

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

CONSILIUM
MEDICUM

№2 | 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:

Алена Зуева

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография:

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



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

Editor-in-Chief

Vera N. Prilepskaya,

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

Managing Editor

Andrey A. Kuzemin,

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Registration number: ПИ №ФС77-63961. Publication frequency: 4 times per year.

Founder: MEDITSINSKIE IZDANIYA
The Journal content is free. Subscribe form is on the website. Circulation: 18 000 copies. Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article: gynecology.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2024.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

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

Subscription:
subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocor.ru

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

Science Editor:
Margarita Kapelovich

Literary editor-proofreader:
Alena Zueva

Design and layout:
Sergey Sirotnin

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



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

- Эстетрол: новое слово в современной гормональной контрацепции**
В.Н. Прилепская, М.В. Юрова 108
- Истмоцеле: дискуссионные вопросы терминологии, диагностики и лечения**
Н.М. Подзолкова, А.В. Демидов, В.Б. Осадчев, К.В. Бабков, Ю.В. Денисова 119
- Современные методы оценки кровопотери в родах и диагностики послеродового кровотечения**
Т.Е. Белокриницкая, А.Г. Сидоркина, В.А. Мудров 129
- Диагностика и медикаментозная терапия эндометриоза на амбулаторном этапе**
А.Е. Солопова, П.М. Алиева, М.Р. Думановская, Г.И. Табеева, Ю.А. Иванникова, А.А. Сметник, С.В. Павлович 135

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Клиническое исследование (II фаза) эффективности и безопасности препарата Лонгидаса (суппозитории) у больных со спаечным процессом, обусловленным воспалительными заболеваниями органов малого таза**
В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова, А.В. Ледина, А.В. Тагиева 141
- Оценка и коррекция факторов местной антимикробной защиты у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом и сахарным диабетом 2-го типа**
О.А. Гизингер, Е.Н. Андреева 150
- Особенности эпителиально-мезенхимального перехода в эктопическом эндометрии у пациенток с экстрагенитальным эндометриозом различной локализации**
Е. Казак, Е. Зота, М.А. Варданын, Р. Нигуляну, Р. Претула, А.В. Асатурова, Л.С. Ежова, А.С. Бадлаева 159
- Хронический эндометрит. Местные прооксидантные, антиоксидантные и иммунометаболические нарушения**
О.А. Гизингер, Ю.А. Сорокин, В.Е. Радзинский 165
- Изучение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у беременных с бронхиальной астмой в качестве мониторинга контроля заболевания и предикции астма-ассоциированных акушерских осложнений**
А.А. Пашченко, Ю.Э. Доброхотова, Д.С. Фомина 171
- Комплексная противорецидивная терапия различных вариантов течения склеротического лишая вульвы**
Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, Н.В. Мингалева, М.А. Пенжоян 176
- Функциональное состояние печени и эндотелия у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом**
И.А. Булатова, Т.П. Шевлюкова, И.Л. Гуляева, А.А. Соболев, В.В. Хасанова 185
- Особенности течения хирургической постменопаузы на фоне первичного гипотиреоза**
Д.К. Мурадова, А.Э. Эседова, Ф.С. Мамедов, Т.С. Магомедова 191

CONTENTS

REVIEWS

- Estetrol: a new word in modern hormonal contraception**
Vera N. Prilepskaya, Mariia V. Iurova 108
- Isthmocele: controversial issues of terminology, diagnosis and treatment**
Natalia M. Podzolkova, Anton V. Demidov, Vasili B. Osadchey, Kirill V. Babkov, Yulia V. Denisova 119
- Modern methods for assessing blood loss in childbirth and diagnosing postpartum hemorrhage**
Tatiana E. Belokrinitskaya, Anastasia G. Sidorkina, Viktor A. Mudrov 129
- Outpatient diagnosis and drug therapy of endometriosis**
Alina E. Solopova, Patimat M. Alieva, Madina R. Dumanovskaya, Guzal I. Tabeeva, Luliia A. Ivannikova, Antonina A. Smetnik, Stanislav V. Pavlovich 135

ORIGINAL ARTICLES

- Clinical study (phase II) of the efficacy and safety of Longidase (suppositories) in patients with adhesions due to pelvic inflammatory disease: A blinded, placebo-controlled, randomized study**
Vera N. Prilepskaya, Elmira R. Dovletkhanova, Antonina V. Ledina, Aigun V. Tagieva 141
- Assessment and correction of local antimicrobial protection factors in women with chronic recurrent vulvovaginal candidiasis and type 2 diabetes mellitus**
Oksana A. Gizinger, Elena N. Andreeva 150
- Features of epithelial-mesenchymal transition in ectopic endometrium in patients with extragenital endometriosis of various localizations. Observational study**
Eugeniu Cazacu, Eremei Zota, Mariam A. Vardanyan, Radu Niguleanu, Ruslan Pretula, Aleksandra V. Asaturova, Larisa S. Ezhova, Alina S. Badlaeva 159
- Chronic endometritis. Local prooxidant, antioxidant and immunometabolic disorders. An open-label, prospective, randomized study**
Oksana A. Gizinger, Yury A. Sorokin, Viktor E. Radzinskiy 165
- To study the level of nitric oxide in exhaled air in pregnant women with bronchial asthma as a monitoring of disease control and prediction of asthma-associated obstetric complications: Observational comparative study**
Alexander A. Pashchenko, Yulia E. Dobrokhotova, Daria S. Fomina 171
- Complex anti-relapse therapy of various variants of the course of the vulvar lichen sclerosus: A randomized prospective study**
Ekaterina V. Kolesnikova, Alexandr V. Zharov, Natalia V. Mingaleva, Milena A. Penzhoyan 176
- Functional state of the liver and endothelium in patients with menopausal metabolic syndrome**
Irina A. Bulatova, Tatyana P. Shevlyukova, Inna L. Gulyaeva, Alexander A. Sobol, Valentina V. Khasanova 185
- Features of post-surgical menopause with concomitant primary hypothyroidism: A prospective single-stage clinical study**
Dzhemilya K. Muradova, Asiyat E. Esedova, Ferzi S. Mamedov, Teyli S. Magomedova 191

Эстетрол: новое слово в современной гормональной контрацепции

В.Н. Прилепская¹, М.В. Юрова^{1,2}

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

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

Аннотация

Концепция демографической политики Российской Федерации заключается в повышении рождаемости, сохранении здоровья граждан и увеличении продолжительности жизни. Безусловно, одним из приоритетных направлений является репродуктивное здоровье женщин. Плейотропное действие компонентов комбинированных гормональных препаратов успешно используют в клинической практике врачи – акушеры-гинекологи не только для контрацепции, но и при состояниях, требующих профилактики и медикаментозной коррекции. Эстрогены обладают протективным эффектом в отношении репродуктивных и экстрагенитальных органов, однако дискутабельными остаются сведения о влиянии эстрогенсодержащих препаратов на ткань молочной железы (МЖ) и гемостаз. Провели анализ данных, опубликованных в международных базах PubMed, Google Scholar, MEDLINE (глубина поиска – 5 лет). Эстетрол (Э4) – нативный фетальный эстроген, вырабатываемый печенью плода во время беременности. Ключевым отличием от прочих эстрогенов является его высоко селективное и дифференцированное действие на различные ткани, а также уникальные антипролиферативные свойства. В обзоре представлены результаты исследований, в которых изучены эстрогенные и антиэстрогенные эффекты Э4 и комбинации Э4 с прогестагеном (в России зарегистрирован препарат «Эстеретта»), особое внимание уделено онкопротективному действию Э4. Данные исследований показывают, что Э4 по сравнению с другими эстрогенами может оказывать различное влияние на эпителиальные клетки МЖ и клетки рака МЖ. Клинические данные свидетельствуют, что Э4 обладает более избирательным фармакологическим профилем по сравнению с другими эстрогенами, что отражается в низком эстрогенном влиянии на печень, в том числе на продукцию глобулина, связывающего половые гормоны, параметры гемостаза и липидный профиль.

Ключевые слова: аборт, дроспиренон, контрацепция, онкопрофилактика, эстетрол

Для цитирования: Прилепская В.Н., Юрова М.В. Эстетрол: новое слово в современной гормональной контрацепции. Гинекология. 2024;26(2):108–118.

DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202621

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Estetrol: a new word in modern hormonal contraception. A review

Vera N. Prilepskaya¹, Mariia V. Iurova^{1,2}

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

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

Abstract

The concept of the demographic policy of the Russian Federation is to increase the birth rate, preserve citizens' health, and increase life expectancy. One of the priority areas is the reproductive health of women. The pleiotropic effect of the components of combined hormonal drugs is successfully used in clinical practice by obstetricians-gynecologists not only for contraception but also for conditions requiring prophylaxis and drug therapy. Estrogens have a protective effect on the reproductive and extragenital organs; however, evidence of the effect of estrogen-containing drugs on breast tissue and hemostasis remains debatable. We analyzed the data published in the international databases PubMed, Google Scholar, and MEDLINE (search depth – 5 years). Estetrol (E4) is a native fetal estrogen produced by the fetal liver during pregnancy. The key difference from other estrogens is its highly selective and differentiated effect on various tissues and its unique antiproliferative properties. The review presents the results of studies on estrogenic and antiestrogenic effects of E4 and the combination of E4 with progestogen (Esteretta drug product approved in Russia), with particular attention paid to the oncoprotective effect of E4. Research data suggest that E4 may have different effects on breast epithelial cells and breast cancer cells compared to other estrogens. Clinical data indicate that E4 has a more selective pharmacological profile compared to other estrogens, which is reflected in a low estrogenic effect on the liver, including the production of sex hormone binding globulin, hemostasis parameters, and lipid profile.

Keywords: abortion, drospirenone, contraception, cancer prophylaxis, estetrol

For citation: Prilepskaya VN, Iurova MV. Estetrol: a new word in modern hormonal contraception. A review. Gynecology. 2024;26(2):108–118.

DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202621

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Юрова Мария Владимировна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, онколог, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова», ассистент каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: m_yurova@oparina4.ru

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова», засл. деят. науки РФ. E-mail: vprilepskaya@mail.ru

[✉]Mariia V. Iurova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: m_yurova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0179-7635

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

Введение

Актуальность, продиктованная эпидемиологией абортот и их последствий

Концепция демографической политики Российской Федерации заключается в повышении рождаемости, сохранении здоровья граждан и увеличении продолжительности жизни. Безусловно, одним из приоритетных направлений является репродуктивное здоровье женщин. При этом с социальных и медицинских позиций одной из основных задач в сфере здравоохранения является снижение числа абортот и предотвращение их осложнений, что невозможно без применения эффективной и рациональной контрацепции, являющейся неотъемлемой частью репродуктивной медицины в целом [1].

