pelvic organ prolapse in women of reproductive age: A prospective non-randomized study. *Gynecology*. 2024;26(1):83–88. DOI:10.26442/20795696.2024.1.202415

ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина" г. Тула» в период с ноября 2019 по октябрь 2022 г. В исследование участвовала 41 женщина с симптоматическим ПТО. Все пациентки информированы о технике проводимого хирургического вмешательства, рисках и возможных осложнениях. Исследование одобрено комитетом по биоэтике Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ (протокол заседания №6 от 12.12.2018). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения: сочетанный симптоматический ПТО II–IV степени с вовлечением 2 и более отделов, репродуктивный возраст (18–49 лет), согласие на использование сетчатого эндопротеза, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: изолированный ПТО в одном из отделов тазового дна, злокачественные опухоли репродуктивной системы в анамнезе, гистерэктомия (тотальная или субтотальная) в анамнезе, отказ от послеоперационного динамического наблюдения.

Все пациентки разделены на 2 группы: основную группу составили женщины (n=19), которым коррекция ПТО выполнена по предложенной методике*, контрольную группу составили женщины (n=22), которым выполнена сочетанная коррекция ПТО – лапароскопическая ПФМиСВ в классическом исполнении [17], дополненная пластикой влагалища собственными тканями (передняя и/или задняя кольпорафия).

Обследование пациенток обеих групп проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России (2021 г.) и включало сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования. Изучены возраст, рост, вес, данные общего и гинекологического анамнеза. Проведен общий осмотр,

гинекологический, включающий осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное, трансректальное пальцевое исследования. Выполнена стандартная предоперационная лабораторная и инструментальная диагностика, цитологическое исследование микропрепарата шейки матки, ультразвуковое исследование органов малого таза. При наличии жалоб на дизурические расстройства дополнительно проведено ультразвуковое исследование мочевыводящих путей и почек, урофлоуметрия, консультация врача-уролога.

Оценка степени ПТО проводилась с использованием международной классификации POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification).

Влияние ПТО и хирургического лечения на качество жизни женщин оценивалось при помощи специализированных валидированных опросников: Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI-20), Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12), которые заполнялись до хирургического лечения, а также на контрольных осмотрах через 6 и 12 мес. Контрольные осмотры в послеоперационный период проводились через 2, 6 и 12 мес.

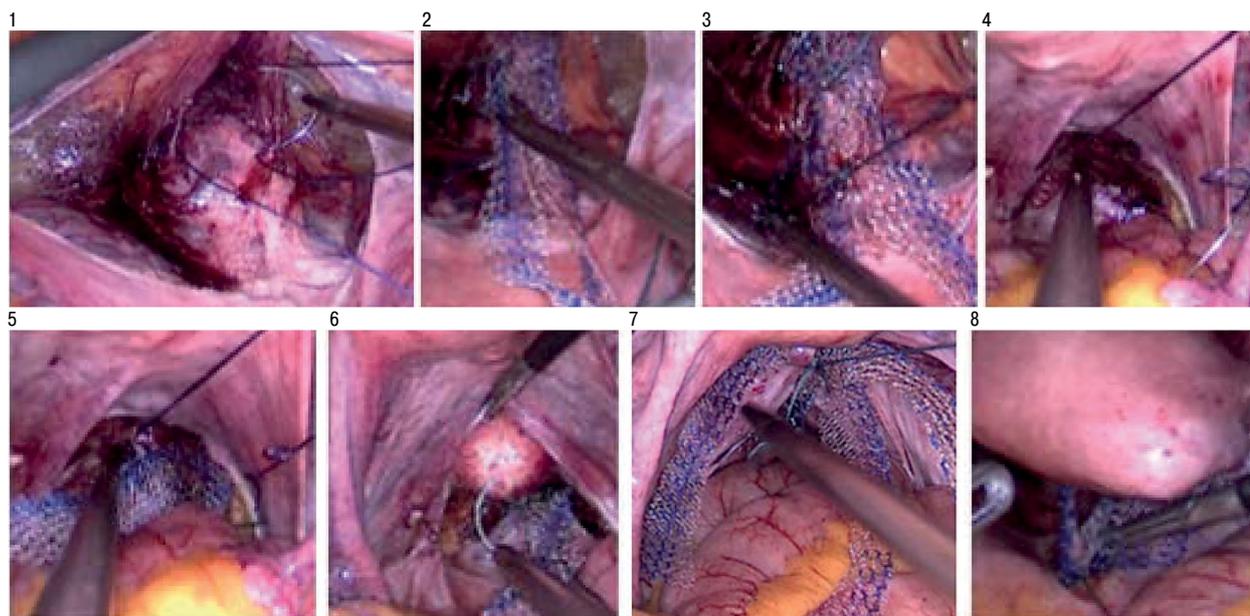
Техника операции

Под общим комбинированным эндотрахеальным наркозом пациентку помещают в положение для литотомии. В мочевой пузырь вводится катетер Foley 14-16 Fr. Устанавливается маточный манипулятор. На максимально пролабирующую точку передней стенки влагалища фиксируется зажим Микулича. Выполняется стандартная лапароскопия с установкой лапароскопа в параумбиликальной области и 3 дополнительных троакаров (2 в левой и правой подвздошных областях и 1 на середине расстояния между троакарком в

*Данилина О.А. Способ хирургической коррекции сочетанного пролапса тазовых органов. Патент РФ №RU2795649C1 от 27.10.2022.

Рис. 1. Интраоперационные снимки, демонстрирующие особенности техники операции: 1 – наложение кисетного шва на переднюю стенку влагалища; 2 – фиксация сетчатого эндопротеза к передней стенке влагалища в дистальной точке; 3 – фиксация сетчатого эндопротеза к передней стенке влагалища в проксимальной точке; 4 – сшивание мышц, поднимающих задний проход; 5 – фиксация сетчатого эндопротеза к задней стенке влагалища в дистальной точке; 6 – фиксация сетчатого эндопротеза к задней стенке влагалища в проксимальной точке; 7 – фиксация лент эндопротеза в области прикрепления крестцово-маточных связок; 8 – фиксация сетчатого эндопротеза к продольной связке позвоночника над мысом крестца.

Fig. 1. Intraoperative images demonstrating the features of the surgery technique: 1 – purse suturing of the anterior vaginal wall; 2 – fixing the mesh endoprosthesis to the anterior vaginal wall at the distal point; 3 – fixing the mesh endoprosthesis to the anterior vaginal wall at the proximal point; 4 – suturing the levator ani muscles; 5 – fixing the mesh endoprosthesis to the posterior vaginal wall at the distal point; 6 – fixing the mesh endoprosthesis to the posterior vaginal wall at the proximal point; 7 – fixing the tapes of the endoprosthesis in the attachment area of the sacrouterine ligaments; 8 – fixing the mesh endoprosthesis to the longitudinal ligament of the spine above the sacral promontory.



параумбиликальной и правой подвздошной областях). После осмотра брюшной полости пациентку переводят в положение Тренделенбурга. При помощи маточного манипулятора тело матки отводится вверх и кзади. Вскрывается брюшина пузырно-маточной складки, выполняется диссекция передней стенки влагалища до уровня, расположенного на 2–3 см дистальнее максимально пролабирующей точки, которая визуализируется путем тракции зажима Микулича. Накладывается 2 ряда кисетных швов на стенку влагалища с захватом пубовагинальной фасции и мышечного слоя без контакта со слизистой при помощи рассасывающейся биоинертной нити, устраняя избыточность тканей влагалища и формируя ее естественную излохотчатость. Выкраивается лоскут из проленовой сетки в виде ленты шириной 2 см и длиной 12 см, с одной стороны лоскут разрезается в продольном направлении до середины его длины. Лента фиксируется широким концом к точке, расположенной на 1–2 см дистальнее максимальной точки пролапса при помощи нерассасывающейся биоинертной нити. Вторым швом накладывается на 2–3 см ближе к области перешейка. При помощи коагулятора в бессосудистой зоне широкой связки матки с обеих сторон формируются «окна» для проведения лент эндопротеза на заднюю поверхность матки ближе к области перешейка. Визуализируется мыс крестца, вскрывается брюшина от мыса крестца ниже уровня бифуркации аорты по правой боковой стенке по направлению к области крепления крестцово-маточных связок к перешейку матки. При помощи маточного манипулятора тело матки отводится вверх и кпереди для визуализации дугласова пространства. Вскрывается брюшина дугласова про-

странства, диссекция параректальной клетчатки, выделение задней стенки влагалища до визуализации мышц, поднимающих задний проход с обеих сторон. При помощи биоинертной рассасывающейся нити накладывается узловый шов для сведения мышц, поднимающих задний проход над передней стенкой прямой кишки. Выкраивается второй лентообразный лоскут из проленовой сетки 1,5×12 см и фиксируется узловым швом рассасывающейся нитью к мышцам, поднимающим задний проход, в месте их сведения между собой. Вторым швом сетчатый эндопротез фиксируется к задней стенке влагалища в средней ее трети. Отдельным узловым швом все 3 ленты эндопротеза фиксируются в области прикрепления крестцово-маточных связок нерассасывающейся биоинертной нитью. Избыток лент для фиксации передней стенки влагалища отрезается. Оставшаяся лента эндопротеза фиксируется к продольной связке позвоночника над мысом крестца нерассасывающейся нитью без натяжения. Производится перитонизация эндопротеза париетальной брюшиной (рис. 1).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на соответствие 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, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение 2 групп

Таблица 1. Характеристики пациенток**Table 1. Characteristics of patients**

Показатель	Группа, абс.				p
	1 (n=19)		2 (n=22)		
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Возраст, лет	39,21±3,66	37,45–40,97	40,23±4,26	38,34–42,12	0,422
Индекс массы тела, M±SD	27,22±4,37	25,11–29,33	26,78±2,17	25,82–27,74	0,682
Соматическая патология в анамнезе, абс. (%)	9 (47,4)		13 (59,1)		0,453
Гинекологическая патология в анамнезе, абс. (%)	17 (89,5)		16 (72,7)		0,249
Количество родов, M±SD	2,21±0,79	1,83–2,59	2,23±0,69	1,92–2,53	0,942
PFDI-20, M±SD	97,16±32,79	81,35–112,96	95,88±32,97	81,26–110,50	0,902
PISQ-12, M±SD	19,26±7,96	15,43–23,10	18,95±9,88	14,57–23,34	0,914

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: p – уровень статистической значимости, M – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Таблица 2. Анатомические показатели до хирургического лечения**Table 2. Anatomical indicators before surgical treatment**

POP-Q	Группа, абс.				p
	1 (n=19)		2 (n=22)		
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Aa	2,37±0,96	1,91–2,83	2,23±1,15	1,72–2,74	0,675
Ap	1,00±1,11	0,47–1,53	0,86±1,39	0,25–1,48	0,733
Ba	1,63±1,89	0,72–2,54	1,95±2,15	1,00–2,91	0,615
Bp	-0,16±1,42	-0,84–0,53	0,82±2,44	-0,26–1,90	0,134
C	-0,74±2,05	-1,73–0,25	-1,45±3,43	-2,98–0,07	0,431

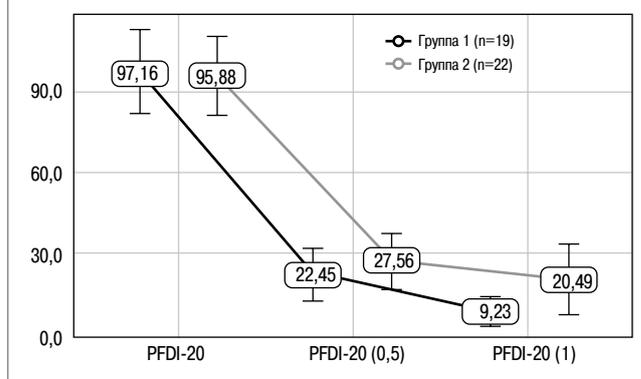
Таблица 3. Характеристики хирургического лечения**Table 3. Characteristics of surgical treatment**

Показатель	Группа, абс.				p
	1 (n=19)		2 (n=22)		
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Длительность операции, мин	130,58±19,80	121,04–140,12	145,00±24,54	134,12–155,88	0,043
Кровопотеря, мл	41,05±21,25	30,81–51,29	77,41±24,89	66,37–88,45	<0,001

Таблица 4. Анатомический результат хирургического лечения через 12 мес**Table 4. Anatomical result of surgical treatment after 12 months**

POP-Q	Группа, абс.				p
	1 (n=19)		2 (n=22)		
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Aa	-0,58±1,46	-1,29–0,13	-0,64±1,81	-1,44–0,17	0,913
Ba	-2,00±0,82	-2,39 – -1,61	-1,59±1,44	-2,23 – -0,95	0,279
Ap	-1,42±0,96	-1,88 – -0,96	-0,86±1,32	-1,45 – -0,28	0,136
Bp	-2,53±0,84	-2,93 – -2,12	-1,59±1,82	-2,40 – -0,79	0,046
C	-6,16±1,07	-6,67 – -5,64	-5,68±1,52	-6,36 – -5,01	0,261

по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения 3 и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

Рис. 2. Динамика показателей PFDI-20.**Fig. 2. Dynamics of PFDI-20 indicators.**

Результаты

Основные характеристики участниц исследования представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, по исследуемым параметрам статистически значимых различий между участницами обеих групп не выявлено. Среди участниц исследования сексуально активными были 36 (87,8%) пациенток. Половую жизнь отрицали 2 женщины из основной и 3 – из контрольной группы.

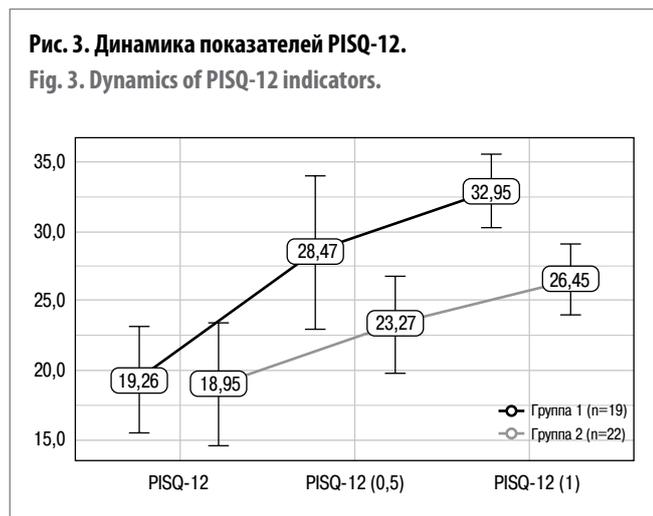
Анатомические исходные показатели (по POP-Q) также были схожи в обеих группах (табл. 2).

Исходя из полученных данных нами установлены статистически значимые преимущества хирургического лечения в основной группе (табл. 3). За время наблюдения в обеих группах не выявлено интра- и послеоперационных осложнений.

В течение всего периода наблюдения зафиксирован 1 случай рецидива ПТО среди пациенток контрольной группы (на 1-м плановом осмотре через 2 мес после операции), который был связан с несоблюдением рекомендаций по ограничению подъема тяжестей.

При анализе показателей POP-Q у подавляющего большинства пациенток обеих групп выявлено статистически значимое улучшение через 6 мес после операции с сохранением результата при контрольном осмотре через 12 мес. Статистически значимых различий между анатомическими результатами в обеих группах по большинству параметров не установлено (табл. 4).

Анализ результатов опросника PFDI-20 показал значимое улучшение в обеих группах без статистических различий между группами (рис. 2).



До хирургического лечения сексуально активными были 36 пациенток, через 6 мес после операции половую жизнь восстановили все пациентки. Сравнительный анализ данных опросника PISQ-12 показал значительное улучшение качества сексуальной жизни в обеих группах, однако спустя год наблюдений у пациенток основной группы показатели имели статистически значимое преимущество (рис. 3).

Обсуждение

В процессе хирургической коррекции ПТО апикулярная поддержка необходима не только в случае апикулярного пролапса, но и, по мнению ряда авторов, для улучшения результатов лечения пролапса в других отделах, в то время как ее отсутствие может повышать риск рецидива [8, 18–20]. Как описано ранее, в ходе классической ПФМиСВ не удается выполнить полноценную реконструкцию фасций тазового дна, поэтому у 5–28% пациенток в послеоперационный период диагностируется пролапс в переднем или заднем отделах [15]. Уменьшение частоты рецидивов в переднем отделе является трудной задачей, так как именно в нем наиболее часто возникает пролапс после ПФМиСВ [21]. Предложенный нами способ хирургической техники позволяет решить данные проблемы: коррекция лобково-шеечной фасции достигается путем наложения дополнительных кисетных швов.

Несмотря на применение самых современных технологий и разработку новых сетчатых эндопротезов, проблема экстрюзии остается нерешенной. Частота эрозий сетчатых эндопротезов после ПФМиСВ колеблется в интервале от 2 до 10% [20, 22, 23]. Мы предположили, что путем наложения 2 рядов кисетных швов устраняется избыток тканей, утолщается стенка влагалища под эндопротезом, при этом слизистая влагалища остается интактной, а сшивание мышц, поднимающих задний проход, над передней стенкой прямой кишки препятствует контакту с ней сетчатого эндопротеза. Все это, по нашему мнению, уменьшает вероятность развития mesh-ассоциированного осложнения (эрозия сетчатого имплантата). Стоит отметить, что в нашем проспективном исследовании не зафиксировано эрозий эндопротеза ни в одной из групп, однако непродолжительный период наблюдения и небольшой размер выборки не позволяют сделать какой-либо убедительный вывод.

Нарушение сексуальной функции, связанное с ПТО, – один из факторов, влияющих на принятие решения о необходимости лечения. Сохранение сексуальной активности и улучшение качества сексуальной функции являются

важными целями хирургического лечения, особенно для молодых женщин. Вместе с тем влияние хирургического вмешательства на сексуальную активность остается спорным: во многих исследованиях сообщается об улучшении, в то время как в других говорится об отсутствии разницы либо ухудшении сексуальной функции после операции [24]. В ходе нашего исследования продемонстрировано улучшение качества сексуальной жизни в обеих группах, но среди пациенток основной группы показатели имели статистически значимые преимущества.

Сильной стороной нашего исследования мы считаем сравнение двух видов хирургических вмешательств, выполненных одной командой хирургов, что сводит к минимуму различия в технике и квалификации специалистов. Однако в настоящем исследовании имелись и слабые стороны: это небольшой размер выборки пациенток, а также непродолжительный период наблюдения.

Заключение

Хирургическая коррекция сочетанного ПТО предложенным способом демонстрирует ряд преимуществ: хороший анатомический результат, снижение интраоперационной кровопотери и продолжительности хирургического вмешательства. Улучшение показателей сексуальной функции позволяет рекомендовать его для коррекции ПТО у молодых сексуально активных женщин.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. В.Г. Волков – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; О.А. Данилина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. V.G. Volkov – concept and design of the study, text editing; O.A. Danilina – concept and design of the study, data collection and processing, statistical processing of the data, text writing.

Источник финансирования. Работа выполнена согласно плану НИР ФГБОУ ВО ТулГУ, государственная регистрация №115102710029, шифр темы 49-16.

Funding source. The study was carried out in accordance with the research plan of the Tula State University, state registration No. 115102710029, topic code 49-16.

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биоэтике Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ (протокол заседания №6 от 12.12.2018). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Tula State University (protocol №6 dated 12.12.2018). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Urogynecologic Society; INTERIM UPDATE: This Practice Bulletin is updated as highlighted to reflect the US Food and Drug Administration order to stop the sale of transvaginal synthetic mesh products for the repair of pelvic organ prolapse. Pelvic Organ Prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019;25(6):397-408. DOI:10.1097/SPV.0000000000000794
2. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., и др. Перинеология. Эстетическая гинекология. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020 [Radzinskii VE, Orazov MR, Toktar LR, et al. Perineologia. Esteticheskaia ginekologiya. Pod red. VE Radzinskogo. Moscow: Redaktsiia zhurnala StatusPraesens, 2020 (in Russian)].
3. Селихова М.С., Ершов Г.В., Ершов А.Г. Проплап органов малого таза у женщин репродуктивного возраста. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2020;7-2(97):86-8 [Selikhova MS, Ershov GV, Ershov AG. Prolapse of pelvic organs in women of reproductive age. *International Research Journal.* 2020;7-2(97):86-8 (in Russian)]. DOI:10.23670/IRJ.2020.97.7.050
4. Доброхотова Ю.Э., Нагиева Т.С. Дисфункция тазового дна у женщин репродуктивного периода, синдром релаксированного влагалища – необходимость реабилитации в послеродовом периоде. *PMЖ. Мать и дитя.* 2017;25(15):1121-4 [Dobrokhotova YuE, Nagieva TS. Pelvic floor dysfunction in women of reproductive age, vaginal relaxation syndrome – necessity of rehabilitation in the postpartum period. *RMJ.* 2017;25(15):1121-4 (in Russian)].
5. Barber MD, Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapsed. *Int Urogynecol J.* 2013;24(11):1783-90.
6. Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int Braz J Urol.* 2020;46(1):5-14. DOI:10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581
7. Данилина О.А., Волков В.Г. Распространенность пролапса тазовых органов среди женщин репродуктивного возраста. *Вестник новых медицинских технологий.* 2022;29(1):29-33 [Danilina OA, Volkov VG. Prevalence of pelvic organ prolapse among women of reproductive age. *Journal of New Medical Technologies.* 2022;29(1):29-33 (in Russian)]. DOI:10.24412/1609-2163-2022-1-29-33
8. Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д., Шаповалова Е.А., и др. Женская тазовая медицина и реконструктивная хирургия. Под ред. Д.Д. Шкарупы, Н.Д. Кубина. М.: МЕДпресс-информ, 2022 [Shkarupa DD, Kubin ND, Shapovalova EA, et al. Zhenskaia tazovaia meditsina i rekonstruktivnaia khirurgiia. Pod red. D.D. Shkarupy, N.D. Kubina. Moscow: MEDpress-inform, 2022 (in Russian)].
9. Малых Н.Е., Волков В.Г. Опыт лапароскопической вентрофиксации в терапии больных с пролапсом гениталий. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2012;12(6):92-5 [Malykh NE, Volkov VG. Experience with laparoscopic ventrofixation in therapy for genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2012;12(6):92-5 (in Russian)].
10. Lallemand M, Clermont-Hama Y, Giraudet G, et al. Long-term outcomes after pelvic organ prolapse repair in young women. *J Clin Med.* 2022;11(20):6112. DOI:10.3390/jcm11206112
11. Hickman LC, Tran MC, Davidson ERW, et al. Pelvic organ prolapse recurrence in young women undergoing vaginal and abdominal colpopexy. *Int Urogynecol J.* 2019;31(12):2661-7. DOI:10.1007/s00192-019-04139-w
12. Löwenstein E, Møller LA, Laigaard J, Gimbel H. Reoperation for pelvic organ prolapse: A Danish cohort study with 15–20 years' follow-up. *Int Urogynecol J.* 2018;29(1):119-24. DOI:10.1007/s00192-017-3395-3
13. Schulten SFM, Claas-Quax MJ, Weemhoff M, et al. Risk factors for primary pelvic organ prolapse and prolapse recurrence: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(2):192-208. DOI:10.1016/j.ajog.2022.04.046
14. Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD004014. DOI:10.1002/14651858
15. Pacquée S, Nawapun K, Claerhout F, et al. Long-term assessment of a prospective cohort of patients undergoing laparoscopic sacrocolpopexy. *Obstet Gynecol.* 2019;134(2):323-32. DOI:10.1097/AOG.0000000000003380
16. Сейкина В.А., Жаркин Н.А., Бурова Н.А., Прохвятилов С.А. Модификация способа комбинированного хирургического лечения тяжелых форм выпадения женских половых органов. *Таврический медицинко-биологический вестник.* 2018;21(4):65-72 [Sejkina VA, Zharkin NA, Buriva NA, Prohvatilov SA. The modification of the method of combined surgical treatment of severe forms of pelvic organ prolapse. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik.* 2018;21(4):65-72 (in Russian)].
17. Wattiez A, Canis M, Mage G, et al. Promontofixation for the treatment of prolapse. *Urol Clin North Am.* 2001;28(1):151-7. DOI:10.1016/s0094-0143(01)80017-3
18. Li J, Sima Y, Hu C, et al. Transvaginal single-port versus multi-port laparoscopic sacrocolpopexy: A retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2022;22(1):82. DOI:10.1186/s12893-022-01535-w
19. Олейник Н.В., Братищева Н.Н., Кривчикова А.П. Роль апикальной поддержки в хирургическом лечении ректоцеле. *Современные проблемы науки и образования.* 2018;2. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27463>. Ссылка активна на 10.07.2023 [Oleynik NV, Bratisheva NN, Krivchikova AP. The role of apical support in rectocele surgical treatment. *Modern Problems of Science and Education. Surgery.* 2018;2. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27463>. Accessed: 10.07.2023 (in Russian)].
20. Geynisman-Tan J, Kenton K. Surgical updates in the treatment of pelvic organ prolapse. *Rambam Maimonides Med J.* 2017;8(2):e0017. DOI:10.5041/RMMJ.10294
21. Kim JH, Lee SR, Lee ES, et al. Robot-assisted laparoscopic surgery for pelvic organ prolapse among peri- and post-menopausal women. *J Menopausal Med.* 2020;26(3):154-8. DOI:10.6118/jmm.20014
22. Thomas TN, Davidson ERW, Lampert EJ, et al. Long-term pelvic organ prolapse recurrence and mesh exposure following sacrocolpopexy. *Int Urogynecol J.* 2020;31(9):1763-70. DOI:10.1007/s00192-020-04291-8
23. Токтар Л.Р., Арютин Д.Г., Волкова С.В., и др. Парадоксы перинеологии – реалии сегодняшнего дня. *Доктор.Ру.* 2019;7(162):46-51 [Toktar LR, Aryutin DG, Volkova SV, et al. Current paradoxes in perineology. *Doctor.Ru.* 2019;7(162):46-51 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-162-7-46-51
24. Fattouh B, de Taurac R, Letouzey V, Huberlant S. Pelvic organ prolapse and sexual function. *Nat Rev Urol.* 2020;17(7):373-90. DOI:10.1038/s41585-020-0334-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.07.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024

Полиморфные варианты гена *PPP1R21*, ассоциированного с уровнем белка, связывающего половые гормоны, и риск развития рака молочной железы различных стадий

К.Н. Пасенов, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносков✉

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

Аннотация

Цель. Оценить связь полиморфных вариантов генов, ассоциированных с уровнем белка, связывающего половые гормоны (sex hormone-binding globulin, SHBG) по данным полногеномных исследований (genome-wide association studies, GWAS), с риском развития рака молочной железы (РМЖ) I–II и III–IV стадий.