Беспрецедентен по своей актуальности факт о максимальной частоте выполнения абортот в возрасте 20–29 лет, т.е. на пике фертильности [2]. Согласно данным европейского исследования Healthcare Market Research Pan-European Study, охватившего 18 стран и включившего 25 590 женщин в возрасте 15–49 лет, первая беременность является нежеланной в среднем у 38% женщин, при этом самый высокий уровень в Турции (47%), средний уровень в России (32%) и самый низкий уровень в Нидерландах (16%), где наиболее развита система сексуального образования и широко внедрены современные методы контрацепции [3]. Осложнения, связанные с абортотами, являются одной из пяти основных причин материнской смертности в мире. Аборт безопасен лишь в том случае, если проводится в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [4]. К наиболее частым осложнениям относятся: обильное и массивное кровотечение, септические состояния. Возможность планирования беременности путем применения контрацептивов снижает риск абортот и ассоциированных с ними негативных последствий для репродуктивного и психологического здоровья женщин [5]. Подбор метода контрацепции требует персонализированного подхода. Во-первых, назначаемый препарат должен быть безопасен. Во-вторых, средство должно быть эффективным, причем эффективность современных методов предохранения не ограничивается контрацептивным действием.

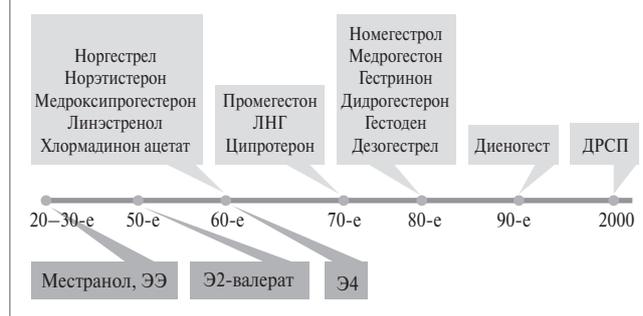
Вехи в развитии контрацепции и дальнейшее внедрение

Создание в 1960 г. Грегори Пинкусом (1903–1967) первого контрацептивного препарата, содержащего эстроген и прогестаген (0,15 мг местранола и 10 мг норэтинодрела) [6], многие ученые считают «всемирным чудом», так как он синтезирован задолго до того, как был изучен сложный механизм регуляции овуляции и менструального цикла. Две-сти крупнейших историков мира считают, что ни теория относительности Эйнштейна, ни ядерная бомба, ни даже компьютерные технологии и глобальная компьютерная сеть (интернет) не произвели такого мощного влияния на общество XX в., как контрацептивная таблетка, позволяющая признать абсолютно надежной защиту от незапланированной беременности, которая, как правило, заканчивается абортотами, приводящими к тяжелейшим последствиям для женского организма.

После синтеза первой таблетки в Европейских странах гормональная контрацепция начала быстро развиваться и внедряться в практику. В 1992 г. создана Российская ассоциация «Планирование семьи» (президент – академик Российской академии медицинских наук Владимир Иванович Кулаков). В 1993 г. образовано Российское общество по контрацепции, в 1994 г. оно вошло в состав Европейского общества контрацепции и репродуктивного здоровья (The European

Рис. 1. Хронологическая последовательность усовершенствования контрацептивных препаратов.

Fig. 1. Timeline of contraceptive improvement.



Society of Contraception and Reproductive Health – ESC), а его президент – Вера Николаевна Прилепская избрана членом президиума ESC. В 2007 г. учрежден «Всемирный день контрацепции», отмечаемый ежегодно 26 сентября. Этот день подчеркивает глобальную значимость проблемы сохранения репродуктивного здоровья семьи. Согласно данным Population Council (2022 г.) усилия медицинского сообщества для реализации глобальной стратегии должны быть направлены на внедрение контрацепции в клиническую практику для перенаправления траектории от абортот к сохранению репродуктивного здоровья как вектора к желанному благополучному материнству и повышению рождаемости в целом.

Комбинированные контрацептивы (оральные формы, вагинальное кольцо, накожный пластырь) – группа гормональных препаратов, содержащих два вида гормонов, эстрогены (например, этинилэстрадиол – ЭЭ, эстрадиола – Э2 валерат, эстетрол – Э4) и прогестины (более 20 вариантов). Длительный путь проделан для разработки новых препаратов (рис. 1).

Ключевые целевые точки эволюции гормональной контрацепции:

- снижение дозы эстрогенов и гестагенов в препаратах;
- повышение селективности компонентов;
- создание средств с новой химической структурой, лишенных недостатков соединений I поколения;
- эволюция гестагенов и эстрогенов в составе комбинированных гормональных контрацептивов (КГК).

Плейотропное действие КГК

Доказано, что гормональная контрацепция – наиболее эффективный метод, оказывающий положительный эффект на различные звенья репродуктивной системы благодаря предотвращению абортот и их осложнений, профилактике миомы, эндометриоза, гиперплазии эндометрия и других пролиферативных процессов, купированию последствий нарушений менструального цикла (аномальные обильные маточные кровотечения, дисменорея, гиперэстрогения и флюктуация половых гормонов, предменструальный синдром).

До настоящего времени изучают влияние КГК на риск развития злокачественных новообразований, что является предметом активных дебатов из-за разноречивых данных [7]. Например, среди женщин, принимавших КГК, отмечен несколько повышенный риск развития рака шейки матки при длительности применения более 5 лет [8], и, напротив, применение КГК связано со снижением риска развития рака яичников и эндометрия [3]. Согласно данным международных регистров благодаря применению гормональной контрацепции в мире ежегодно предотвращают до

50 тыс. случаев онкологических заболеваний репродуктивной системы, а также органов экстрагенитальной локализации [9–11].

- Рак яичников: начальный профилактический эффект отмечен через 3–6 мес от применения КГК, в последующем риск злокачественных новообразований снижается на 6% каждый год приема, максимальные показатели (до 80% сокращения риска) при приеме КГК в течение 10 и более лет.
- Рак эндометрия: 1 год применения КГК снижает риск развития этой формы рака в 2 раза, протективный эффект сохраняется до 20 и более лет, данные результаты применимы для аденокарциномы, аденосквамозной карциномы и аденоакантомы матки.
- Колоректальный рак: выраженный протективный эффект (до 81%) КГК сохраняется на протяжении использования препаратов и не коррелирует с длительностью использования.

В исследовании NIH-AARP Diet and Health Study показано, что применение КГК приводит к снижению развития рака яичников в среднем на 40%, рака эндометрия – на 34%, особенно при индексе массы тела более 30 кг/м² [7]. Химио-профилактические эффекты КГК частично объясняются снижением уровня эндогенного Э2 и снижением перивульгарной флюктуации гормонов в течение менструального цикла. Однако авторами показано, что выраженность эффекта зависит от различных конфаундеров.

Со временем стали очевидны не только достоинства, но и недостатки КГК. Применение эстрогенсодержащих препаратов сопряжено с повышением риска тромбозомболических осложнений (ТЭО) и вышеизложенными пролиферативными эффектами [12]. Печень играет определяющую роль в функции гемостаза, поскольку является основным источником большинства факторов свертывания крови, белков-антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы. Влияние эстрогенов в составе КГК на печень и, в частности, на синтез факторов свертывания крови, вызывающих сдвиг в сторону протромботического состояния, а также на эндотелий сосудов может привести к сердечно-сосудистым тромботическим осложнениям у пользователей гормональной контрацепции, которые являются редкими, но серьезными нежелательными эффектами препаратов, в ряде случаев с последующими осложнениями для здоровья [13, 14].

Усилия ученых направлены на поиск возможностей снижения ассоциированных рисков. Поэтому исследования продолжают до сих пор. Высокое достижение научных изысканий – создание контрацептивного препарата, включающего Э4, который обладает беспрецедентными свойствами, поскольку имеет характеристики, отличные от характеристик других эстрогенов. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) и Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) одобрили использование Э4 в сочетании с дроспиреноном (ДРСП) в качестве КГК нового поколения. В России препарат зарегистрирован под названием Эстеретта®, содержит 15 мг Э4 и 3 мг ДРСП [13–19].

Э4 – это нативный фетальный эстроген III поколения, вырабатываемый клетками печени плода во время беременности посредством экспрессируемых у плода гидроксиллаз из Э2 и эстриола. Э4 открыт Эгоном Дичфалузи (Egon Diczfalusy, Каролинский институт, Стокгольм) в 1965 г. [20]. С позиций молекулярной эндокринологии, действие эстрогенов реализуется посредством активации эстрогеновых

рецепторов типа α – ЭРа [21]. Активация данных рецепторов инициирует дальнейшие каскады передачи сигналов. Согласно данным доклинических исследований для Э4 характерна более низкая способность к связыванию (аффинитету) с ЭРа по сравнению с Э2. В настоящее время завершены все фазы клинических исследований нового КГК Эстеретта®. Высокая контрацептивная эффективность показана в двух основных сопоставимых клинических исследованиях III фазы, проведенных в Северной Америке (NCT02817841) [19] с участием 1674 женщин в возрасте от 16 до 35 лет в течение 13 циклов (индекс Перля 1,43–2,65, частота беременностей в течение 13 циклов 2,1%) и в странах Европы и России (NCT02817828) с 28 марта по 31 мая 2018 г. в 10 центрах, в число которых входили ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», ГБУЗ МО МОНИИАГ, с участием 1353 женщин в возрасте 18–35 лет, использовавших Э4+ДРСП в течение 13 циклов; индекс Перля 0,47 [17]. Препарат доступен в странах Европы, в России, США, Канаде и Австралии.

Безопасность Э4

Первый принцип применения КГК заключается в необходимости соблюдения безопасности назначения любого фармакологического препарата, исходя из анализа индивидуальной коморбидности в соответствии с разработанными национальными критериями приемлемости применения препаратов с контрацептивным действием [22].

На протяжении всего исторического периода применения КГК изучаются их тромбогенные и онкологические риски, а также возможности преодоления этих существенных негативных влияний на здоровье женщины посредством изучения новых фармакологических агентов. Чтобы расшифровать молекулярные механизмы и фармакологические эффекты Э4, продолжают доклинические и клинические исследования.

Метаболическая индифферентность. Использование гормональной терапии может повлиять на метаболические маркеры, такие как общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, глюкоза и глобулин, связывающий половые гормоны – ГСПГ (вопрос рассмотрен в разделе о влиянии КГК на гемостаз). Однако согласно имеющимся в настоящее время данным КГК, содержащий Э4, оказывает ограниченное влияние на функцию печени.