Материалы и методы. Провели сравнительный генетический анализ на выборках больных РМЖ – 254 пациентки с I–II стадиями и 91 с III–IV стадиями заболевания, и 1140 женщин контрольной группы. В работе рассмотрены 4 однонуклеотидные замены, связанные с уровнем циркулирующего SHBG по данным GWAS: g.107546375A>G *PRMT6* (rs17496332), g.27519736T>C *GCKR* (rs780093), g.48419260T>C *PPP1R21* (rs10454142), g.98364050T>A *BAIAP2L1* (rs3779195).

Результаты. Выявили различия в вовлеченности полиморфных вариантов генов-кандидатов SHBG в формирование РМЖ I–II и III–IV стадий. Полиморфный вариант rs10454142 T>C в гене *PPP1R21* ассоциирован с риском развития РМЖ I–II стадий: при наличии у женщины аллельного варианта С этого локуса риск развития заболевания начальных стадий увеличивался (T/T vs. T/C vs. C/C, отношение шансов 1,35, 95% доверительный интервал 1,05–1,75; $p=0,021$; $p_{\text{permutat}}=0,027$). При этом увеличение количества аллелей С в генотипе женщины приводило к повышению риска развития РМЖ I–II стадий на 17–18% на каждый аллель. Ассоциаций полиморфных вариантов генов-кандидатов SHBG с риском тяжелого течения заболевания (III–IV стадии болезни) не установлено. Однонуклеотидная замена rs10454142 T>C в гене *PPP1R21* и сильно сцепленные с ней однонуклеотидные полиморфные варианты (single nucleotide polymorphisms, SNP) являются функционально значимыми (находятся в регионах энхансеров и промоторов) в эпителиальных и миоэпителиальных клетках молочной железы, печени, влияют на уровень метилирования генома, связаны с уровнем экспрессии гена *GTF2A1L*.

Ключевые слова: рак молочной железы, SHBG, SNP, стадии заболевания, ассоциации

Для цитирования: Пасенов К.Н., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Полиморфные варианты гена *PPP1R21*, ассоциированного с уровнем белка, связывающего половые гормоны, и риск развития рака молочной железы различных стадий. Гинекология. 2024;26(1):89–94. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202644

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин является рак молочной железы – РМЖ [1]. Согласно материалам, представленным Международным агентством по изучению рака, в мире ежегодно регистрируется более чем 2 млн вновь выявленных случаев РМЖ [2]. С этим видом рака связан практически каждый 4-й случай (24,5%) онкозаболеваний у женщин [3]. В Российской Федерации заболеваемость РМЖ с впервые в жизни установленным диагнозом составляет 82,8 на 100 тыс. человек при сохраняющейся тенденции к росту за последние 10 лет – показатель прироста заболеваемости за 2008–2018 гг. равен 22,15% [4].

Семейные исследования РМЖ показали существенную роль наследственных факторов в формировании заболевания – на долю генетической компоненты приходится 31% [5]. Многочисленные полногеномные исследования РМЖ, показавшие связь с заболеванием свыше 180 полиморфных локусов генов-кандидатов, позволяют объяснить 18%

наследуемости заболевания [6]. С общеизвестными в настоящее время высокопенетрантными мутациями в генах *BRCA1/BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2* и других связано лишь 5% случаев РМЖ [7]. Таким образом, сохраняющаяся «неясность» по генетическим детерминантам более чем 40% наследственно-обусловленных случаев РМЖ диктует необходимость продолжения исследований в этой области.

Считается доказанным, что РМЖ – это гормонозависимое онкозаболевание, в патофизиологию которого вовлечены половые гормоны – эстрогены и тестостерон [8–10]. При этом высокий уровень эстрогенов и тестостерона имеет рискованное значение для РМЖ [8–10]. Согласно имеющимся литературным данным уровень биологически активных тестостерона и эстрогенов в значительной степени зависит от содержания SHBG (sex hormone-binding globulin), который связывает эти половые гормоны и таким образом определяет содержание их свободных форм (биологически активных) в организме женщины [11], что имеет важное значение для патофизиологии РМЖ [8–10]. Следует отме-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Чурносков Михаил Иванович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: churnosov@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-1254-6134

Пасенов Константин Николаевич – аспирант каф. медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: 944472@bsu.edu.ru; ORCID: 0009-0002-0689-4917

Пономаренко Ирина Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-5652-0166

✉ **Mikhail I. Churnosov** – D. Sci. (Med.), Prof., Belgorod State National Research University. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-1254-6134

Konstantin N. Pasenov – Graduate Student, Belgorod State National Research University. E-mail: 944472@bsu.edu.ru; ORCID: 0009-0002-0689-4917

Irina V. Ponomarenko – D. Sci. (Med.), Belgorod State National Research University. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-5652-0166

Polymorphic variants of the *PPP1R21* gene associated with the level of sex hormone-binding globulin and the risk of various stages of breast cancer

Konstantin N. Pasenov, Irina V. Ponomarenko, Mikhail I. Churnosov✉

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Abstract

Aim. To assess the relationship of polymorphic gene variants associated with the level of sex hormone-binding globulin (SHBG) according to genome-wide association studies (GWAS) with the risk of stage I–II and stage III–IV breast cancer.

Materials and methods. A comparative genetic analysis was carried out on samples of patients with breast cancer: 254 patients with stages I–II and 91 with stages III–IV, and 1140 females of the control group. The paper considers 4 single nucleotide substitutions associated with the level of circulating SHBG according to GWAS: g.107546375A>G *PRMT6* (rs17496332), g.27519736T>C *GCKR* (rs780093), g.48419260T>C *PPP1R21* (rs10454142), g.98364050T>A *BAIAP2L1* (rs3779195).

Results. Differences in the involvement of polymorphic variants of SHBG candidate genes in the development of stages I–II and III–IV breast cancer were revealed. The rs10454142 T>C polymorphic variant in the *PPP1R21* gene is associated with the risk of stage I–II breast cancer: women with an allelic variant of this locus have a higher risk of early-stage disease (T/T vs. T/C vs. C/C, odds ratio 1.35, 95% confidence interval 1.05–1.75; $p=0.021$; $p_{\text{permutat}}=0.027$). Also, an increase in the number of C alleles in the female genotype increased the risk of stage I–II breast cancer by 17–18% per allele. There were no associations of polymorphic variants of SHBG candidate genes with the risk of severe disease (stage III–IV). The single nucleotide substitution rs10454142 T>C in the *PPP1R21* gene and the single nucleotide polymorphisms strongly linked to it are functionally significant (located in the regions of enhancers and promoters) in the epithelial and myoepithelial cells of the mammary gland and liver, affect the level of genome methylation, and are associated with the level of *GTF2A1L* gene expression.

Keywords: breast cancer, sex hormone-binding globulin, single nucleotide polymorphism, stages of the disease, associations

For citation: Pasenov KN, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Polymorphic variants of the *PPP1R21* gene associated with the level of sex hormone-binding globulin and the risk of various stages of breast cancer. *Gynecology*. 2024;26(1):89–94. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202644

тить, что имеются данные о вовлеченности генетических детерминант SHBG в формирование РМЖ [12], однако при этом они достаточно противоречивы [10], а в Российской Федерации такие исследования не проводили, что определяет актуальность настоящей работы.

Цель исследования – оценить связь полиморфных вариантов генов, ассоциированных с уровнем SHBG по данным GWAS (genome-wide association studies), с риском развития РМЖ I–II и III–IV стадий.

Материалы и методы

Исследование выполнено на выборке из 345 больных РМЖ, из которых 254 пациентки с I–II стадиями и 91 с III–IV стадиями заболевания. Контрольная группа составила 1140 женщин. Выборка больных сформирована в ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер» в 2010–2016 гг. из женщин с карциномой молочной железы, которая впервые выявлена и подтверждена морфологически [13]. Контрольная группа включала женщин без клинических и анамнестических признаков РМЖ. При формировании групп исследования учитывали (критерии включения) национальность (русский этнос согласно самоидентификации), место рождения и проживания – Центрально-Черноземный регион России [14]. От всех женщин получено письменное согласие на участие в данном исследовании. Работа согласована с этическим комитетом НИУ БелГУ. Стадии заболевания определялись в соответствии с клиническими рекомендациями «Рак молочной железы» [15]. Среди обследуемых зарегистрированы следующие стадии заболевания: I (n=64), II (n=190), III (n=72), IV (n=19). При изучении ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism – SNP) с РМЖ пациентки объединены в 2 группы (с целью повышения мощности статистического анализа): I–II стадии (n=254), III–IV стадии (n=91). Средний возраст больных I–II (54,94±12,68 года) и III–IV (56,46±12,96 года) стадий заболевания не отличался от показателя контрольной группы (55,02±12,35 лет; $p_{\text{Манна-Уитни}}>0,05$).

В работе рассмотрены 4 однонуклеотидные замены, связанные с уровнем циркулирующего SHBG по данным GWAS [16]: g.107546375A>G *PRMT6* (rs17496332), g.27519736T>C *GCKR* (rs780093), g.48419260T>C *PPP1R21* (rs10454142), g.98364050T>A *BAIAP2L1* (rs3779195). Данные представлены согласно эталонному геному человека GRCh38. Для генотипирования полиморфных вариантов использовали ДНК больных и контроля, наборы реагентов, разработанные ООО «ТестГен» (Ульяновск, Россия) с применением ранее представленной методики [17].

Выполнена оценка наблюдаемого распределения генотипов исследуемых SNP в сравнении с ожидаемым при соблюдении равновесия Харди–Вайнберга. Для выявления ассоциаций SNP с РМЖ разных стадий использовали метод логистического регрессионного анализа. Параметры отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ) вычисляли в программе gPLINK согласно следующим генетическим моделям: аллельная, доминантная, рецессивная, аддитивная. При расчетах учитывалась ковариата – возраст женщины. С целью минимизации рисков получения ложноположительных результатов проводили пермутационное тестирование. После его проведения за статистически значимый уровень принимали значение p_{perm} не выше 0,05. Однонуклеотидная замена, продемонстрировавшая связь с РМЖ определенных стадий, и сильно сцепленные с ней 10 SNP анализировались с позиций их функциональной значимости [использовались базы данных HaploReg (дата обращения: 29.07.2023; <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>), QTLbase (дата обращения: 20.08.2023; <http://www.mulinlab.org/qtlbase/index.htm>) и GTExPortal (дата обращения: 10.08.2023; <https://gtexportal.org/home/>)].

Результаты и обсуждение

При анализе распределения генотипов по 4 изученным SNP (табл. 1) во всех рассмотренных группах женщин выявили соблюдение равновесия Харди–Вайнберга ($p>0,05$).

Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов-кандидатов SHBG у больных РМЖ I–II, III–IV стадий заболевания и в контроле**Table 1. Distribution of alleles and genotypes of polymorphic variants of SHBG candidate genes in patients with stage I–II and III–IV breast cancer and in controls**

SNP	Аллели, генотипы	РМЖ I–II стадий (n=254), абс. (%)	РМЖ III–IV стадий (n=91), абс. (%)	Контрольная группа (n=1140), абс. (%)
g.107546375A>G <i>PRMT6</i> (rs17496332)	A/A	105 (42)	44 (49)	432 (40)
	A/G	109 (44)	32 (35)	486 (46)
	G/G	35 (14)	14 (16)	152 (14)
	Минорный аллель G	36%	33%	37%
g.27519736T>C <i>GCKR</i> (rs780093)	C/C	87 (35)	31 (34)	392 (36)
	C/T	127 (51)	51 (57)	516 (47)
	T/T	36 (14)	8 (9)	184 (17)
	Минорный аллель T	40%	37%	41%
g.48419260T>C <i>PPP1R21</i> (rs10454142)	T/T	101 (41)	37 (42)	507 (47)
	T/C	120 (49)	44 (49)	462 (43)
	C/C	25 (10)	8 (9)	107 (10)
	Минорный аллель C	35%	34%	31%
g.98364050T>A <i>BAIAP2L1</i> (rs3779195)	T/T	158 (65)	61 (69)	741 (69)
	T/A	76 (32)	27 (30)	292 (27)
	A/A	8 (3)	1 (1)	44 (4)
	Минорный аллель T	19%	16%	18%

Установлены ассоциации полиморфного варианта rs10454142 T>C в гене *PPP1R21* с риском развития РМЖ I–II стадий: при наличии у женщины аллельного варианта C этого локуса риск развития заболевания начальных стадий повышался (T/T vs. T/C vs. C/C, ОШ 1,35, 95% ДИ 1,05–1,75; $p=0,021$; $p_{\text{permutat}}=0,027$); табл. 2. При этом увеличение количества аллелей C в генотипе женщины приводит к повышению риска развития РМЖ I–II стадий на 17–18% на каждый аллель. Следует отметить, что мы не выявили статистически подтвержденных ассоциаций рассмотренных нами 4 локусов генов-кандидатов SHBG с риском тяжелого течения заболевания (III–IV стадии болезни).