Избирательный фармакологический профиль Э4 характеризуется низким влиянием на липидный профиль. Для оценки данных метаболических эффектов КГК изучены различные ассоциации эстрогенов и прогестинов. М. Mawet и соавт. (2015 г.) провели исследование по поиску безопасной схемы и дозы у здоровых женщин в возрасте 18–35 лет. Они назначали 6 различных комбинаций препаратов (5 мг Э4 + 3 мг ДРСП, 10 мг Э4 + 3 мг ДРСП, 5 мг Э4 + 0,15 мг левоноргестрела – ЛНГ, 10 мг Э4 + 0,15 мг ЛНГ, 20 мг Э4 + 0,15 мг ЛНГ, 0,02 мг ЭЭ + 3 мг ДРСП) женщинам в течение 3 последовательных циклов в режиме 24/4. Авторы установили, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие Э4, оказывали незначительное влияние на уровни липопротеинов и триглицеридов по сравнению с группой ЭЭ+ДРСП [23]. Изучили и другие белки печени: концентрации С-реактивного белка, глобулина, связывающего кортизол, глобулина, связывающего тироксин, и церулоплазмину незначительно изменялись при приеме Э4+ДРСП, что подтверждает менее выраженное эстрогенное влияние Э4 на печень при сочетании с антиандрогенными прогестинами (ДРСП, ЛНГ) [23].

Позднее С. Klipping и соавт. (2021 г.) получили аналогичные результаты и сделали выводы, что комбинация 15 мг Э4 + 3 мг ДРСП оказывает менее выраженное влияние, чем Э4 + ДРСП, на параметры липидного спектра и углеводный обмен после 6 циклов применения [24]. При использовании Э4+ДРСП не наблюдалось существенных изменений по сравнению с исходным уровнем холестерина ЛПНП, общего холестерина, соотношения холестерин ЛПВП / холестерин ЛПНП и липопротеина А. Параметры углеводного обмена, включая инсулин натощак и глюкозу, С-пептид и HbA_{1c}, существенно не изменялись на фоне приема 15 мг Э4 + 3 мг ДРСП. Изменения параметров углеводного обмена были минимальными, что указывает на незначительное влияние на гликемический контроль [24]. Однако требуются исследования с более длительным временем наблюдения.

Влияние Э4 на патофизиологические последствия западноевропейской диеты (42% ккал жира, 0,2% холестерина) изучено в клиническом исследовании применения препарата, содержащего 15 мг Э4 + 3 мг ДРСП. Показана ассоциация с благоприятным эффектом на контроль массы тела [25, 26].

В плацебо-контролируемом исследовании E4Relief (NCT02834312) у женщин в постменопаузе, получавших Э4 в дозе 2,5, 5, 10 или 15 мг ежедневно в течение 12 нед, абсолютные изменения уровней глюкозы, триглицеридов, ЛПНП и общего холестерина по сравнению с исходным уровнем были минимальными, статистически незначимыми. Кроме того, уровень ЛПВП увеличился по сравнению с исходным у всех пациентов, принимавших Э4, тогда как в группе плацебо увеличения не наблюдалось. Значительное снижение резистентности к инсулину и уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} наблюдалось в группах, принимавших Э4 в дозах 10 или 15 мг, что указывает на улучшение толерантности к глюкозе при применении Э4-содержащих препаратов у женщин в постменопаузе [27].

Резюме. В совокупности перечисленные данные демонстрируют низкое влияние Э4 на липидный и углеводный обмен в целом и при сравнении с остальными эстрогенами.

Онкологическая безопасность. Многочисленные исследования открыли уникальные свойства Э4 в отношении молочных желез (МЖ). Э4 оказывает в 100 раз менее выраженное пролиферативное действие на эпителиальные клетки МЖ, чем Э2 [28]. Данные тканеспецифические свойства Э4 демонстрируют его ограниченное влияние на пролиферацию нормальных и злокачественных тканей МЖ, что наблюдали на клеточных культурах, у животных с индуцированным раком МЖ (РМЖ), а также у пациенток с терминальной стадией РМЖ. В этих экспериментальных исследованиях введение Э4 в терапевтической дозе не усиливало рост опухоли и не влияло на распространение метастазов. Более того, клиническое исследование у пациенток с прогрессирующим резистентным к антиэстрогенам распространенным РМЖ (IV/IIA), ранее получавших интенсивное лечение, показало, что дозы Э4 20–60 мг оказались безопасными и хорошо переносимыми, а противоопухолевый эффект наблюдался у 5 из 9 пациенток, завершивших 12-недельный курс лечения [19, 29, 30].

В обзорной статье А. Gallez и соавт. приведены данные доклинических и клинических исследований, в которых изучены эстрогенные и антиэстрогенные свойства Э4, а также его влияние в комбинации с ДРСП на риск развития и прогрессирования РМЖ [31]. На примере исследований С. Gérard и А. Gallez, проведенных *in vivo*, показано, что применение КГК, в составе которых содержатся терапевтические дозы Э4 и ДРСП, не сопровождается онкогенным и прометастатическим действием на клетки гормонально зависимой зло-

качественной опухоли МЖ, поскольку не отмечено прогрессирования РМЖ и его метастазирования в легкие [31, 32]. Показано, что Э4 оказывает нейтральное влияние на рост РМЖ в потенциальной терапевтической дозе для менопаузы, в том числе в сочетании с ДРСП [33, 34]. Более того, в исследовании на модели трансгенных мышей показано, что применение Э4 в дозах, превышающих терапевтические, сопровождается противоопухолевой активностью [31].

В исследовании *in vitro* при комбинированном применении Э4 и Э2 выявлен частичный антагонизм Э4 в отношении Э2-индуцированной пролиферации и миграции клеток РМЖ *in vitro* (MCF7, T47D) и роста опухоли МЖ MCF7 *in vivo* при высоких дозах Э4; 10⁻⁸–10⁻⁶ моль/л и 3–10 мг/кг/сут соответственно [34]. Эти данные получены С. Gérard и соавт. на ксенотрансплантатах опухоли человека MCF7 и указывают на антиэстрогенное действие Э4 в опухоли МЖ. Э4 является частичным антагонистом мембранных ЭРа, что предотвращает реализацию мембранно-опосредованного сигнального пути стероидов (сигнальный путь MISS) [18, 31], данная селективность приводит к устранению передачи сигналов в линии клеток РМЖ [30, 35].

Резюме. Таким образом, результаты как доклинических, так и первичных клинических исследований показали, что Э4 не оказывает негативного пролиферативного действия на МЖ и оказывает антипролиферативное действие в опухоли ткани МЖ при применении дозы, превышающей терапевтическую.

Гематологическая безопасность. Поскольку для Э4 по сравнению с Э2 характерен более низкий аффинитет к ЭРа, на фоне применения Э4-содержащих препаратов отмечают более низкую частоту тромботических событий [13, 36]. Доклинические и клинические данные свидетельствуют, что Э4 имеет более избирательный фармакологический профиль по сравнению с другими эстрогенами, в том числе в своем влиянии на гемостаз. Риск тромбоза может модулироваться экспрессией ферментов цитохрома P450 (CYP), участвующих в печеночном метаболизме эстрогенов [36]. Чтобы получить всестороннее понимание метаболического поведения Э4 у людей, провели профилирование метаболитов с помощью масс-спектрометрии с образцами, собранными во время исследования I фазы, в котором участники перорально получали дозу Э4, меченного радиоактивным изотопом. Показано, что ферменты CYP не играют основной роли в метаболизме Э4 [37], и вместо этого Э4 подвергается метаболизму фазы II с образованием неактивных конъюгированных метаболитов. Таким образом, поскольку ферменты CYP не играют важной роли в метаболизме Э4 и поскольку Э4 не подвергается обратному превращению [38], метаболические особенности Э4 могут свидетельствовать о его меньшем влиянии на баланс гемостаза по сравнению с другими эстрогенами.

Объединенный анализ данных двух многоцентровых исследований III фазы, включивших 3 417 участников, показал, что комбинация Э4+ДРСП характеризуется благоприятным профилем безопасности. Сообщалось об одном случае манифестации венозной тромбоэмболии (ВТЭ), который разрешился без последствий после лечения антикоагулянтами [39].

ГСПГ представляет собой белок, связывающий эстрогены и тестостерон. Увеличение уровня ГСПГ принято рассматривать как маркер повышенного риска венозного тромбоза [40]. В целом эстрогены могут вызывать дозозависимое повышение уровня ГСПГ, в то время как прогестагены, напротив, его снижают. Таким образом, сочетание эстрогенного влияния гормонального контрацептива и антиэстрогенного

эффекта прогестана (он выше у прогестинов с остаточной андрогенной активностью) определяет суммарную «эстрогенность» препарата. G. Hammond и соавт. изучали влияние различных эстрогенов на синтез ГСПГ в клетках человека HerG2 и Her89, сверхэкспрессирующих ЭР α . Воздействие Э4 (0,1–1000 нМ) в течение 24, 48 или 72 ч не стимулировало продукцию ГСПГ ни в одной клеточной линии по сравнению со значительным увеличением выработки ГСПГ после воздействия ЭЭ, Э2 и эстриола [41].

В сравнительных исследованиях показано менее выраженное повышение ГСПГ в крови при применении КГК, содержащих Э4, по сравнению с последствиями применения препаратов, содержащих ЭЭ и ДРСП [42] или ЭЭ и ЛНГ [24]. Другие исследования подтвердили гипотезу о незначительном влиянии Э4 на продукцию ГСПГ в составе КОК [13, 26, 43].

В клиническом исследовании E4Relief, проведенном у женщин в постменопаузе, дозозависимое увеличение уровней ГСПГ по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в группах, получавших 2,5, 5, 10 и 15 мг Э4; +10,3, +23,3, +61,8 и +99,4% соответственно [27]. В исследовании H. Coelingh Bennink и соавт. с участием 49 женщин в постменопаузе лечение возрастающими дозами Э4 (2–40 мг) в течение 28 дней вызывало дозозависимое повышение уровня ГСПГ. При рассмотрении различных доз Э4 только группа, принимавшая 10 мг Э4, продемонстрировала такое же увеличение уровней ГСПГ, как и группа, принимавшая 2 мг Э2-валерата (59 и 62% соответственно), что позволяет предположить более низкое стимулирующее воздействие Э4 на синтез ГСПГ [44].

Анализ генерации тромбина используют в качестве маркера гиперкоагуляции и риска ВТЭ [45]. Провели сравнительную оценку влияния КГК, содержащих Э4+ДРСП, ЭЭ+ЛНГ и ЭЭ+ДРСП, на образование тромбина. Данные собраны в ходе исследования E4/DRSP Endocrine Function, Metabolic Control and Hemostasis Study (NCT02957630), в котором тромбограммы и параметры образования тромбина получены для каждого субъекта на исходном уровне и через 6 мес применения КГК. Показано, что Э4+ДРСП не оказывает влияния на генерацию тромбина в отличие от ЭЭ-содержащих КГК, которые индуцировали продукцию прокоагулянтных факторов, снижение синтеза антикоагулянтных факторов и, следовательно, послужили более опасным фоном для протромботического состояния [46, 47]. Таким образом, можно заключить, что применение КГК, содержащих ЭЭ, сопровождается более выраженными протромботическими рисками, в то время как Э4 демонстрирует отсутствие негативного воздействия на гемостаз. Аналогичные данные получены в исследовании S. Kluff и соавт., в котором показано отсутствие негативного влияния применения КОК с Э4 на показатели-маркеры гемостаза, включая фибриноген, протромбин, D-димер, активность фактора VIII, протеин С, протеин S, антитромбин и ингибитор пути тканевого фактора [40].

Согласно данным сравнительных клинических исследований через 6 мес применения КГК, содержащего Э4+ДРСП, изменение чувствительности к активированному протеину С и эндогенный тромбиновый потенциал составили +30%, показатели для КГК, содержащих ЭЭ+ЛНГ и ЭЭ+ДРСП, составили +165 и +219% соответственно. В целом изменения параметров гемостаза (в том числе белков-антикоагулянтов и фибринолитических белков) были менее выраженными или сопоставимыми с характерными для ЭЭ+ЛНГ и ЭЭ+ДРСП [13]. Важно отметить, что в данном исследовании показано, что абсолютные изменения параметров гемостаза по сравнению с исходным уровнем были также минимальными у женщин в постменопаузе, получавших Э4 в течение 12 нед.

Ориентировочно в начале 2024 г. после одобрения протокола FDA ожидается инициация исследования INAS-SEEC (Международное исследование активного наблюдения: исследование безопасности контрацептивного средства эстроген Э4), сравнительное проспективное активное эпиднадзорное неинтервенционное исследование, охватывающее три когорты [48] пользователей (начавших и возобновляющих прием) гормональных контрацептивов (22 700 пользователей Э4/ДРСП, 22 700 – ЭЭ/ДРСП и 22 700 пользователей ЭЭ/ЛНГ и других КГК). В течение 2 лет 68 100 участников будут находиться под наблюдением для оценки рисков ВТЭ и артериальной тромбоэмболии на 10 тыс. женщин-лет. В исследовании не будут включены женщины, у которых с момента родов прошло менее 6 нед., а также перенесшие онкологическое заболевание, однако планируется включение достаточного количества женщин, страдающих ожирением. Окончательный отчет об исследовании будет доступен после 12 декабря 2029 г.

Резюме. Особенного внимания с позиций клинической безопасности заслуживает минимальное влияние Э4 на факторы свертывания крови. Благодаря селективному действию и метаболической индифферентности сочетание Э4 с ДРСП в КОК оказывает незначительное прокоагуляционное воздействие по сравнению с комбинациями ЭЭ+ЛНГ и ЭЭ+ДРСП. Хотя доступные данные по гемостазу, описанные выше, позволяют предположить, что КОК Э4+ДРСП могут быть связаны с более низким риском ВТЭ. Это необходимо продемонстрировать на более крупной популяции в пострегистрационных исследованиях безопасности.

Репродуктивная безопасность. В связи с недостаточной осведомленностью врачей и пользователей о преимуществах и ограничениях препаратов для контрацепции, данное направление окружено искусственными страхами и заблуждениями о негативном влиянии на здоровье женщины в целом и в частности на фертильность, поскольку проявляется ятрогенной аменореей, в связи с чем нежелательные эффекты, в том числе временные и обратимые, сопровождаются снижением комплаентности пользователя и даже отказом от применения контрацепции. Между тем доказано, что гормональная контрацепция не влияет на фертильность независимо от длительности применения, при этом нередко желанная беременность наступает в первом цикле после отмены препарата [22, 49, 50].

В исследовании I. Duijkers и соавт., в котором принимали участие здоровые молодые женщины с подтвержденным овуляторным циклом, показано, что восстановление овуляторных циклов после прекращения применения Э4-содержащего КГК происходит в среднем через 15,5 дней после окончания его применения [51].

Неконтрацептивные эффекты Э4

Вторым основополагающим и не менее значимым при выборе препарата принципом является учет индивидуальных потребностей и предпочтений пациента. Плейотропное воздействие компонентов в составе КГК, с одной стороны, предупреждает наступление незапланированной беременности, с другой стороны, помогает обеспечить оптимальное состояние здоровья женщин детородного возраста за счет широкого спектра неконтрацептивных эффектов. Нивелируя флуктуацию половых гормонов в течение менструального цикла и снижая митотическую активность клеток, КГК применяются для лечения и профилактики предменструального синдрома, синдрома гиперандрогении, рецидивирующих функциональных кист, эндометриоза, гиперплазии эндометрия, миомы матки, а также аномальных маточных

кровотечений без органических причин у женщин, заинтересованных в контрацепции [31, 52]. Особенного внимания заслуживает онкопротективный эффект КГК, который уже доказан в виде снижения рисков развития рака яичников и эндометрия, а также колоректального рака, рака поджелудочной железы и легких [53]. Однако высокоперспективным представляется дальнейшее изучение антипролиферативного эффекта.

Профилактика и лечение РМЖ. Этот вариант рака занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения во всем мире и в России в частности – 22,1 и 15,8% соответственно [54]. Продолжается изучение влияния Э4 на онкогенез в МЖ и на прогрессирование РМЖ. Чтобы оценить влияние Э4 на МЖ, мышам препубертатного возраста с удаленными яичниками вводили перорально различные дозы Э4 (0,3, 1, 3 или 10 мг/кг в день) или Э2 (1 мг/кг в день) в течение 14 дней [28]. Полученный результат по экспрессии матричной РНК циклина D1 и Ki67 указывает на более низкий пролиферативный эффект для Э4 [28].

Как геномные, так и негеномные действия ЭРа играют ключевую роль и действуют согласованно, индуцируя пролиферацию и выживание клеток РМЖ [55, 56]. S. Liu и соавт. исследовали влияние различных эстрогенов, включая Э2 и Э4, на пролиферацию ЭР-позитивной (ЭР+) линии клеток РМЖ ZR 75-1 in vitro [57]. Все протестированные эстрогены вызывали значительную стимуляцию пролиферации клеток. При самой низкой концентрации (10⁻¹⁰ М) Э4 оказывал значительно меньший стимулирующий эффект, чем Э2, тогда как при более высоких концентрациях (≥10⁻⁹ М) Э2 и Э4 стимулировали пролиферацию клеток в одинаковой степени.

Актуальным представляется изучение влияния Э4 на прогрессирование РМЖ. Эффекты Э4 на миграцию и инвазию клеток РМЖ протестированы отдельно или в присутствии Э2. Воздействие Э4 на клетки T47-D значительно менее выраженно стимулировало миграцию и инвазию по сравнению с Э2. Кроме того, интересным феноменом является факт подавления Э4 инвазии опухоли, стимулированной Э2 [58]. В более широком доклиническом исследовании, объединившем генетически сконструированные мышинные модели, ксенотрансплантаты человеческих клеточных линий и гормонозависимые аутентичные ксенотрансплантаты, полученные от пациентов с опухолями МЖ, авторы показали ограниченное влияние Э4 на рост РМЖ in vivo при использовании в дозах, требуемых для достижения контрацепции или коррекции менопаузальных симптомов [33]. C. Gerard и соавт. анализировали влияние комбинированного лечения Э2 и Э4 на рост опухоли MCF-7, при этом мыши с удаленными яичниками, которым имплантировали клетки MCF-7 и подкожно вводили осадок Э2, ежедневно получали перорально Э4 (1, 3 или 10 мг/кг/день) в течение 5 нед. В этих условиях Э4 ослаблял индуцированный Э2 рост опухоли дозозависимым образом. Воздействие комбинации Э2+Э4 уменьшало объем и вес опухоли примерно на 50% по сравнению с мышами, подвергавшимися воздействию только Э2. Этот антагонистический эффект Э4 в присутствии Э2 для пролиферации клеток MCF-7 in vitro становился максимальным, когда концентрация Э4 как минимум в 100 раз выше, чем Э2 [32].

Сообщается, что внеядерная передача сигналов между ЭРа и нерцепторными тирозинкиназами Src играет важную роль при ЭР+ РМЖ [59] и представляет собой потенциальную новую терапевтическую мишень при РМЖ [60]. C. Singer и соавт. изучили влияние 14-дневного предоперационного лечения Э4 в дозе 20 мг в день на маркеры проли-

ферации опухоли, исследовали в предоперационном периоде у 30 женщин в пре- и постменопаузе с ранним ЭР+ РМЖ. Э4 оказывал значительный проапоптотический эффект на опухолевую ткань, тогда как экспрессия Ki67 (маркера клеточной пролиферации) оставалась неизменной как у женщин в пременопаузе, так и в постменопаузе [29]. В исследовании M. Schmidt и соавт. провели оценку эффективности применения высоких доз Э4 у пациенток в постменопаузе с предварительно леченным, местно-распространенным и/или метастатическим ЭР+/HER2- РМЖ (IB/IIA). Когорты из 3 пациенток получали 20, 40 или 60 мг в день Э4 в течение 12 нед перорально. Продемонстрированы объективные противоопухолевые эффекты, оцененные с помощью компьютерной томографии в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) у 5 из 9 пациенток, завершивших 12-недельное лечение Э4, со стабилизацией заболевания у 4 пациенток (1 пациент в группе, принимавшей 20 мг, и 3 пациента, принимавших 40 мг) и полным ответом у 1 пациента при дозе 20 мг [30].

На основании наблюдаемого в доклинических исследованиях противоопухолевого потенциала Э4 проведены исследования, изучавшие эффективность Э4 для лечения инвазивного РМЖ и рака предстательной железы, продемонстрировавшие противоопухолевый эффект высоких доз Э4 (20–40 мг) при обоих видах рака [30], в связи с чем в перспективе предстоит уточнить профиль эффективности и безопасности назначения Э4 в качестве селективных эстроген-рецепторных модуляторов. Это свойство Э4 связано с антагонистическим действием на пролиферацию, миграцию и инвазию клеток МЖ. Учитывая более благоприятный профиль безопасности Э4 при оценке частоты манифестации таких нежелательных проявлений, как приливы, тошнота, артериальная гипертензия, ТЭО и гиперплазия эндометрия, препарат мог бы применяться в качестве селективного модулятора рецепторов эстрогена как альтернатива тамоксифену, однако данные ограничены из-за сложности формирования крупных когорт пациентов и необходимости длительного наблюдения исходов [30].

Помимо ЭР-опосредованного воздействия на пролиферацию клеток МЖ, выработка высокорепактивных метаболитов эстрогена также способствует риску канцерогенеза [61, 62]. При этом важно отметить, что ферменты CYP не играют основной роли в метаболизме Э4, что позволяет предположить, что метаболизм Э4 не приводит к образованию реактивных метаболитов и что Э4 может быть лишен этого пути канцерогенеза в отличие от других эстрогенов. Эта гипотеза нуждается в проверке в специальных исследованиях.