Проведенный *in silico* анализ (на основе базы данных HaploReg) показал выраженное эпигенетическое значение полиморфного варианта rs10454142 T>C в гене *PPP1R21* и ряда сильно сцепленных с ними локусов в клеточных линиях молочной железы – Breast variant Human Mammary Epithelial Cells (vHMEC) и Breast Myoepithelial Primary Cells. Так, однонуклеотидная замена rs10454142 T>C в гене *PPP1R21* и 4 сильно сцепленных с ней SNP (rs78597273, rs11689645, rs201414717, rs10454143) располагались в регионе энхансеров в эпителиальных клетках молочной железы (vHMEC). Полиморфный вариант rs78597273 находился в регионе энхансеров в миоэпителиальных клетках молочной железы, а еще один сцепленный полиморфный вариант rs4638844 локализовался в участке активного промотора в миоэпителиальных клетках молочной железы.

Примечательными являются выявленные факты выраженной функциональной активности полиморфного варианта rs10454142 T>C в гене *PPP1R21* (позиция 48419260) и двух рядом расположенных (в соседних позициях нуклеотидов – 48419259 и 48419261) и сильно сцепленных с ним SNP при показателе силы сцепления $r^2=1,00$ и неравновесии по сцеплению $LD=1,00$ – rs201414717 и rs10454143 в клетках печени – органе, в котором синтезируется SHBG [10, 11]. Данные однонуклеотидные замены располагались в регионах гистоновых белков, маркирующих энхансеры

(H3K4me1), промоторы (H3K4me3), активные энхансеры (H3K27ac) и активные промоторы (H3K9ac).

Далее провели анализ связи полиморфного варианта rs10454142 T>C в гене *PPP1R21* и 10 локусов, находящихся с ним в неравновесии по сцеплению, с уровнем метилирования генома (mQTL, на основе базы данных QTLbase, дата обращения: 20.08.2023). Установлены значимые множественные mQTL эффекты как полиморфного варианта rs10454142 T>C в гене *PPP1R21*, так и всех 10 сильно сцепленных с ним локусов в крови, иммунокомпетентных клетках (моноциты CD14+, нативные T-клетки CD4+), печени (карцинома), коре головного мозга. Следует отметить, что, во-первых, однонуклеотидная замена rs10454142 T>C в гене *PPP1R21* и ряд сцепленных с ним локусов проявляют свои функциональные эффекты в печени – органе, в котором происходит образование изучаемого в работе SHBG [10, 11]. Во-вторых, в большинстве случаев эффекты полиморфных вариантов связаны с гиперметилированием, что может приводить к снижению экспрессии генов. Интересно, что генетический вариант C rs10454142 в гене *PPP1R21* связан с низкой транскрипцией гена *GTF2A1L* в печени (NES=-0,47; $p=0,0000012$), на экспрессию этого гена в печени влияют и 8 сильно сцепленных с ним SNP (материалы базы GTExPortal).

Результаты полногеномного исследования 7046 индивидуумов, выполненного A. Coviello и соавт. в 2012 г., свидетельствуют об ассоциации полиморфного варианта rs10454142 T>C в гене *PPP1R21* (2p16.3) с уровнем циркулирующего SHBG в организме ($p=1 \times 10^{-7}$), причем референсный аллель T связан с более высоким содержанием данного белка – $\beta=0,026$ [16]. Материалы нескольких GWAS указывают на ассоциации ряда локусов, сильно сцепленных с однонуклеотидной заменой rs10454142 T>C в гене *PPP1R21*, с уровнем различных ферментов печени: аланинаминотрансфераза – rs10208627, $p=3 \times 10^{-9}$ [18], $r^2=0,56$, $D'=1,00$; щелочная фосфатаза – rs6749773, $p=1 \times 10^{-13}$ [18], $p=4 \times 10^{-9}$ [19], $p=1 \times 10^{-15}$ [20], $r^2=0,53$, показатель силы сцепления $D'=1,00$; γ -глута-

Таблица 2. Ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов SHBG с РМЖ I–II и III–IV стадий
Table 2. Associations of polymorphic variants of SHBG candidate genes with stages I–II and III–IV breast cancer

SNP	Генетические модели	РМЖ I–II стадий (n=254)	РМЖ III–IV стадий (n=91)
g.107546375A>G <i>PRMT6</i> (rs17496332)	G vs. A (1)	ОШ 0,96, 95% ДИ 0,78–1,18; $p=0,685$	ОШ 0,85, 95% ДИ 0,62–1,18; $p=0,338$
	A/A vs. A/G vs. G/G (2)	ОШ 1,03, 95% ДИ 0,81–1,31; $p=0,824$	ОШ 0,90, 95% ДИ 0,63–1,27; $p=0,537$
	A/A vs. A/G+G/G (3)	ОШ 0,94, 95% ДИ 0,68–1,32; $p=0,739$	ОШ 0,68, 95% ДИ 0,42–1,09; $p=0,122$
	A/A+A/G vs. G/G (4)	ОШ 1,25, 95% ДИ 0,78–1,99; $p=0,356$	ОШ 1,44, 95% ДИ 0,75–2,75; $p=0,276$
g.27519736T>C <i>GCKR</i> (rs780093)	T vs. C (1)	ОШ 0,97, 95% ДИ 0,80–1,19; $p=0,781$	ОШ 0,87, 95% ДИ 0,64–1,19; $p=0,392$
	C/C vs. C/T vs. T/T (2)	ОШ 0,96, 95% ДИ 0,75–1,22; $p=0,714$	ОШ 0,82, 95% ДИ 0,57–1,17; $p=0,277$
	C/C vs. C/T+T/T (3)	ОШ 0,95, 95% ДИ 0,67–1,35; $p=0,785$	ОШ 0,94, 95% ДИ 0,57–1,54; $p=0,799$
	C/C+T/T vs. T/T (4)	ОШ 0,93, 95% ДИ 0,59–1,45; $p=0,738$	ОШ 0,51, 95% ДИ 0,23–1,12; $p=0,091$
g.48419260T>C <i>PPP1R21</i> (rs10454142)	C vs. T (1)	ОШ 1,15, 95% ДИ 0,94–1,42; $p=0,178$	ОШ 1,11, 95% ДИ 0,80–1,54; $p=0,527$
	T/T vs. T/C vs. C/C (2)	ОШ 1,35, 95% ДИ 1,05–1,75; $p=0,021$	ОШ 1,02, 95% ДИ 0,83–1,74; $p=0,338$
	T/T vs. T/C+C/C (3)	ОШ 1,38, 95% ДИ 0,99–1,94; $p=0,061$	ОШ 1,23, 95% ДИ 0,76–1,98; $p=0,407$
	T/T+T/C vs. C/C (4)	ОШ 1,68, 95% ДИ 0,98–2,87; $p=0,058$	ОШ 1,34, 95% ДИ 0,59–3,02; $p=0,484$
g.98364050T>A <i>BAIAP2L1</i> (rs3779195)	A vs. T (1)	ОШ 1,10, 95% ДИ 0,85–1,41; $p=0,478$	ОШ 0,91, 95% ДИ 0,60–1,37; $p=0,649$
	T/T vs. T/A vs. A/A (2)	ОШ 1,13, 95% ДИ 0,84–1,52; $p=0,428$	ОШ 0,89, 95% ДИ 0,56–1,40; $p=0,612$
	T/T vs. T/A+A/A (3)	ОШ 1,20, 95% ДИ 0,84–1,72; $p=0,305$	ОШ 0,94, 95% ДИ 0,56–1,57; $p=0,813$
	T/T+T/A vs. A/A (4)	ОШ 0,90, 95% ДИ 0,36–2,23; $p=0,819$	ОШ 0,37, 95% ДИ 0,05–2,95; $p=0,351$

Примечание. p – уровень статистической значимости (жирным выделены достоверные различия). Анализировали 4 генетические модели: аллельную (1), аддитивную (2), доминантную (3), рецессивную (4).

милтранспептидаза – rs13429377, $p=3 \times 10^{-22}$ [18], $r^2=0,59$, $D'=1,00$. Следует отметить, что печень является местом синтеза SHBG [11], и при этом, как показали наши *in silico* данные, полиморфный вариант rs10454142 T>C в гене *PPP1R21* и сильно сцепленные с ним локусы являются функционально активными в клетках печени – они локализованы в регионах гистоновых белков, маркирующих энхансеры / промоторы / активные энхансеры / активные промоторы, ассоциированы с уровнем экспрессии гена *GTF2A1L*, связаны с величиной метилирования ряда участков генома при карциноме печени.

Важно подчеркнуть, что аллель С rs10454142 гена *PPP1R21*, ассоциированный согласно нашим данным с повышенным риском развития РМЖ, связан согласно данным GWAS [16] и с низкой концентрацией циркулирующего SHBG в организме. С использованием метода менделевской рандомизации показана связь ряда полиморфных вариантов, ассоциированных по данным GWAS с уровнем SHBG [16], с риском РМЖ у постменопаузальных женщин, причем повышение концентрации циркулирующего SHBG (на каждые 25 нмоль/л) приводило к снижению риска РМЖ как в целом (ОШ 0,94; $p=0,006$), так и ER (estrogen receptors, рецепторы эстрогенов) позитивного РМЖ (ОШ 0,92; $p=0,003$), но вместе с этим риск развития ER-негативного РМЖ, наоборот, возрастал – ОШ 1,09; $p=0,047$ [12]. Аналогичные данные, снижение риска ER-позитивного РМЖ и повышение риска ER-негативного РМЖ при повышении уровня SHBG, получены и в работе F. Chen и соавт., выполненной на основе менделевской рандомизации данных Breast Cancer Association Consortium [9].

SHBG благодаря наличию стероид-взаимодействующих сайтов связывает и транспортирует тестостерон, эстрадиол и другие половые гормоны в плазме, влияя таким образом на их биодоступность [21]. Между концентрацией циркулирующего SHBG и уровнем биодоступных (активных) тестостерона и эстрогенов в организме женщины имеются обратные корреляции [11, 21]. При этом концентрация свободного тестостерона очень сильно зависит от концентрации SHBG в плазме, поскольку только 1–2% тестостерона

в циркулирующей крови являются свободными (несвязанными) и поэтому активными, тогда как 65% тестостерона связаны с SHBG, а остальное его количество (>30%) связано с альбумином. Для эстрадиола имеются следующие данные: 38% связаны с SHBG, 60% с альбумином и только 2% являются биодоступными [11, 22]. Таким образом, женщины с низким уровнем SHBG будут иметь повышенный уровень свободного тестостерона и эстрогенов, и наоборот, высокое содержание циркулирующего SHBG будет обуславливать низкие концентрации биодоступных тестостерона и эстрогенов в организме. В многочисленных ранее проведенных работах показано, что высокий уровень биодоступных эстрогенов и тестостерона имеет рисковое значение для РМЖ, и, соответственно, низкие их концентрации будут снижать риск возникновения заболевания [8–10].

Итак, наши результаты о рисковом роли при формировании РМЖ I–II стадий аллеля С rs10454142 гена *PPP1R21*, связанного по данным GWAS с низким уровнем SHBG в организме, полностью согласуются с вышеприведенными данными, согласно которым полиморфные варианты, связанные по данным GWAS с повышенным уровнем SHBG в организме, коррелируют с низким риском РМЖ как в целом, так и ER-позитивного варианта опухоли. Наблюдаемые при этом низкие концентрации биодоступных половых гормонов оказывают протективное влияние на возникновение данной онкопатологии. Следует подчеркнуть, что в исследуемой выборке больных большинство пациенток имели ER-позитивный РМЖ (66%) и постменопаузальный статус (68,16%).

Используя подход *in silico*, мы установили, что полиморфный вариант rs10454142 T>C в гене *PPP1R21* и 8 сильно сцепленных с ним SNP влияют на экспрессию гена *GTF2A1L* в печени. Ген *GTF2A1L* кодирует одну из субъединиц (подобная субъединица 1) общего фактора транскрипции ПА, имеющего «ключевое» значение в регуляции генной экспрессии, – данная субъединица является специфичной для половых клеток [23]. Этот фактор транскрипции участвует во взаимодействии промотор-связывающего белка и ТАТА-участка ДНК, что обеспечивает

необходимую для начала транскрипции сборку и стабильность комплекса РНК–полимераза–промотор на стадии преинициации транскрипции [24]. Ген *GTF2A1L* является значимым в формировании опухолей, имеются материалы о связи его экспрессии с такими онкологическими заболеваниями, как ангиосаркома молочной железы [25] и карцинома эндометрия [26].

Результаты ранее проведенных исследований по этой теме неоднозначны и нередко противоречивы. Разнонаправленные ассоциации функционально «активной» одонуклеотидной замены rs6259 (Asp327Asn) гена *SHBG* с РМЖ у постменопаузальных женщин Японии (протективное значение GG генотипа) и Бразилии (протективное значение аллеля А) продемонстрированы в исследовании М. Iwasaki и соавт. [27]. По данным метаанализа, проведенного J. Zhou и соавт. на материале 10 исследований, включавших 10 454 больных и 13 111 человек контроля, функционально значимый полиморфный вариант rs6259 (Asp327Asn) гена *SHBG* не связан с риском РМЖ в целом в изучаемой выборке, но имел протективное значение при развитии заболевания у азиатских женщин в постменопаузе [28]. «Защитный» эффект полиморфного варианта rs6259 в азиатской популяции показан и в работе В. Zhang и соавт. на основе анализа выборки из 1144 больных и 1256 человек контроля в популяции Шанхая [29]. Причем наиболее выраженные ассоциации этого SNP с РМЖ зарегистрированы у худощавых женщин (индекс массы тела <23) в постменопаузе [29].

Заключение

В результате исследования установлены особенности ассоциаций полиморфных вариантов генов-кандидатов *SHBG* с РМЖ I–II и III–IV стадий. Полиморфный вариант rs10454142 T>C в гене *PPP1R21* ассоциирован с риском развития РМЖ I–II стадий, причем увеличение количества аллелей С rs10454142 в генотипе женщин привело к повышению риска развития РМЖ I–II стадий на 17–18% на каждый аллель. Ассоциаций полиморфных вариантов генов-кандидатов *SHBG* с риском тяжелого течения заболевания (III–IV стадии болезни) не установлено. В основе выявленных ассоциаций могут лежать значимые функциональные эффекты полиморфного варианта rs10454142 T>C в гене *PPP1R21* и сильно сцепленных с ним SNP, которые находятся в регионах энхансеров и промоторов в эпителиальных и миоэпителиальных клетках молочной железы, печени, влияют на уровень метилирования генома, связаны с уровнем экспрессии гена *GTF2A1L*.

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 НИУ БелГУ (№4 от 11.04.2012). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Belgorod State National Research University (protocol № 4 dated 11.04.2012). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, et al; National Comprehensive Cancer Network Breast Cancer Panel. Breast cancer version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(4):542–90. DOI:10.6004/jnccn.2014.0058
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149:778–89. DOI:10.1002/ijc.33588
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49. DOI:10.3322/caac.21660
4. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. 2019 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow. 2019 (in Russian)].
5. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, et al; Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) Collaboration. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*. 2016;315(1):68–76. DOI:10.1001/jama.2015.17703
6. Michailidou K, Lindström S, Dennis J, et al; Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature*. 2017;551(7678):92–4. DOI:10.1038/nature24284
7. Lilyquist J, Ruddy KJ, Vachon CM, Couch FJ. Common Genetic Variation and Breast Cancer Risk—Past, Present, and Future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(4):380–94. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-17-1144
8. Tin Tin S, Reeves GK, Key TJ. Endogenous hormones and risk of invasive breast cancer in pre- and post-menopausal women: findings from the UK Biobank. *Br J Cancer*. 2021;125(1):126–34. DOI:10.1038/s41416-021-01392-z
9. Chen F, Wen W, Long J, et al. Mendelian randomization analyses of 23 known and suspected risk factors and biomarkers for breast cancer overall and by molecular subtypes. *Int J Cancer*. 2022;151(3):372–80. DOI:10.1002/ijc.34026
10. Fortunati N, Catalano MG, Boccuzzi G, Frairia R. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG), estradiol and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(1):86–92. DOI:10.1016/j.mce.2009.09.012
11. Qu X, Donnelly R. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) as an Early Biomarker and Therapeutic Target in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8191. DOI:10.3390/ijms21218191
12. Dimou NL, Papadimitriou N, Gill D, et al. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2019;48(3):807–16. DOI:10.1093/ije/dyz107
13. Павлова Н.В., Орлова В.С., Батлуцкая И.В., и др. Роль высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2* в характере ассоциаций

- ций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с раком молочной железы. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022;8(2):180-97 [Pavlova NV, Orlova VS, Batlutskaya IV, et al. The role of highly penetrant mutations in BRCA1 and CHEK2 genes in the pattern of associations of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with breast cancer. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(2):180-97 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4
14. Головченко И.О. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(1):5-21 [Golovchenko IO. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):5-21 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1
15. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf>. Ссылка активна на 10.06.2022 [Rak molochnoi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii. 2021. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf>. Accessed: 10.06.2022 (in Russian)].
16. Coviello AD, Haring R, Wellons M, et al. A genome-wide association meta-analysis of circulating sex hormone-binding globulin reveals multiple Loci implicated in sex steroid hormone regulation. *PLoS Genet*. 2012;8(7):e1002805. DOI:10.1371/journal.pgen.1002805
17. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:66-72 [Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;4:66-72 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.4.66-72
18. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet*. 2021;53(10):1415-24. DOI:10.1038/s41588-021-00931-x
19. Chen VL, Du X, Chen Y, et al. Genome-wide association study of serum liver enzymes implicates diverse metabolic and liver pathology. *Nat Commun*. 2021;12(1):816. DOI:10.1038/s41467-020-20870-1 [Published correction appears in: *Nat Commun*. 2023;14(1):3356].
20. Pazoki R, Vujkovic M, Elliott J, et al; Lifelines Cohort Study; VA Million Veteran Program. Genetic analysis in European ancestry individuals identifies 517 loci associated with liver enzymes. *Nat Commun*. 2021;12(1):2579. DOI:10.1038/s41467-021-22338-2
21. Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol*. 2016;230(1):R13-25. DOI:10.1530/JOE-16-0070
22. Balogh A, Karpati E, Schneider AE, et al. Sex hormone-binding globulin provides a novel entry pathway for estradiol and influences subsequent signaling in lymphocytes via membrane receptor. *Sci Rep*. 2019;9(1):4. DOI:10.1038/s41598-018-36882-3
23. Gene Cards. The human gene database. Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GTF2A1L>. Accessed: 01.10.2023.
24. Wang J, Zhao S, He W, et al. A transcription factor IIA-binding site differentially regulates RNA polymerase II-mediated transcription in a promoter context-dependent manner. *J Biol Chem*. 2017;292(28):11873-85. DOI:10.1074/jbc.M116.770412
25. Wei Y, Yang X, Gao L, et al. Differences in potential key genes and pathways between primary and radiation-associated angiosarcoma of the breast. *Transl Oncol*. 2022;19:101385. DOI:10.1016/j.tranon.2022.101385
26. Mello AC, Freitas M, Coutinho L, et al. Machine Learning Supports Long Noncoding RNAs as Expression Markers for Endometrial Carcinoma. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3968279. DOI:10.1155/2020/3968279
27. Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, et al. Dietary isoflavone intake, polymorphisms in the CYP17, CYP19, 17beta-HSD1, and SHBG genes, and risk of breast cancer in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *Nutr Cancer*. 2010;62(4):466-75. DOI:10.1080/01635580903441279
28. Zhou JY, Shi R, Yu HL, et al. Association between SHBG Asp327Asn (rs6259) polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis of 10,454 cases and 13,111 controls. *Mol Biol Rep*. 2012;39(8):8307-14. DOI:10.1007/s11033-012-1680-2
29. Zhang B, Beeghly-Fadiel A, Lu W, et al. Evaluation of functional genetic variants for breast cancer risk: results from the Shanghai breast cancer study. *Am J Epidemiol*. 2011;173(10):1159-70. DOI:10.1093/aje/kwr004

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024

Приверженность эндокринотерапии тамоксифеном и удовлетворенность наблюдением женщин по поводу рака молочной железы у врача-гинеколога

Е.О. Голубенко^{✉1}, М.И. Савельева², В.В. Коренная¹

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

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Аннотация

Введение. Побочные эффекты эндокринотерапии тамоксифеном (ТАМ) снижают качество жизни больных раком молочной железы (РМЖ) и неблагоприятно влияют на соблюдение режима лечения. На фоне терапии ТАМ возрастает риск развития гиперплазии эндометрия (ГЭ) и других нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В настоящее время не разработаны и не утверждены алгоритмы наблюдения акушером-гинекологом пациенток, получающих ТАМ. Расходятся и мнения экспертов относительно диагностики и тактики их ведения при выявлении ГЭ на фоне приема ТАМ. В статье представлены результаты заключительного этапа опросного исследования, проведенного в 2017–2022 гг., целями которого являлись оценка приверженности эндокринотерапии и удовлетворенности наблюдением у врача-гинеколога женщин с РМЖ через 5 лет наблюдения, установление их взаимосвязи с выявленными ранее ассоциированными полиморфизмами генов *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C9* и *ABCB1*.

Материалы и методы. Из 120 пациенток с РМЖ, ранее прошедших первый фармакогенетический этап исследования, 54 опрошены с помощью специально разработанной анкеты. Из-за малочисленности выборки использовали дельта проценты ($\Delta\%$) в каждой группе сравнения с порогом различий в 5%. Для оценки ассоциаций с изучаемыми генетическими полиморфизмами (ГП) применяли ранее полученные достоверные ассоциации НЛР с фармакогенетикой у приведенной категории пациенток.

Результаты. Распространенность всех НЛР, за исключением ГЭ, была выше в группе пациенток, отменивших ТАМ. За 5 лет наблюдения регулярно наблюдались у акушера-гинеколога 57,4% пациенток, реже 1 раза в год – 42,59%. Из всех опрошенных женщин удовлетворены регулярностью и качеством диспансерного наблюдения у врача-онколога 53,7%, у акушера-гинеколога – 33,33%. Все изучаемые НЛР, а именно ГЭ, приливы, астения, боли в костях и диспепсия, ассоциированные с различными ГП, преобладали в группе пациенток, прекративших прием ТАМ из-за непереносимости препарата ($\Delta\%$: 25,72, 6,97, 4,81, 6,97 и 24,52 соответственно), по сравнению с группой, в которой прием ТАМ продолжали.

Заключение. Полученные результаты подтверждают роль изучаемых ГП в развитии НЛР при приеме ТАМ, но только системных (приливы, астения, боли в костях и диспепсия). В отношении ГЭ достоверных различий не получено, что требует проведения более масштабных исследований.

Ключевые слова: рак молочной железы, тамоксифен, приверженность, фармакогенетика, цитохромы, полиморфизм

Для цитирования: Голубенко Е.О., Савельева М.И., Коренная В.В. Приверженность эндокринотерапии тамоксифеном и удовлетворенность наблюдением женщин по поводу рака молочной железы у врача-гинеколога. Гинекология. 2024;26(1):95–101. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202432

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрило два препарата для профилактики рака молочной железы (РМЖ) у женщин из группы высокого риска: тамоксифен (ТАМ) и ралоксифен, которые уменьшают риск развития рака на 38% за 10 лет [1].

Несмотря на доказанные преимущества, использование ТАМ часто ограничено вследствие возникновения побочных эффектов эндокринотерапии (ЭТ), которые снижают качество жизни больных РМЖ и неблагоприятно влияют на соблюдение режима лечения [2]. Наиболее распространенными нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) при приеме ТАМ являются приливы, гинекологические симптомы (сухость влагалища, выделения), депрессия, забывчивость, изменение сна, увеличение массы тела и сни-

жение либидо [3, 4]. На фоне адьювантной терапии РМЖ ТАМ – селективным модулятором эстрогеновых рецепторов (ЭР) – возрастает риск развития гиперплазии эндометрия (ГЭ), поскольку ТАМ действует как антагонист ЭР на ткань МЖ и как агонист на эндометрий [5].