В соответствии с многообещающими результатами исследований, дополнительного изучения в будущем заслуживает потенциал применения Э4 для лечения гормонорезистентного РМЖ [32]. Во всех случаях необходимо проводить междисциплинарное консультирование по вопросам контрацепции у женщин с РМЖ.

Резюме. Молекулярный механизм действия Э4 может свидетельствовать о более низком влиянии Э4 на пролиферацию клеток МЖ и рост РМЖ, наблюдаемом в доклинических и клинических исследованиях.

Заместительная/Менопаузальная гормональная терапия. Опасения в контексте «контрацепция и перименопауза» связаны с суждениями о нежелательных эффектах, включая повышенный риск РМЖ и ТЭО (данный аспект подробно разобран выше). Поэтому продолжают исследования, направленные на изучение возможности применения Э4 как компонента заместительной/менопаузальной гормональной терапии (ЗГТ/МГТ).

Характеристики Э4 делают его потенциально подходящим соединением для использования по дополнительным показаниям, таким как ЗГТ/МГТ [63]. Клиническое исследование фазы II E4Relief проведено с целью выбора эффективной дозы Э4 для облегчения климактерических симптомов. В общей сложности 257 женщин в постменопаузе в возрасте 40–65 лет с умеренными или тяжелыми эпизодами (7 эпизодами в день, 50 в неделю) получали ежедневную дозу Э4 (2,5, 5, 10 или 15 мг) в течение 12 нед. Частота приливов снижалась, причем наиболее выраженные изменения как на 4-й, так и на 12-й неделе наблюдались в группе пациентов, принимавших Э4 в дозе 15 мг [64].

В настоящее время проводятся клинические исследования III фазы с применением 15–20 мг Э4. Показано, что у женщин в постменопаузе, получавших только перорально Э4 (2,5, 5, 10 или 15 мг) в течение 12 нед, толщина эндометрия увеличивалась во время лечения дозозависимым образом. Хотя средняя толщина эндометрия на исходном уровне составляла 2,5 мм и была сопоставима между группами, средняя толщина эндометрия составляла от 3,9 мм (Э4 2,5 мг) до 6,2 мм (Э4 15 мг) на 4-й неделе. Толщина эндометрия оставалась стабильной до 12-й недели для всех групп, кроме группы Э4 в дозе 15 мг, в которой средняя толщина эндометрия увеличилась до 7,9 мм. Однако ни в одной из групп лечения не наблюдалось гиперплазии эндометрия. Толщина эндометрия нормализовалась и вернулась к исходному уровню (3,2 мм) после лечения прогестинном (10 мг дидрогестерона ежедневно в течение 14 дней) по завершении исследования [64]. В том же исследовании оценивали влияние Э4 на цитологические параметры (индекс созревания вагинальных эпителиальных клеток, степень созревания, pH влагалища), проявления генитоуринарного менопаузального синдрома (сухость влагалища, боль во влагалище, связанная с сексуальной активностью, раздражение/зуд влагалища, дизурия) и качество жизни в целом. Снижение парабазальных и промежуточных клеток и увеличение поверхностных клеток наблюдалось на 12 нед во всех группах Э4 по сравнению с исходным уровнем, что указывает на улучшение вагинальной эстрогенизации со значительным эффектом в группе Э4 в дозе 15 мг. Кроме того, показатель созревания увеличен во всех группах Э4. Во всех группах Э4 pH влагалища снизился и слегка увеличился в группе плацебо. Э4 способствовал эстрогенному действию во влагалище и уменьшению признаков атрофии, подтверждая, что Э4 является многообещающим вариантом купирования этих симптомов менопаузы. Что касается симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома, о которых сообщали сами пациенты, у них по сравнению с группой плацебо на 12-й неделе значительно снизились проявления сухости влагалища (в группе Э4 15 мг) и интенсивность вагинальной боли (в группах Э4 5, 10 и 15 мг), в то время как изменения, наблюдавшиеся в отношении раздражения/зуда и дизурии, были незначительными. Следует отметить, что исследование разработано с основной целью оценить влияние Э4 на вазомоторные проявления климактерия (а не сосредоточиться конкретно на генитоуринарных симптомах). Наиболее выраженное улучшение качества жизни на основании данных опросника отмечено в группе, получавшей Э4 в дозе 15 мг [64].

Поддержание костной массы. Исследования *in vivo* показали, что Э4 может играть полезную роль в поддержании костной массы. Данные о пользе Э4 для костей получены в ходе исследования фазы II, в котором оценивалась высокая доза Э4 (40 мг) у пациентов мужского пола с распространенным раком простаты, нуждающихся в андрогенной депривационной терапии, где Э4 оценивался как компонент

сопроводительной поддерживающей терапии, направленный на повышение эффективности и снижение нежелательных эффектов данной терапии, включая ассоциированную потерю костной массы. Таким образом, вторичные конечные точки исследования включали оценку костного метаболизма (остеокальцин и телопептид коллагена I типа). В то время как маркеры костного метаболизма увеличились в группе, получавшей только агонист рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (48% для остеокальцина и 151% для телопептида) на 24-й неделе. Эти параметры значительно снизились по сравнению с исходным уровнем в группе, получавшей терапию, «усиленную» назначением Э4 [65].

В исследовании многократного повышения дозы с участием женщин в постменопаузе лечение Э4 вызывало изменения маркеров костного обмена, включая существенное дозозависимое снижение уровня остеокальцина, что указывает на профилактический эффект в отношении потери костной массы [44].

В исследовании фазы II E4Relief, в котором женщины в постменопаузе получали Э4 по 2,5, 5, 10 или 15 мг ежедневно в течение 12 нед, наблюдались благоприятные изменения в маркерах костного обмена (остеокальцин и С-концевой телопептид коллагена I типа) для групп, принимавших от 5 мг Э4, по сравнению с исходным уровнем и с плацебо. Влияние Э4 (группы по 5, 10 и 15 мг) на телопептид и остеокальцин после 12 нед лечения не было значимым по сравнению с исходным уровнем, но было значительным по сравнению с плацебо [27]. Хотя этот эффект согласуется с ролью эстрогенов в ремоделировании кости и демонстрирует потенциально лечебный эффект Э4 при остеопорозе, для подтверждения необходимы дополнительные клинические данные (включая частоту низкотравматичных переломов).

Резюме. В результате доклинических исследований показано, что Э4 предотвращает остеопороз за счет увеличения минеральной плотности костей и стимуляции пролиферации остеобластов.

Ангиопротективный эффект. Известно, что эстрогены модулируют физиологию и функцию сердечно-сосудистой системы (ССС), поэтому влияние Э4 тщательно оценено в доклинических моделях различных сердечно-сосудистых функций. Антиоксидантное действие Э4 осуществляется за счет воздействия на рецепторы ЭР α и ЭР β . Наиболее благотворное влияние Э4 на сосудистую систему связано с активацией мембранного ЭР α эндотелиальных клеток сосудов, включая усиление продукции оксида азота, вазодилатацию, повышение репарации эндотелия и снижение риска атеросклероза. Влияние Э4 на эти функции ССС ограничено доклиническими данными [66–69], клинические данные в настоящее время отсутствуют. Однако некоторые авторы считают, что в перспективе у женщин с неврологическими расстройствами может быть реализован терапевтический потенциал Э4 [32, 70].

Нейропротективное действие. В результате доклинических исследований показано, что Э4 оказывает благоприятное воздействие на центральную нервную систему и способен предотвращать появление вазомоторных симптомов на животной модели [71]. Нейропротекторные эффекты, проявляемые Э4, связаны с его способностью индуцировать синтез аллопрегнанола и β -эндорфина [72]. Кроме того, показано, что Э4 ослабляет повреждение головного мозга на неонатальной модели гипоксически-ишемической энцефалопатии у крыс, поскольку может эффективно снижать уровни кальций-связывающего белка S100B и глиального фибриллярного кислого белка в крови, которые признаны биомаркерами повреждения головного мозга [70].

Профилактика алопеции. В 2023 г. С. Gerard и соавт. показали, что Э4 продлевает анаген в волосных фолликулах кожи головы здоровых женщин путем положительной модуляции функции дермальных сосочков и генерации стволовых клеток-предшественников *ex vivo* [73]. Волосная фолликула (ВФ) человека представляет собой миниатюрный нейроэндокринный орган, который отзывчиво реагирует на широкий спектр гормонов, а также вырабатывает их, влияя на цикл роста и метаболизма. Подобно системе гипоталамус–гипофиз–надпочечники и щитовидной железе функция ВФ регулируется внутрифолликулярными нейроэндокринными осями, а также местной секрецией пролактина. В этом отношении эстрогены играют непосредственную роль, поскольку рецепторы эстрогена заметно экспрессируются в эпителии ВФ кожи головы. В то время как обнаружено, что повышенные уровни эстрогена коррелируют с увеличением количества анагенных ВФ во время беременности, женщины в постменопаузе все чаще страдают от выпадения волос по женскому типу из-за снижения секреции эстрогена яичниками. Поскольку, как отмечено выше, в настоящее время Э4 находится на поздней стадии клинической разработки для использования в качестве гормональной терапии в менопаузе, проведено исследование, цель которого – оценить способность Э4 регулировать цикл роста волос. Лобно-височные микродиссекционные ВФ во всю длину от 4 здоровых женщин-доноров (>50 лет) подвергались воздействию различных концентраций Э4 (300 нМ, 3 мкМ и 30 мкМ) *ex vivo*. Впоследствии определяли стадию цикла волос, пролиферацию кератиноцитов матрикса волос (Ki-67), индуктивность дермального сосочка – ДС (экспрессию версикана и активность щелочной фосфатазы), эмиграцию фибробластов (плотность клеток в ДС, дермальной чашечке и ножке), а процент предшественников стволовых клеток ВФ (CD34+) оценивали с помощью количественной (иммуно-) гистоморфометрии. Лечение Э4 приводило к тенденции (300 нМ и 30 мкМ) или значительному (3 мкМ) увеличению количества анагенных (растущих) ВФ, что дополнительно поддерживалось усиленной пролиферацией кератиноцитов матрикса волос. Хотя обработка Э4 не влияла ни на размер, ни на плотность клеток в ДС, в стебле ДС и дермальной чашечке обнаружено значительно меньшее количество клеток, что указывает на меньшую эмиграцию фибробластов. Кроме того, обработка Э4 стимулировала индуктивность фибробластов ДС, о чем свидетельствует тенденция повышения экспрессии версикана и активности щелочной фосфатазы в ДС, причем значительно только в анагенных ВФ. Более того, применение 3 мкМ Э4 положительно повлияло на образование потомства стволовых клеток за счет значительного увеличения процента клеток CD34+ в надбульбарном внешнем корневом влагалище ВФ. В совокупности данные показывают, что применение Э4 усиливает поддержание анагена, уменьшает эмиграцию ДС-фибробластов, стимулирует индуктивность ДС и способствует расширению потомства стволовых клеток ВФ. Таким образом, данные указывают на потенциальную роль Э4 в предотвращении развития катагена и изменений, которые, как известно, участвуют в миниатюризации ВФ, и способствуют дальнейшему изучению Э4 в качестве возможной стратегии лечения нарушений выпадения волос, таких как выпадение волос в постменопаузе.