В связи с тем что отсутствуют точные данные о морфодинамике развития рака эндометрия (РЭ), изменения, которые предшествуют ему, усложняют его раннюю диагностику и рациональную терапию. По мнению большинства исследователей, фоновым состоянием эндометрия чаще всего является гиперпластический эндометрий, в котором в условиях длительной гиперэстрогении могут возникать диспластические изменения. Существует мнение о том, что дисплазия эндометрия развивается в результате длительной гормонотерапии [6, 7]. В настоящее время особенно акту-

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Голубенко Екатерина Олеговна** – врач – акушер-гинеколог, соискатель ученой степени каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: kate.golubenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6968-862X

Савельева Марина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Института непрерывного профессионального образования ФГБОУ ВО ЯГМУ. E-mail: marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2373-2250; SPIN-код: 2434-6458

Коренная Вера Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: drkorennyaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1104-4415

✉**Ekaterina O. Golubenco** – obstetrician-gynecologist, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: kate.golubenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6968-862X

Marina I. Savelyeva – D. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University. E-mail: marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2373-2250; SPIN code: 2434-6458

Vera V. Korennaya – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: drkorennyaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1104-4415

Adherence to endocrine therapy with tamoxifen and satisfaction with follow-up of women with breast cancer by a gynecologist: A survey study

Ekaterina O. Golubenco^{✉1}, Marina I. Savelyeva², Vera V. Korennaya¹

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

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract

Background. Side effects of endocrine therapy with tamoxifen (TAM) reduce the quality of life of patients with breast cancer (BC) and adversely affect treatment compliance. Against the background of treatment of BC with TAM, the risk of developing endometrial hyperplasia (EH) increases. At the moment, algorithms for monitoring patients receiving TAM by an obstetrician-gynecologist have not been developed and approved. There are also divergent opinions of experts regarding the diagnosis and management of patients in the detection of EH. This article presents the results of the final stage of the study in 2017–2022 – a survey study. The purpose of this study was to assess adherence to endocrine therapy and satisfaction with observation by a gynecologist of women with BC after 5 years of observation and their relationship with the identified early associated polymorphisms of the *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C9* and *ABCB1* genes.

Materials and methods. 54 patients with BC, out of 120 who had previously passed the first pharmacogenetic stage of the study, were interviewed with specially designed questionnaire. Due to the small sample size, delta percentages ($\Delta\%$) were used in each comparison group with a difference threshold of 5%. To assess associations with the studied genetic polymorphisms, previously obtained significant associations of adverse drug reactions with pharmacogenetics in the same patients were used.

Results. The prevalence of all adverse drug reactions (ADRs), with the exception of EH, was higher in the group of patients who canceled TAM. Over 5 years of follow-up, 57.4% of patients were regularly observed by an obstetrician-gynecologist, 42.59% of patients visited a gynecologist less than once a year. Of all the respondents, 53.7% of patients are satisfied with the regularity and quality of dispensary observation by an oncologist, 33.33% of patients are satisfied with the regularity and quality of dispensary observation by an obstetrician-gynecologist. All studied ADRs (EH, hot flashes, asthenia, bone pain and dyspepsia) associated with various genetic polymorphisms, prevailed in the group of patients who stopped taking TAM due to drug intolerance ($\Delta\%$: 25.72, 6.97, 4.81, 6.97 and 24.52 respectively) compared with the TAM-group.

Conclusion. The results obtained confirm the role of the studied genetic polymorphisms in the development of ADRs of TAM, but only systemic (hot flashes, asthenia, bone pain and dyspepsia). With regard to endometrial hyperplasia, no significant differences were obtained, which requires more extensive studies.

Keywords: breast cancer, tamoxifen, adherence, pharmacogenetics, cytochromes, polymorphism

For citation: Golubenco EO, Savelyeva MI, Korennaya VV. Adherence to endocrine therapy with tamoxifen and satisfaction with follow-up of women with breast cancer by a gynecologist: A survey study. *Gynecology*. 2024;26(1):95–101. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202432

альна проблема ГЭ и РЭ на фоне длительного приема ТАМ, т.к. заболеваемость патологией эндометрия связана с продолжительностью приема данного препарата [8, 9].

В настоящее время основными методами диагностики ГЭ являются ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, взятие аспирата из полости матки с последующим цитологическим исследованием, гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание и морфологическая оценка полученного материала. Несмотря на низкую специфичность УЗИ при дифференциальной диагностике патологии эндометрия, появившейся на фоне приема ТАМ, оно остается самым доступным и легко выполнимым исследованием. Следовательно, УЗИ по-прежнему следует считать ведущим методом ранней диагностики патологии эндометрия у больных РМЖ [9].

Мнения экспертов относительно диагностики и тактики ведения пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия на фоне приема ТАМ противоречивы. Так, по мнению авторов, наблюдение у акушера-гинеколога и регулярное проведение УЗИ органов малого таза показаны только женщинам, принимающим ТАМ и находящимся в постменопаузе. Согласно консенсусу ESMO, ESGO, ESTRO, у женщин в постменопаузе, принимающих ТАМ, дополнительное обследование необходимо только при обнаружении толщины эндометрия более 11 мм или при наличии кровянистых выделений из половых путей [10]. Согласно клиническим рекомендациям «Рак молочной железы», одобренным Минздравом России, рутинное выполнение УЗИ и биопсии эндометрия (диагностическое выскабливание) при отсутствии жалоб не рекомендуется [11].

Однако многие авторы выступают за проведение ежегодного скрининга путем проведения трансвагинального УЗИ (ТВУЗИ). По данным P. Neven и соавт. (2000 г.), 50% женщин, длительно получавших ТАМ, испытывали ка-

кие-либо неблагоприятные эффекты в отношении эндометрия. Их исследования показали, что ТАМ удваивает риск развития РЭ у женщин в постменопаузе, который может быть и выше, что зависит от продолжительности приема препарата. Однако скрининг пациенток с РМЖ на наличие аномалий эндометрия возможен и во время приема ТАМ. Авторы предлагают начинать с оценки состояния эндометрия до начала приема ТАМ с использованием ТВУЗИ. Женщины с нормальной толщиной эндометрия до лечения должны проходить ежегодный скрининг с помощью ТВ-сонографии через 2–3 года после начала приема ТАМ. При утолщении эндометрия необходимо провести гистероскопию, т.к. единственным методом при ТВУЗИ, позволяющим исключить ГЭ, является тонкое линейное М-эхо-измерение данного внутреннего слизистого слоя матки [12].

По данным S. Sinawat и соавт. (2004 г.), распространенность аномально утолщенного эндометрия (более 5 мм при ТВУЗИ) значительно выше у пациенток, получавших ТАМ (58,57% против 10,71%; $p=0,0001$). Пациентки, проходящие лечение ТАМ, имели относительный риск развития аномально утолщенного эндометрия, равный 5,61 (95% доверительный интервал – 2,65–11,86). Авторы утверждают, что существует реальная необходимость гинекологического наблюдения за такими пациентками для раннего выявления неопластических изменений эндометрия, которые могут возникнуть в результате применения ТАМ [13].

Согласно клиническим рекомендациям «Рак тела матки и саркомы матки», одобренным Минздравом России, прием ТАМ и возраст старше 55 лет являются факторами риска развития рака тела матки [14].

Важное исследование проведено S. Choi и соавт. в Южной Корее в 2010–2015 гг., в которое включены 60 545 женщин с РМЖ. У 140 (0,23%) пациенток развился РЭ в течение периода исследования. Среди подгруппы с доброкачественными

состояниями эндометрия отношение частоты инвазивных диагностических процедур к заболеваемости РЭ было выше у лиц моложе 40 лет, чем у лиц в возрасте 60 лет и старше. Соответственно, молодые женщины, перенесшие РМЖ, с доброкачественными заболеваниями эндометрия, ассоциированными с приемом ТАМ, имеют более высокий риск развития РЭ. С целью улучшения раннего выявления РЭ и избегания ненужных инвазивных процедур наблюдение врачом-гинекологом должно быть адаптировано к риску РЭ у молодых женщин, перенесших РМЖ [15]. По мнению авторов, больным РМЖ, получающим терапию ТАМ, кроме регулярного гинекологического наблюдения необходимо проводить УЗИ эндометрия [16, 17].

Большинство исследователей сходятся во мнении о необходимости регулярного наблюдения женщин, принимающих ТАМ, у акушера-гинеколога. Однако в настоящее время не разработаны алгоритмы наблюдения, не определена необходимая частота посещений, не обозначены в полной мере факторы риска, увеличивающие вероятность возникновения НЛР при приеме ТАМ, которые неминуемо будут вести к снижению приверженности пациенток терапии, что означает нарушение точного следования рекомендациям врача касательно выбора препарата и режима его дозирования.

Предрасполагает к возникновению НЛР, в том числе ГЭ, при приеме ТАМ и фармакогеномика. Различия в генах, кодирующих ферменты CYP2D6, CYP2C9 и CYP2C19, а именно CYP2D6*4, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3, а также полиморфного маркера гена ABCB1 (C3435T), кодирующего транспортный белок гликопротеина-P, могут быть основным фактором предрасположенности к возникновению побочных эффектов при приеме ТАМ, что, соответственно, приводит к снижению приверженности пациенток терапии.

В 2017–2022 гг. нами проведено клиническое когортное исследование, состоящее из 3 этапов.

На I этапе (2017 г.) осуществлено ретроспективное клинико-эпидемиологическое исследование с целью оценки распространенности и факторов риска гиперпластических процессов эндометрия у женщин с РМЖ, наблюдающихся в онкологических диспансерах г. Москвы (n=230) [18].

На II этапе проведено фармакогенетическое исследование с целью анализа клинических проявлений осложнений ЭТ ТАМ и оценки взаимосвязи носительства генетических полиморфизмов (ГП) генов, кодирующих ферменты цитохромной системы P-450 и белки – транспортеры лекарственных средств, с развитием НЛР у пациенток с РМЖ. В нем участвовали 120 женщин с РМЖ, прошедших генетическое тестирование на полиморфизмы генов ферментов CYP и белков гликопротеина-P (Pg). В результате ассоциативного анализа показана их связь с развитием НЛР ТАМ, которая свидетельствует о клинической значимости ГП CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 и ABCB1.

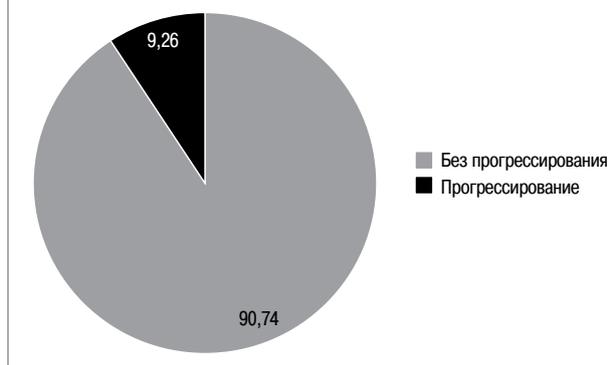
Обнаруженные нами достоверные ассоциативные связи между ГП ферментов метаболизма ТАМ и возникновением НЛР при его приеме стали основанием для проведения заключительного III этапа исследования, целью которого являлись оценка приверженности ЭТ и удовлетворенности наблюдением у акушера-гинеколога женщин с РМЖ через 5 лет наблюдения, установление их взаимосвязи с выявленными ранее ассоциированными полиморфизмами генов CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 и ABCB1.

Материалы и методы

В исследовании с применением опросников участвовали 54 пациентки с РМЖ, ранее прошедшие первый фармакоге-

Рис. 1. Оценка исходов заболевания пациенток с РМЖ, получающих ЭТ, через 5 лет наблюдения, %.

Fig. 1. Evaluation of disease outcomes of patients with breast cancer (BC) receiving endocrine therapy after 5 years of follow-up, %.



нетический этап исследования. Опрос проводили по телефону или электронной почте. Анкета содержала вопросы о частоте амбулаторного наблюдения у онколога и гинеколога на протяжении 5 лет приема ТАМ, а также о степени удовлетворенности пациенток качеством амбулаторного наблюдения. Из-за малочисленности выборки в данном опросном исследовании (ОИ) для подсчета различий использована дельта процентов ($\Delta\%$) в каждой группе сравнения с порогом различий в 5%. В проведенном ранее фармакогенетическом исследовании получены достоверные ассоциации НЛР с фармакогенетикой, что мы и применяли при описании полученных данных ОИ.

Результаты и обсуждение

Анкету заполнили 54 (45%) пациентки. Прогрессирование заболевания выявлено у 5 (9,26%) опрошенных, у 49 (90,74%) заболевание протекает без прогрессирования (рис. 1). Регулярно и в той же дозе принимают ТАМ 32 (59,26%) опрошенных. Отменили прием ТАМ 22 (40,74%) опрошенных, из которых 9 – в связи с заменой на другой препарат – ингибитор ароматазы (ИА), а 13 – по причине самопроизвольного отказа от приема препарата в связи с его плохой переносимостью.

Распространенность всех НЛР, за исключением ГЭ, была выше в группе пациенток, отменивших ТАМ (табл. 1). Возможно, это связано с тем, что, по данным литературы, распространенность ГЭ тем выше, чем больше продолжительность приема ТАМ.

При сравнении подгрупп пациенток, которые отказались от приема ТАМ в связи с плохой переносимостью препарата и переходом на терапию препаратами ИА, НЛР были более распространены в 1-й подгруппе самопроизвольного отказа от приема препарата (табл. 2). Следует отметить, что пациентки, переведенные с терапии ТАМ на прием ИА, были достоверно старше, чем пациентки с плохой переносимостью терапии ТАМ ($58,78 \pm 2,73$ vs $51,08 \pm 10,3$ соответственно), что не противоречит клиническим рекомендациям по ведению пациенток с РМЖ.