Заключение

Сохранение женского репродуктивного здоровья является одной из приоритетных задач здравоохранения на государственном уровне. КГК давно и надежно продемон-

стрировали контрацептивную эффективность на популяционном уровне. Э4 является первым нативным эстрогеном с селективной тканевой активностью (Natural Estrogen with Selective Tissues activity, NEST), поскольку способен оказывать разнонаправленное действие в отношении ЭРа с мембранной (ингибирование) и ядерной (активация, благодаря которой наблюдаются положительные эффекты в виде остеопротективного действия, вульвовагинального здоровья, ангиопротективного действия в отношении сосудов сердца и головного мозга) локализацией [34]. Пройден большой плодотворный путь от доклинической к клинической фармакологии и в понимании молекулярного механизма действия, прежде чем Э4 одобрили для применения в качестве эстрогенного компонента КГК (Э4+ДРСП). В дальнейшем препарат продемонстрировал благоприятный профиль эффективность–безопасность–комплаентность. Доказано, что сочетание Э4+ДРСП оказывает минимальное влияние на углеводный и липидный обмен [24] с ограниченным влиянием на параметры гемостаза [13, 40] и отсутствием повышения риска РМЖ в терапевтических концентрациях [33]. При этом уникальная антиэстрогенная активность проявляется в виде антагонистического эффекта при избыточной пролиферации в МЖ в присутствии Э2.

Эстрогенная активность Э4 обеспечивает подавление овуляции, нейропротективный эффект, повышение минеральной плотности костной ткани, ангиопротективный эффект и пролиферацию эндометрия и эпителия влагалища. Кроме того, Э4+ДРСП не удлиняет интервал Q–T до клинически значимой степени [35].

В настоящее время Э4 находится на поздней стадии клинических исследований для дальнейшего использования в качестве МГТ для облегчения вазомоторных симптомов. По мнению ученых, Э4 представляет собой многообещающий вариант для использования в составе КГК и МГТ, поскольку он оказывает адекватное эстрогенное действие на маточно-влагалищные и костную ткани, а также на ССС и нервную систему, в то же время проявляя в целом ограниченное влияние на параметры печени. Эти возможности Э4 для применения в области женского здоровья являются кульминацией усилий по характеристике фармакологической активности и профиля безопасности этого природного эстрогена. Терапевтические цели Э4 распространены на многие ткани и биологические процессы. Применение Э4 в составе КГК является перспективным благодаря доказанной разнонаправленности, эффективности и безопасности – ключевым принципам персонализации современной гормональной контрацепции. Согласно современным представлениям фетальный Э4 представляет собой молекулу с высоким профилем безопасности, которая может стать в перспективе альтернативой классическим эстрогенам. Благодаря минимальному влиянию на систему факторов свертывания крови в печени предполагается, что риск ВТЭ будет даже ниже, чем при применении КОК, содержащих Э2. Кроме того, Э4 оказывает ограниченное влияние на липиды сыворотки крови, уровень глобулина, связывающего половые гормоны. Фармакологические свойства Э4 характеризуют его как компонент КОК, подходящего для контрацепции у женщин репродуктивного возраста. Помимо того, что Э4-содержащий контрацептив обладает всеми благоприятными свойствами КГК (устранение проявлений гиперандрогении, снижение выраженности болевого синдрома при менструации и объема менструальной кровопотери, а также риска рецидивирования функциональных кист яичников), для него характерно уникальное в клиническом аспекте протективное и антипролиферативное действие. Терапев-

тическая доза Э4 в сочетании с ДРСП в составе КГК может обеспечить оптимальное соотношение безопасность–польза в отношении риска возникновения РМЖ по сравнению с альтернативными режимами гормональной терапии, доступной в настоящее время.

Обзор публикаций последних лет показал, что фармакологические свойства Э4 характеризуют его как полезную молекулу, инновационную для гормональной контрацепции, а сочетание Э4 с ДРСП в составе КГК предопределяет высокую приемлемость при отсутствии негативных метаболическим эффектов.

Таким образом, Э4, как представитель III поколения эстрогенов в составе КГК, может обеспечить в перспективе дополнительные преимущества для здоровья женщин, что на ближайшие годы останется предметом большого интереса исследователей и будет способствовать дальнейшей персонализации выбора и безопасного использования гормональной контрацепции.

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. МакВэй Э., Джиллбоуд Дж., Хамбэг Р. Репродуктивная медицина и планирование семьи: Практическое руководство. Под ред. проф. В.Н. Прилепской, акад. РАН Г.Т. Сухих. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2016 [MakVei E, Dzhillboud Dz, Khambeg R. Reproductivnaia meditsina i planirovanie sem'i: Prakticheskoe rukovodstvo. Pod red. prof. VN Prilepskoi, akad. RAN GT Sukhikh. Per. s angl. Moscow: MEDpress-inform, 2016 (in Russian)].
2. Россия в цифрах. 2020: Краткий статистический сборник. Росстат. М. 2020 [Rossiia v tsifrakh. 2020: Kratkii statisticheskii sbornik. Rosstat. Moscow. 2020 (in Russian)].
3. Health Care Market Research Pan-European Study, 2019.
4. Inzama W, Kaye DK, Kayondo SP, Nsanja JP. Gaps in available published data on abortion in Uganda and the missed opportunity to inform policy and practice. *Int J Gynecol Obstet.* 2023;161(1):1-7. DOI:10.1002/ijgo.14588
5. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):516-21. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.4942
6. Pincus G, Garcia CR, Rock J, et al. Effectiveness of an oral contraceptive; effects of a progestin-estrogen combination upon fertility, menstrual phenomena, and health. *Science.* 1959;130(3367):81-3. DOI:10.1126/science.130.3367.81
7. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):580.e1-9. DOI:10.1016/j.ajog.2017.02.002
8. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9364):1159-67. DOI:10.1016/s0140-6736(03)12949-2
9. Both S, Lew-Starowicz M, Luria M, et al. Hormonal Contraception and Female Sexuality: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med.* 2019;16(11):1681-95. DOI:10.1016/j.jsxm.2019.08.005
10. Charlton BM, Rich-Edwards JW, Colditz GA, et al. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ.* 2014;349:g6356. DOI:10.1136/bmj.g6356
11. Zafrakas M, Grimbizis G, Timologou A, Tarlatzis BC. Endometriosis and ovarian cancer risk: a systematic review of epidemiological studies. *Front Surg.* 2014;1:14. DOI:10.3389/fsurg.2014.00014
12. Li J, Panucci G, Moeny D, et al. Association of risk for venous thromboembolism with use of low-dose extended- and continuous-cycle combined oral contraceptives: A safety study using the sentinel distributed database. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1482-8. DOI:10.1001/jamainternmed.2018.4251
13. 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
14. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5298. DOI:10.1136/bmj.f5298
15. Kaunitz AM, Achilles SL, Zatik J, et al. Pooled analysis of two phase 3 trials evaluating the effects of a novel combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone on bleeding patterns in healthy women. *Contraception.* 2022;116:29-36. DOI:10.1016/j.contraception.2022.07.010
16. Fruzzetti F, Fideicicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med.* 2021;10(23):5625. DOI:10.3390/jcm10235625
17. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG.* 2022;129(1):63-71. DOI:10.1111/1471-0528.16840
18. Lee A, Syed YY. Estetrol/Drospirenone: A Review in Oral Contraception. *Drugs.* 2022;82(10):1117-25. DOI:10.1007/s40265-022-01738-8
19. Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception.* 2021;104(3):222-8. DOI:10.1016/j.contraception.2021.05.002
20. Hagen AA, Barr M, Diczfalusy E. Metabolism of 17-Beta-oestradiol-4-14-C in early infancy. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1965;49:207-20.
21. Arnal JF, Lenfant F, Metivier R, et al. Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications. *Physiol Rev.* 2017;97(3):1045-87. DOI:10.1152/physrev.00024.2016
22. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Изд. перераб. и доп. Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М. 2023 [Natsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratsheptsii. Izd. pererab. i dop. Pod red. GT Sukhikh, VN Prilepskoi. Moscow. 2023 (in Russian)].
23. Mawet M, Maillard C, Klipping C, et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015;20(6):463-75. DOI:10.3109/13625187.2015.1068934