За 5 лет наблюдения регулярно наблюдалась у акушера-гинеколога (≥ 1 посещения в год) 31 (57,4%) пациентка, реже 1 раза в год – 23 (42,59%). Более подробная оценка кратности наблюдения у акушера-гинеколога за данный период наглядно продемонстрирована на рис. 2. Обращает на себя внимание различие между группами в регулярности наблюдения у акушера-гинеколога. Так, в группе пациен-

Таблица 1. Распространенность НЛР при приеме ТАМ среди пациенток, продолжающих терапию, и пациенток, прекративших прием препарата**Table 1. Prevalence of adverse drug reactions (ADRs) with tamoxifen (TAM) in patients who continue and discontinued therapy**

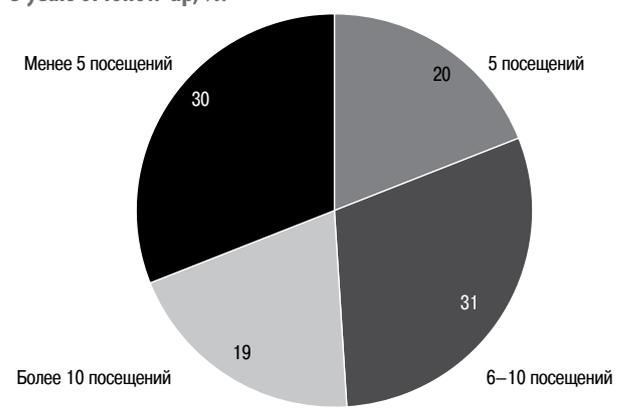
НЛР	Продолжают терапию, абс. (%)	Прекратили прием ТАМ, абс. (%)	Δ%
ГЭ	7 (21,88)	4 (18,18)	3,7
Приливы	21 (65,63)	17 (77,27)	-11,64
Астения	15 (46,88)	12 (54,55)	-7,67
БК	15 (46,88)	12 (54,55)	-7,67
Диспепсия	5 (15,63)	2 (22,22)	-6,59
Всего	32 (100)	22 (100)	0

Таблица 2. Распространенность НЛР при приеме ТАМ среди пациенток, прекративших прием препарата**Table 2. Prevalence of ADRs when taking TAM in patients who discontinued therapy**

НЛР	Отказ от терапии ТАМ в связи с плохой переносимостью, абс. (%)	Отказ от терапии ТАМ в связи с переходом на ИА, абс. (%)	Δ%
ГЭ	3 (23,08)	1 (11,11)	11,97
Приливы	10 (76,92)	7 (77,78)	-0,88
Астения	8 (61,54)	4 (44,44)	17,13
БК	7 (53,85)	5 (55,56)	-1,71
Диспепсия	6 (46,15)	7 (77,78)	-31,63
Всего	13 (100)	9 (100)	0

ток, продолжающих терапию ТАМ, регулярно наблюдались у акушера-гинеколога 24 (75%), а в группе тех, кто прекратил прием ТАМ, – лишь 7 (31,82%). При этом в подгруппе пациенток, отказавшихся от приема ТАМ в связи с плохой переносимостью препарата (n=13), регулярность наблюдения являлась самой низкой – 7,69% (табл. 3). Обобщенные результаты ОИ представлены на рис. 3.

Из всех опрошенных удовлетворены регулярностью и качеством диспансерного наблюдения у врача-онколога 29 (53,7%), у акушера-гинеколога – 18 (33,33%); рис. 4. Удовлетворенность наблюдением у акушера-гинеколога отмечена выше в группе пациенток, которые продолжают прием ТАМ, составив 40,63% (n=13), тогда как в группе пациенток, отказавшихся от приема ТАМ, – 22,73% (n=5). Удовлетворенность наблюдением в подгруппе пациенток, отказавшихся от приема ТАМ в связи с возникновением НЛР,

Рис. 2. Частота посещения акушера-гинеколога пациентками с РМЖ, получающими ЭТ, за 5 лет наблюдения, %.**Fig. 2. Frequency of visits to an obstetrician-gynecologist of patients with breast cancer receiving endocrine therapy during 5 years of follow-up, %.**

значительно ниже. Так, удовлетворены регулярностью и качеством наблюдения лишь 2 (15,34%) пациентки (табл. 3).

Регулярность наблюдения у врача-онколога оказалась выше. Так, не реже 1 раза в год посещали онколога 42 (77,78%) пациентки. Среди опрошенных 19 (35,19%) отметили, что направлены на консультацию к акушеру-гинекологу врачом-онкологом, а 35 (64,81%) заявили, что наблюдались у акушера-гинеколога по собственной инициативе. При этом почти у 1/2 (43,3%) женщин, прошедших опрос, наблюдались НЛР со стороны гинекологической сферы (приливы, ГЭ, аномальные маточные кровотечения и полипы эндометрия), которые требовали обращения к врачу-гинекологу как для коррекции выявленных нарушений, так и для своевременной их профилактики.

Нами проанализированы жалобы женщин во взаимосвязи с генетическими данными среди пациенток каждой из подгрупп. Среди пациенток, которые продолжили прием ТАМ (n=32, 100%), ГЭ во время приема препарата диагностирована у 7 (21,88%), аллель ТТ-гена *ABCB1* выявлен у 4 (12,5%); рис. 5. В указанной подгруппе у 21 (65,63%) пациентки отмечены жалобы на **приливы**, из которых у 9 (28,13%) отмечен GG аллель *CYP2D6*, характерный для быстрых метаболизаторов, ассоциированный, по нашим данным, с повышенной вероятностью возникновения приливов. Жалобы на **астению** предъявляли 15 (46,88%) человек, у всех из которых (46,88%) выявлен AA аллель гена *CYP2C9*3*. Жалобы на боли в ко-

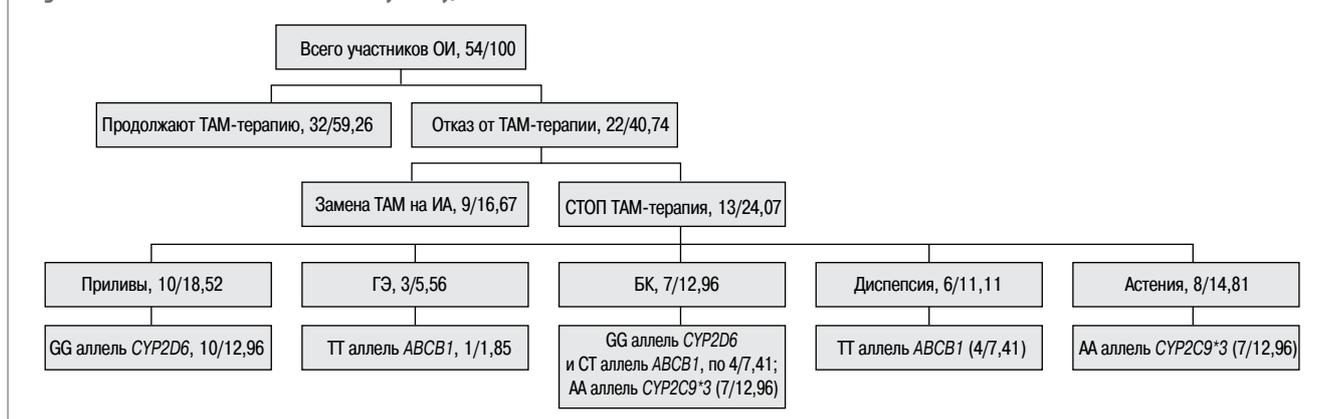
Рис. 3. Обобщенные результаты ОИ, чел./%.**Fig. 3. Summarized results of the survey study, number/%.**

Таблица 3. Регулярность наблюдения и удовлетворенность качеством наблюдения среди пациенток, продолжающих прием TAM, и пациенток, завершивших прием препарата
Table 3. Regularity of follow-up and satisfaction with the quality of follow-up among patients who continue receiving TAM and patients who discontinued TAM therapy

Параметр	Продолжают TAM-терапию, абс. (%)	СТОП TAM-терапия, абс. (%)	
		отмена TAM в связи с плохой переносимостью	отмена TAM в связи с переходом на ИА
Регулярное наблюдение (≥1 посещения в год)	24 (75)	7 (31,82)	
		1 (7,69)	6 (66,67)
Нерегулярное наблюдение (<1 посещения в год)	8 (25)	15 (68,18)	
		12 (92,3)	3 (33,33)
Удовлетворены наблюдением у акушера-гинеколога	13 (40,63)	5 (22,73)	
		2 (15,34)	3 (33,33)
Не удовлетворены наблюдением у акушера-гинеколога	19 (59,34)	17 (77,27)	
		11 (84,6)	6 (66,67)
Всего	32 (100)	22 (100)	
		13 (100)	9 (100)

стях (БК) предъявляли 15 (46,88%) пациенток, из которых у 8 (25%) выявлен GG аллель *CYP2D6*, у 7 (21,88%) – СТ аллель гена *ABCB1*, у всех пациенток данной группы (46,88%) – AA аллель гена *CYP2C9*3*. Перечисленные аллели, по нашим данным, имели достоверную связь с возникновением БК. Жалобы на диспепсию высказывали 5 (15,63%) пациенток, из которых у 2 (6,25%) выявлен ТТ аллель гена *ABCB1*.

Среди пациенток, которые прекратили прием TAM в связи с переходом на ИА (n=9, 100%), приливы отмечали 7 (77,78%), из которых у 6 (66,67%) выявлен GG аллель *CYP2D6*, характерный для быстрых метаболизаторов (рис. 6). Жалобы на астению предъявляли 4 (44,45%) пациентки, у всех из которых выявлен AA аллель гена *CYP2C9*3*. В данной подгруппе пациенток не зафиксировано ни одного случая ГЭ. Жалобы на БК предъявляли 5 (55,56%) пациенток, из которых у 4 (44,45%) выявлен GG аллель *CYP2D6*, у 2 (22,22%) – СТ аллель гена *ABCB1*, у всех пациенток данной группы (55,56%) – AA аллель гена *CYP2C9*3*. Жалобы на диспепсию предъявляли 2 (22,22%) пациентки, у одной из которых (11,11%) выявлен ТТ аллель гена *ABCB1*.

Среди пациенток, которые самопроизвольно прекратили прием TAM в связи с плохой переносимостью препарата (n=13, 100%), 10 (76,92%) высказывали жалобы на приливы, из которых у 7 (53,85%) выявлен GG аллель *CYP2D6*, характерный для быстрых метаболизаторов (рис. 7). Жалобы на астению предъявляли 8 (61,54%) человек, из которых у 7 (53,85%) выявлен AA аллель гена *CYP2C9*3*. В данной подгруппе пациенток ГЭ во время приема препарата диагностирована у 4 (30,77%) пациенток, аллель ТТ гена *ABCB1* – только у одной (7,69%). Жалобы на БК предъявляли 7 (53,85%) пациенток, из которых у 4 (30,77%) выявлен GG аллель *CYP2D6*, у 4 (30,77%) – СТ аллель гена *ABCB1*, у всех пациенток данной группы (53,85%) – AA аллель гена *CYP2C9*3*. Перечисленные аллели, по нашим данным, имели достоверную связь с возникновением БК. Жалобы на диспепсию высказывали 6 (46,15%) пациенток, из которых у 4 (30,77%) выявлен ТТ аллель гена *ABCB1*.

Таким образом, выявленная тенденция возникновения более выраженных побочных эффектов у пациенток, которые являются носителями соответствующих полиморфизмов генов, кодирующих ферменты цитохромной системы P-450 и белки-транспортёры лекарственных средств, отмечена во всех подгруппах.

Рис. 4. Оценка удовлетворенности врачевым наблюдением у акушера-гинеколога и онколога пациенток с РМЖ, находящихся на ЭТ, %.

Fig. 4. Evaluation of satisfaction with medical follow-up by an obstetrician-gynecologist and an oncologist in patients with breast cancer receiving endocrine therapy, %.

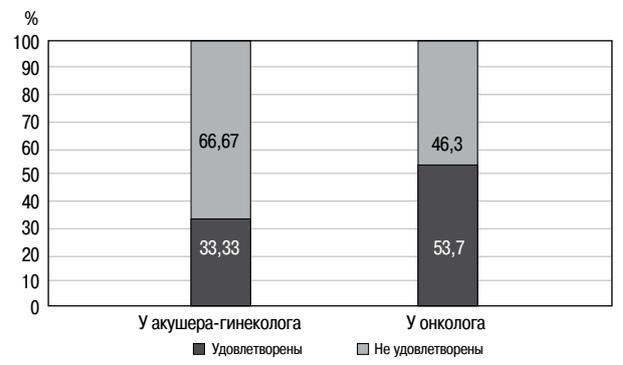


Рис. 5. Взаимосвязь генотипов и жалоб в подгруппе пациенток, продолживших прием TAM (n=32).

Fig. 5. Relationship between genotypes and complaints in a subgroup of patients who continued receiving TAM (n=32).