24. 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
25. 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
26. Gemzell-Danielsson K, Cagnacci A, Chabbert-Buffet N, et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2022;27(5):373-83. DOI:10.1080/13625187.2022.2093850
27. Douxfils J, Gaspard U, Taziaux M, et al. Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women. *Climacteric*. 2023;26(1):55-63. DOI:10.1080/13697137.2022.2139599
28. Gerard C, Blacher S, Communal L, et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol*. 2015;224(1):85-95. DOI:10.1530/JOE-14-0549
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. Schmidt M, Lenhard H, Hoenig A, et al. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and well-being with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(6):1833-42. DOI:10.1007/s00432-020-03472-8
31. Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, et al. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021;26(3):297-308. DOI:10.1007/s10911-021-09497-0
32. Gerard C, Mestdagt M, Tskitshvili E, et al. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. *Oncotarget*. 2015;6(19):17621-36. DOI:10.18632/oncotarget.4184
33. Gallez A, Blacher S, Maquoi E, et al. Estetrol Combined to Progestogen for Menopause or Contraception Indication Is Neutral on Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(10):2486. DOI:10.3390/cancers13102486
34. Gerard C, Foidart JM. Estetrol: From Preclinical to Clinical Pharmacology and Advances in the Understanding of the Molecular Mechanism of Action. *Drugs R D*. 2023;23(2):77-92. DOI:10.1007/s40268-023-00419-5
35. Mayne Pharma. NEXTSTELLIS (estetrol/drospirenone) tablets: US prescribing information. 2021. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/> Accessed: 09.06.2022.
36. Foidart JM, Gaspard U, Pequeux C, et al. Unique vascular benefits of estetrol, a native fetal estrogen with specific actions in tissues (NEST). In: Sex steroids' Effects on Brain, Heart and Vessels. Brinton R, Genazzani A, Simoncini T, Stevenson J (eds). ISGE series. Volume 6. P. 169-95. Cham: Springer, 2019. DOI:10.1007/978-3-030-11355-1_12
37. Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric*. 2008;11(Suppl. 1):64-8. DOI:10.1080/13697130802050340
38. Gérard C, Apter D, Chatel G, et al. RF34 | PMON202 The Human Metabolic Profile of Estetrol. *J Endocrine Society*. 2022;6(Suppl. 1):A714-5. DOI:10.1210/jendso/bvac150.1472
39. 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
40. Kluff C, Zimmerman Y, Mawet M, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*. 2017;95(2):140-7. DOI:10.1016/j.contraception.2016.08.018
41. Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M, Coelingh Bennink HJ. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric*. 2008;11(Suppl. 1):41-6. DOI:10.1080/13697130701851814
42. Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K, et al. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):992-7. DOI:10.1111/j.1538-7836.2012.04720.x
43. Grandi G, Del Savio MC, Lopes da Silva-Filho A, Facchinetti F. Estetrol (E4): The new estrogenic component of combined oral contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(4):327-30. DOI:10.1080/17512433.2020.1750365
44. 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
45. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(1):4-15. DOI:10.1159/000071636
46. Morimont L, Haguët H, Dogné JM, et al. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:769187. DOI:10.3389/fendo.2021.769187
47. Morimont L, Jost M, Gaspard U, et al. Low Thrombin Generation in Users of a Contraceptive Containing Estetrol and Drospirenone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108(1):135-43. DOI:10.1210/clinem/dgac511
48. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06186271?rank=2>
49. Briggs P. Contraception A Casebook from Menarche to Menopause. Cambridge University Press. 2015.
50. Руководство по контрацепции. 4-е изд. доп. Под ред. проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2017 [Rukovodstvo po kontratsepsii. 4-e izd. dop. Pod red. prof. VN Prilepskoi. Moscow: MEDpress-inform, 2017 (in Russian)].
51. Duijkers I, Klipping C, Kinet V, et al. Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function. *Contraception*. 2021;103(6):386-93. DOI:10.1016/j.contraception.2021.03.003
52. Khbouz B, de Bournonville C, Court L, et al. Role for the membrane estrogen receptor alpha in the sexual differentiation of the brain. *Eur J Neurosci*. 2020;52(1):2627-45. DOI:10.1111/ejn.14646
53. Юрова М.В., Межевитинова Е.А., Якушевская О.В., и др. Влияние гормональной контрацепции на риск развития рака молочной железы. *Современная Онкология*. 2023;25(2):199-207 [Iurova MV, Mezhevitinova EA, Yakushevskaya OV, et al. The effect of hormonal contraception on the risk of breast cancer: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):199-207 (in Russian)]. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202287
54. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. 2022 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow. 2022 (in Russian)].
55. Wilkenfeld SR, Lin C, Frigo DE. Communication between genomic and non-genomic signaling events coordinate steroid hormone actions. *Steroids*. 2018;133:2-7. DOI:10.1016/j.steroids.2017.11.005
56. Faltas CL, LeBron KA, Holz MK. Unconventional estrogen signaling in health and disease. *Endocrinology*. 2020;161(4):bqaa030. DOI:10.1210/endo/bqaa030
57. Liu S, Ruan X, Schultz S, et al. Oestetrol stimulates proliferation and oestrogen receptor expression in breast cancer cell lines: comparison of four oestrogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(1):29-35. DOI:10.3109/13625187.2014.951997
58. Giretti MS, Montt Guevara MM, Cecchi E, et al. Effects of Estetrol on Migration and Invasion in T47-D Breast Cancer Cells through the Actin Cytoskeleton. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:80. DOI:10.3389/fendo.2014.00080
59. Chiu JH, Wen CS, Wang JY, et al. Role of estrogen receptors and Src signaling in mechanisms of bone metastasis by estrogen receptor positive breast cancers. *J Transl Med*. 2017;15(1):97. DOI:10.1186/s12967-017-1192-x

60. Jacquemetton J, Kassem L, Poulard C, et al. Analysis of genomic and non-genomic signaling of estrogen receptor in PDX models of breast cancer treated with a combination of the PI3K inhibitor alpelisib (BYL719) and fulvestrant. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):57. DOI:10.1186/s13058-021-01433-8
61. Cavalieri EL, Rogan EG. Depurinating estrogen-DNA adducts in the etiology and prevention of breast and other human cancers. *Future Oncol.* 2010;6(1):75-91. DOI:10.2217/fon.09.137
62. Аполихина И.А., Прилепская В.Н., Горбунова Е.А., и др. Эстетрол – новая ступень комбинированной гормональной контрацепции. *Акушерство и гинекология.* 2023;(3):134-40 [Apolikhina IA, Prilepskaya VN, Gorbunova EA. Estetrol – a new stage of combined hormonal contraception. *Obstetrics and Gynecology.* 2023;(3):134-40 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.72
63. Gérard C, Arnal JF, Jost M, et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(2):121-37. DOI:10.1080/17512433.2022.2054413
64. 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
65. Coelingh Bennink HJT, Van Moorselaar JA, Crawford ED, et al. Estetrol cotreatment of androgen deprivation therapy in infiltrating or metastatic, castration-sensitive prostate cancer: a randomized, double-blind, phase II trial (PCombi). *Eur Urol Open Sci.* 2021;28:52-61. DOI:10.1016/j.euro.2021.04.005
66. Montt-Guevara MM, Palla G, Spina S, et al. Regulatory effects of estetrol on the endothelial plasminogen pathway and endothelial cell migration. *Maturitas.* 2017;99:1-9. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.02.005
67. Guivarc'h E, Buscato M, Guihot AL, et al. Predominant Role of Nuclear Versus Membrane Estrogen Receptor α in Arterial Protection: Implications for Estrogen Receptor α Modulation in Cardiovascular Prevention/Safety. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13):e008950. DOI:10.1161/JAHA.118.008950
68. Davezac M, Zahreddine R, Buscato M, et al. The different natural estrogens promote endothelial healing through distinct cell targets. *JCI Insight.* 2023;8(5):e161284. DOI:10.1172/jci.insight.161284
69. Dama A, Baggio C, Trevisi L, et al. Regulation of human endothelial cell migration by oral contraceptive estrogen receptor ligands. *Eur J Pharmacol.* 2023;945:175591. DOI:10.1016/j.ejphar.2023.175591
70. Tskitishvili E, Pequeux C, Munaut C, et al. Use of estetrol with other steroids for attenuation of neonatal hypoxic-ischemic brain injury: to combine or not to combine? *Oncotarget.* 2016;7(23):33722-43. DOI:10.18632/oncotarget.9591
71. Holinka CF, Brincat M, Coelingh Bennink HJ. Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flush model. *Climacteric.* 2008;11(Suppl. 1):15-21. DOI:10.1080/13697130701822807
72. Pluchino N, Drakopoulos P, Casarosa E, et al. Effect of estetrol on Beta-Endorphin level in female rats. *Steroids.* 2015;95:104-10. DOI:10.1016/j.steroids.2015.01.003
73. 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. *J Endocrine Society.* 2023;7(Suppl. 1):bvad114.1574. DOI:10.1210/jendso/bvad114.1574

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCUTOR.RU

Истмоцеле: дискуссионные вопросы терминологии, диагностики и лечения

Н.М. Подзолкова^{1,2}, А.В. Демидов³, В.Б. Осадчев^{1,3}, К.В. Бабков^{1,3}, Ю.В. Денисова^{✉1,3}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Частота абдоминального родоразрешения в мире неуклонно растет. Поскольку последнее сопряжено с большим, в сравнении с вагинальными родами, количеством осложнений, увеличение доли родов у женщин с рубцом на матке через естественные родовые пути служит важной стратегической задачей акушерско-гинекологического сообщества. Помимо этого установлено, что у каждой второй пациентки после кесарева сечения формируется дефект области рубца, который часто сопровождается различными нарушениями менструального цикла (в 25,5% случаев – аномальными маточными кровотечениями) и может служить причиной вторичного бесплодия. Как оценка риска развития несостоятельности рубца на этапе прегравидарной подготовки, так и своевременное выявление и лечение симптомов истмоцеле являются серьезными задачами специалистов акушерско-гинекологического профиля. Клинические рекомендации, посвященные проблеме дефекта рубца на матке после кесарева сечения, на данный момент не разработаны. С целью стандартизации подходов к диагностике и лечению данного патологического состояния в обзоре собрана квинтэссенция современных данных о возможных факторах риска, клинических проявлениях с подробным рассмотрением патофизиологических механизмов их развития, диагностических инструментах и методах коррекции с подробным описанием показаний и сравнительной оценкой эффективности существующих методик.

Ключевые слова: истмоцеле, рубец на матке, кесарево сечение, гистероскопия, метропластика

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Демидов А.В., Осадчев В.Б., Бабков К.В., Денисова Ю.В. Истмоцеле: дискуссионные вопросы терминологии, диагностики и лечения. Гинекология. 2024;26(2):119–127. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202716

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Isthmocele: controversial issues of terminology, diagnosis and treatment. A review

Natalia M. Podzolkova^{1,2}, Anton V. Demidov³, Vasilii B. Osadchev^{1,3}, Kirill V. Babkov^{1,3}, Yulia V. Denisova^{✉1,3}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

The frequency of abdominal delivery in the world is steadily rising. Since the latter is associated with a lot of complications compared with vaginal delivery, the increase in the proportion of deliveries in women with a uterine scar through the natural birth canal is an important strategic goal of the obstetrics and gynecology community. In addition, it is established that every second patient after a cesarean section develops a defect in the scar area, which is often accompanied by various disorders of the menstrual cycle (in 25.5% of cases – abnormal uterine bleeding) and can cause secondary infertility. Both assessment of the risk of scar failure at the stage of preconceptional preparation and timely detection and treatment of isthmocele symptoms are still serious challenges facing obstetricians and gynecologists. Clinical guidelines devoted to the cesarean scar defect problem have not yet been developed. This review presents the quintessence of modern data on possible risk factors, clinical manifestations with a detailed consideration of pathophysiological mechanisms, diagnostic tools and correction methods of symptomatic isthmocele and uterine scar defect with a detailed description of indications and a comparative assessment of their effectiveness in order to standardize approaches to the diagnosis and treatment of these pathological conditions.