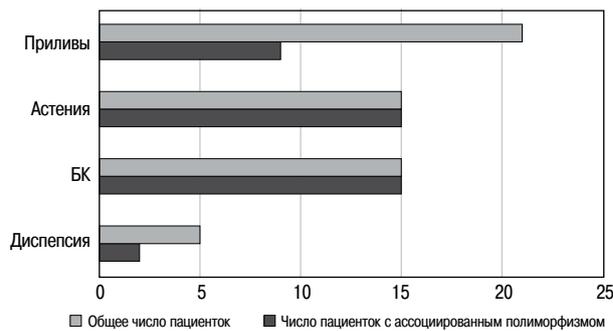
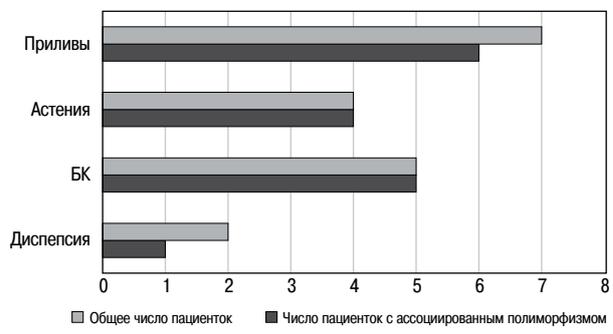


Рис. 6. Взаимосвязь генотипов и жалоб в подгруппе пациенток, прекративших прием TAM в связи с переходом на ИА (n=9).

Fig. 6. Relationship between genotypes and complaints in a subgroup of patients who discontinued TAM due to switching to an aromatase inhibitor (n=9).



Сравнительный анализ частоты встречаемости взаимосвязей НЛР TAM с носительством ГП (рис. 8) в 3 группах пациенток: продолжающих прием TAM (n=32), переведенных на прием ИА (n=9), прекративших прием TAM из-за непереносимости (n=13), позволяет сделать следующие выводы:

1) ГЭ, ассоциированная с носительством аллеля ТТ гена *ABCB1*, реже встречались в группе пациенток с заменой

ТАМ на ИА ($\Delta\%$ -12,5) и чаще в группе с непереносимостью ТАМ ($\Delta\%$ 4,81), чем в группе пациенток, продолжающих прием ТАМ;

2) **приливы**, ассоциированные с носительством GG аллеля гена *CYP2D6*, характерного для быстрых метаболизаторов, чаще встречались в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ($\Delta\%$ 38,54) и в группе с непереносимостью ТАМ ($\Delta\%$ 25,72), чем в группе пациенток, продолжающих прием ТАМ;

3) **астения**, ассоциированная с носительством AA аллеля гена *CYP2C9*3*, реже встречалась в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ($\Delta\%$ -2,43) и чаще в группе с непереносимостью ТАМ ($\Delta\%$ 6,97), чем в группе пациенток, продолжающих прием ТАМ;

4) **БК**, ассоциированные с носительством GG аллеля гена *CYP2D6*, чаще встречались в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ($\Delta\%$ 19,45) и в группе с непереносимостью ТАМ ($\Delta\%$ 5,77); с носительством СТ аллеля гена *ABCB1* чаще встречались в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ($\Delta\%$ 0,42) и в группе с непереносимостью ТАМ ($\Delta\%$ 8,97); с носительством AA аллеля гена *CYP2C9*3* чаще встречались в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ($\Delta\%$ 8,68) и в группе с непереносимостью ТАМ ($\Delta\%$ 6,97), чем в группе тех, кто продолжал прием ТАМ;

5) **диспепсия**, ассоциированная с носительством TT аллеля гена *ABCB1*, чаще встречалась в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ($\Delta\%$ 4,86) и в группе с непереносимостью ТАМ ($\Delta\%$ 24,52), чем в группе пациенток, продолжающих прием ТАМ.

Учитывая тот факт, что в группе пациенток, переведенных с ТАМ на ИА, причина прекращения терапии ТАМ не всегда связана с плохой переносимостью препарата, было бы логично сравнивать между собой только 2 группы пациенток – продолжающих прием ТАМ и прекративших его прием из-за непереносимости, соответственно, результаты будут более наглядными. Все изучаемые НЛР, а именно приливы, астения, ГЭ, БК и диспепсия, ассоциированные с различными ГП, преобладали в группе пациенток, прекративших прием ТАМ из-за непереносимости препарата ($\Delta\%$: 25,72, 6,97, 4,81, 6,97 и 24,52 соответственно), по сравнению с группой, в которой продолжали принимать данный препарат. Однако только в случае ГЭ полученные результаты не достигли порога различий в 5%. При оценке 3 ГП, ассоциированных с БК, оказалось что все они (GG аллель гена *CYP2D6*, СТ аллель гена *ABCB1*, AA аллель гена *CYP2C9*3*) также преобладали в группе пациенток, прекративших прием ТАМ из-за непереносимости ($\Delta\%$: 5,77, 8,97 и 6,97 соответственно), по сравнению с группой, в которой продолжали принимать данный препарат.

Заключение

Полученные результаты подтверждают роль изучаемых ГП в развитии НЛР ТАМ, но только системных (приливы, астения, БК и диспепсия). В отношении ГЭ достоверных различий не выявлено, что требует проведения более масштабных исследований.

Клиницистам следует внимательно следить за соблюдением режима лечения у женщин, принимающих ТАМ [2]. Поскольку существует тенденция роста заболеваемости РЭ, важно не только совершенствовать методы терапии больных, но и осуществлять поиск возможностей диагностики ранних стадий РЭ и методов его профилактики на этапе доброкачественных предопухолевых изменений [10].

Таким образом, нужно разработать план амбулаторного ведения акушером-гинекологом пациенток, получающих ЭТ ТАМ. Ввиду высокой онкологической настороженности

Рис. 7. Взаимосвязь генотипов и жалоб в подгруппе пациенток, прекративших прием ТАМ в связи с плохой переносимостью препарата (n=13).

Fig. 7. Relationship between genotypes and complaints in a subgroup of patients who discontinued TAM due to poor tolerability (n=13).

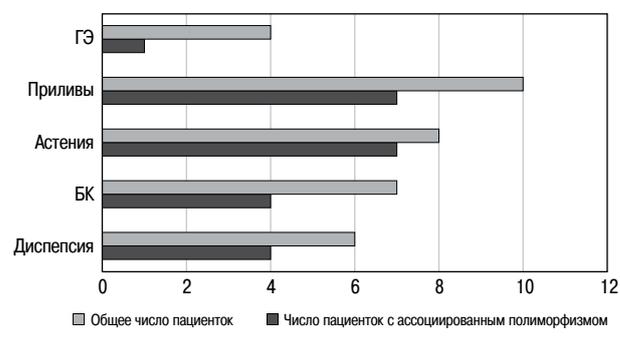
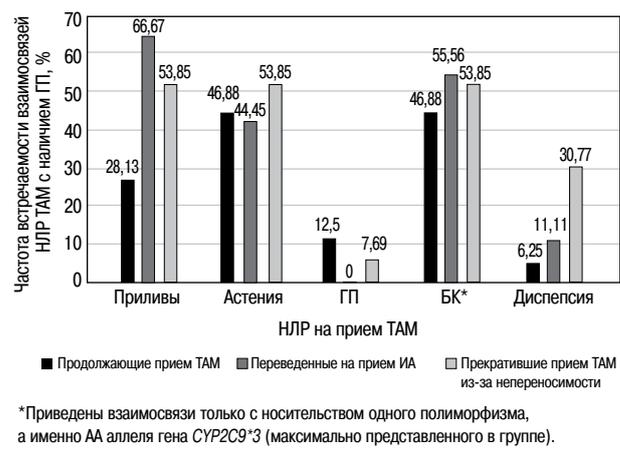


Рис. 8. Сравнение частоты встречаемости взаимосвязей НЛР ТАМ с наличием ГП в 3 группах пациенток: продолжающих прием ТАМ, переведенных на прием ИА, прекративших прием ТАМ из-за непереносимости, %.

Fig. 8. Comparison of the frequency of TAM-related ADRs with the presence of genetic polymorphisms in 3 groups of patients: continuing to receive TAM, switched to aromatase inhibitor, and discontinued TAM due to intolerance, %.



у таких женщин и в то же время частых диагностических ошибок при проведении ТВУЗИ необходима выработка дополнительных научно обоснованных критериев для проведения им оперативного лечения. Более высокая приверженность терапии ТАМ среди пациенток с высокой частотой и удовлетворенностью врачебным наблюдением также является важным аргументом для разработки плана амбулаторного ведения акушером-гинекологом пациенток, принимающих ТАМ.

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 факти-

ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (№1 от 17 января 2017 г. и №2 от 15 февраля 2023 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (No. 1 dated January 17, 2017, No. 2 dated February 15, 2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование было поддержано правительством. Госзадание №121110800062-6 «Новые фармакогенетические биомаркеры безопасности фармакотерапии некоторых социально значимых заболеваний».

Funding source. The study was supported by the Government Task No. 121110800062-6 "Novel pharmacogenetic biomarkers of the safety of pharmacotherapy of certain socially significant diseases".

Литература / References

1. Марочко Т.Ю., Артымук Н.В., Фетисова Т.И., Сутурина Л.В. Рак молочной железы: что должен знать акушер-гинеколог? *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(3):84-90 [Marochko TY, Artyukov NV, Fetisova TI, Suturina LV. Breast cancer: what should obstetrician-gynecologist know? *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(3):84-90 (in Russian)].
2. Seo J, Lee D, Jo HG. Traditional Korean medicine treatment for tamoxifen associated adverse events of breast cancer patient: A CARE – Compliant case report. *Complement Ther Clin Pract*. 2021;43:101378. DOI:10.1016/j.ctcp.2021.101378
3. Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Yonsei Med J*. 2020;61(4):317-22. DOI:10.3349/ymj.2020.61.4.317
4. Condorelli R, Vaz-Luis I. Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(11):1101-12. DOI:10.1080/14737140.2018.1520096
5. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р. Современные представления о гиперплазии эндометрия (обзор литературы). *Акушерство и гинекология*. 2013;3:26-32 [Chernukha GE, Dumanovskaya MR. Modern ideas of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;3:26-32 (in Russian)].
6. Pickar JH. The endometrium – from estrogens alone to TSECs. *Climacteric*. 2009;12(6):463-77. DOI:10.3109/13697130903042790
7. Мамиконян И.О., Саркисов С.Э., Саттаров Ш.Н., и др. Тамоксифен-ассоциированная патология эндометрия и возможности ее коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2013;3:33-7 [Mamikonyan IO, Sarkisov SE, Sattarov ShN, et al. Tamoxifen-associated endometrial pathology and possibilities for its correction. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;3:33-7 (in Russian)].
8. Чекалова М.А., Махова Е.Е., Шабанов М.А., и др. Значение ультразвукового мониторинга состояния эндометрия у больных раком молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2007;1-2:17-22 [Chekalova MA, Makhova YeYe, Shabanov MA, et al. Significance of endometrial ultrasound monitoring in patients with breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2007;1-2:17-22 (in Russian)].
9. Харитоновна Т.В. Рак тела матки. *Современная онкология*. 2000;2(2):44-8 [Kharitonova TV. Rak tela matki. *Sovremennaiia onkologiya*. 2000;2(2): 44-8 (in Russian)].
10. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med*. 2001;20(10):1025-36. DOI:10.7863/jum.2001.20.10.1025
11. Рак молочной железы: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/minzdrav>. Ссылка активна на 2023 [Rak molochnoi zhelezy: klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdavookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. 2021. Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/minzdrav>. Accessed: 15.03.2023 3 (in Russian)].
12. Neven P, Vernaev H. Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf*. 2000;22(1):1-11. DOI:10.2165/00002018-200022010-00001
13. Sinawat S, Chiyabutra T. Increased risk of endometrial abnormalities in breast cancer patients taking tamoxifen: the need for gynaecologic surveillance. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2004;5(2):183-7.
14. Рак тела матки и саркомы матки: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/minzdrav>. Ссылка активна на 15.03.2023 [Rak tela matki i sarkomy matki: klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdavookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. 2021. Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/minzdrav>. Accessed: 15.03.2023 (in Russian)].
15. Choi S, Lee YJ, Jeong JH, et al. Risk of Endometrial Cancer and Frequencies of Invasive Endometrial Procedures in Young Breast Cancer Survivors Treated with Tamoxifen: A Nationwide Study. *Front Oncol*. 2021;11:636378. DOI:10.3389/fonc.2021.636378
16. Ивашина С.В., Бабаева Н.А., Моцкобили Т.А., и др. Атрофия или гиперплазия эндометрия? Тактика ведения пациенток на фоне антиэстрогенной терапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(2):13-9 [Ivashina SV, Babaeva NA, Motskobili TA, et al. Endometrial atrophy or hyperplasia? Patient management tactics against the background of antiestrogen therapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(2):13-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/onkolog20221102113
17. Jindal A, Mohi MK, Kaur M, et al. Endometrial evaluation by ultrasonography, hysteroscopy and histopathology in cases of breast carcinoma on Tamoxifen therapy. *J Midlife Health*. 2015;6(2):59-65. DOI:10.4103/0976-7800.158947

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024