Keywords: isthmocele, uterine scar, cesarean section, hysteroscopy, metroplasty

For citation: Podzolkova NM, Demidov AV, Osadchev VB, Babkov KV, Denisova YuV. Isthmocele: controversial issues of terminology, diagnosis and treatment. A review. Gynecology. 2024;26(2):119–127. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202716

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Денисова Юлия Вадимовна – ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач – акушер-гинеколог гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». E-mail: yuliya.sheveleva.97@mail.ru

Подзолкова Наталия Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Демидов Антон Владимирович – глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева»

Осадчев Василий Борисович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. гинекологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева»

Бабков Кирилл Владимирович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач – акушер-гинеколог гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева»

✉ Yulia V. Denisova – Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Pletnev City Clinical Hospital. E-mail: yuliya.sheveleva.97@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1753-0537

Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-9183-7030

Anton V. Demidov – Chief doctor, Pletnev City Clinical Hospital

Vasilii B. Osadchev – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Pletnev City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-5351-0854

Kirill V. Babkov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Pletnev City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-6260-2734

Введение

Частота операций кесарева сечения (КС) в мире неуклонно растет, повышаясь в Российской Федерации в среднем на 1% в год [1], что во многом определяется отсроченным планированием деторождения. Согласно заключению экспертной группы Всемирной организации здравоохранения доля абдоминального родоразрешения не должна превышать 10–15% [2], в связи с чем увеличение доли родов у женщин с рубцом на матке через естественные родовые пути служит важной стратегической задачей акушерско-гинекологического сообщества. Для оценки значимости данной задачи в снижении риска перинатальных осложнений следует вспомнить, что риск последних при плановой операции КС в данной когорте рожениц существенно выше, чем при попытке влагаличных родов с рубцом на матке: риск венозных тромбозомболических осложнений выше в 3,8 раза, разрыва матки при последующих беременностях – в 42 раза, синдрома тазовой боли – в 2 раза, травмы мочевого пузыря – в 36 раз [3]. Материнская смертность при попытке вагинальных родов с рубцом на матке составляет 17 на 100 тыс. попыток в сравнении с 44 на 100 тыс. при плановом абдоминальном родоразрешении и в первую очередь ассоциирована с разрывом матки, частота которого достигает 22–75 случаев на 10 тыс. рожениц [4]. В данном контексте особую важность приобретает оценка состоятельности рубца по данным инструментальных методов исследования.

В течение последних двух десятилетий проблема дефекта области рубца стала все чаще обсуждаться в контексте аномальных маточных кровотечений (АМК), хронической тазовой боли и даже вторичного бесплодия ввиду появления убедительных доказательств их причинно-следственных связей; разработаны различные методики коррекции симптомного истмоцеле с использованием трансвагинального и трансабдоминального доступа.

Тем не менее методические рекомендации по истмоцеле, которые бы включили строгие рекомендации, касающиеся показаний и выбора терапии, на данный момент не разработаны. При этом обилие терминов, описывающих дефект рубца после КС, и сложности кодирования по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) представляют значительные трудности в унифицировании описания данного патологического состояния. Ниже представлена краткая историческая сводка развития подходов к заявленной проблематике, подробно разобраны терминологические аспекты и наиболее подходящие способы кодирования, описаны весь спектр клинических проявлений и возможности консервативного и хирургического лечения истмоцеле на основании шкалы оценки выраженности истмоцеле, предложенной М.А. Курцером и соавт. в 2020–2021 гг.

Краткая историческая справка

Одним из первых «дефекты послеоперационной раны после КС» описал посредством гистеросальпингографии (ГСГ) L. Poidevin в 1961 г. [5], выявив у 27 из 43 пациенток через 6 мес после оперативного родоразрешения небольшие морфологические дефекты внутреннего контура, что, по мнению автора, отражало процесс репарации в зоне рубца и не было расценено как фактор риска при последующих родах.

N. Burger и соавт. ввели понятие «неполноценное заживление рубца на матке», основываясь на выявлении при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) в раннем послеродовом периоде в проекции рубца особой звукопроводящей зоны различной степени экзогенности, расположенной по внутреннему контуру передней стенки матки [6].

H. Chen и соавт. впервые описали при трансвагинальном УЗИ (ТВУЗИ) область рубца как гипоехогенную клиновидную зону, отличную от интактного миометрия, показали относительно слабую васкуляризацию этой зоны посредством доплерометрии, а также отметили тенденцию к «сглаживанию» дефекта с течением времени [7].

A. Monteagudo и соавт. ввели термин «ниша» для описания выявляемых при УЗИ дефектов рубца треугольной формы различной глубины и протяженности, ориентированных вершиной в сторону мочевого пузыря [8].

D. Ofili-Yebovi и соавт. предложили ввести понятие «неполноценный», «несостоятельный рубец» на основании определения отношения его толщины к толщине интактного миометрия при ТВУЗИ [9].

G. Gubbini и соавт. в 2008 г. внедрили понятие «истмоцеле» для описания дефекта зоны рубца в виде кармана, покрытого эндометрием, с наличием расширенных сосудов, локализующегося в перешейке матки, визуализируемого при гистероскопии [10].

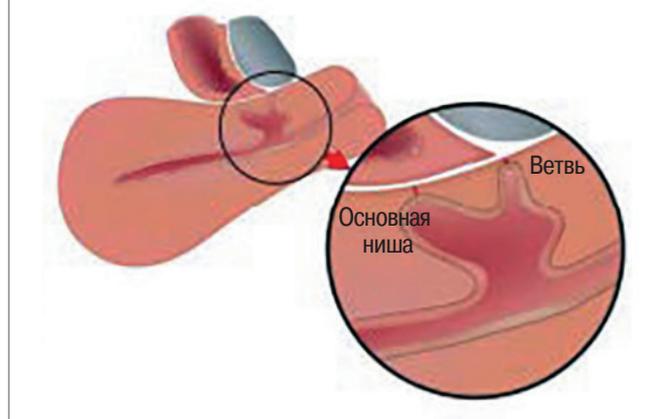
Терминология

Как уже замечено, с целью описания дефекта в зоне послеоперационного рубца в литературе можно встретить множество терминов, включая следующие: «неполноценный рубец на матке», «ниша», «несостоятельный рубец после операции КС», «маточно-перитонеальная фистула», «истончение послеоперационного рубца», «истмоцеле».

В подавляющем большинстве отечественных публикаций встречается термин «несостоятельность послеоперационного рубца» на матке [11]. При этом он употребляется в самых различных значениях: вне и во время беременности, в родах и послеродовом периоде – и может описывать как морфологические, так и функциональные нарушения, зачастую не отражая их степень.

Для морфологической характеристики рубца часто используется термин «неполноценный послеоперационный рубец», который отражает гистологические особенности и степень зрелости иссеченной рубцовой ткани [11]. Однако в целом ряде публикаций он применяется для описания зоны рубца при УЗИ и ГСГ, при этом нередко термины «неполноценность» и «несостоятельность» рубца на матке взаимно заменяют друг друга. Для лучшего понимания семантической составляющей указанных терминов и более четкого разграничения областей их возможного использования следует вспомнить о том, что описание любого патологического состояния складывается из двух фундаментальных составляющих: морфологической и функциональной. Морфологической составляющей понятия, описывающего дефект на матке после операции КС, служит наличие/отсутствие «ниши», т.е. клиновидного дефекта в зоне рубца различной протяженности и глубины. Функциональная составляющая, в свою очередь, отражает наличие/отсутствие нарушений менструальной функции (дисменореи, АМК, в том числе постменструальных кровяных выделений из половых путей) и других клинических проявлений, ассоциированных с дефектом (диспареунии, хронической тазовой боли, вторичного бесплодия). Термин, призванный описать послеоперационный дефект передней стенки матки, должен включать обе эти составляющие.

Следует учитывать, что используемые в отношении обсуждаемого патологического состояния термины зачастую сопряжены с различной степенью дисфункции послеоперационной зоны. Так, незначительное уменьшение толщины миометрия, выявленное в области рубца при УЗИ или магнитно-резонансной томографии (МРТ), является в морфоло-

Рис. 1. Простая ниша с одной ветвью [14].**Fig. 1. Simple niche with one branch [14].**

гическом плане критерием его «несостоятельности», однако даже выраженное истончение рубца далеко не всегда приводит к нарушению функции (разрыву матки в родах). Лишь в одном проспективном исследовании, включившем 162 пациенток (65 родов), выявлен более высокий риск разрыва матки у женщин со «значительным» дефектом рубца в сравнении с женщинами с «малыми» дефектами рубца (пороговые значения толщины рубца после КС, разграничивающие «значительные» и «малые» дефекты: для ТВУЗИ – $\leq 2,2$ мм после одного КС и $\leq 1,9$ мм после двух и более КС; для соногистрографии (СГГ) – $\leq 2,5$ мм после одного КС и $\leq 2,3$ мм после двух и более КС) или без ультразвуковых признаков дефектов рубца (отношение шансов – ОШ 12,7; 95% доверительный интервал – ДИ 0,9–724,0) [12]. Такое несоответствие выраженности морфологических изменений и функциональных нарушений обуславливает неприменимость термина «несостоятельность рубца» только на основании определения его толщины. Говорить о «несостоятельности» рубца корректно лишь в случаях «угрожающего» или «состоявшегося разрыва матки по рубцу» в период беременности и в родах. Термин «неполноценный рубец» следует использовать только для патоморфологического заключения на основании гистологического исследования ткани иссеченного рубца и не применять его для описания ультразвуковых или магнитно-резонансных характеристик рубца.

Для описания состояния рубца после КС по данным УЗИ, СГГ или МРТ вне беременности наиболее целесообразно использовать понятие «дефект рубца на матке после КС». Заключение следует дополнять визуальными характеристиками рубца – с формированием «ниши» (или без такового). Под «нишей», или «истмоцеле», согласно заключению Европейского общества экспертов следует понимать дефект в области послеоперационного рубца на матке глубиной более 2 мм [13]. Учитывая отсутствие методических рекомендаций, при определении тяжести дефекта можно ориентироваться на предложенные в литературе критерии разграничения «значительных» (по О. Vikhareva Osser и соавт., при толщине остаточного миометрия $< 2,2$ при ТВУЗИ и $< 2,5$ при СГГ [12]) и «малых» дефектов в зависимости от толщины остаточного миометрия или на предложенную Европейским обществом экспертов классификацию ниш на простые (без дополнительных ответвлений, т.е. более тонких частей, служащих продолжением полости основной ниши, направленных к серозной оболочке и имеющих меньшую ширину), простые ниши с одним ответвлением (рис. 1) и сложные ниши (с более чем одним ответвлением) [14].

При кодировании по МКБ-10 большинство специалистов с целью указания наличия рубца на матке после операции КС используют код О34.2, включенный в класс XV, описывающий различные состояния в период беременности, родов и послеродового периода, в связи с чем данный код неприменим в отношении пациенток гинекологических стационаров. В последних для уточнения наличия послеоперационного рубца врачам – акушерам-гинекологам следует использовать код N99.8 (другие нарушения мочеполовой системы после медицинских процедур), специалистам ультразвуковой диагностики и врачам-рентгенологам – код R93.5 (отклонения от нормы, выявленные при получении диагностического изображения в ходе исследования других областей живота, включая забрюшинное пространство).

Факторы риска

По данным проспективного многоцентрового когортного исследования, включившего 546 пациенток, истмоцеле диагностируется спустя 6 мес после операции КС в 44,4% случаев [14]. К настоящему времени выявлен ряд факторов, предрасполагающих к формированию истмоцеле. D. Ofili-Yebovi и соавт. впервые выявили повышение риска последнего при множественных операциях КС в анамнезе и нахождении матки в положении retroflexio [9]. При более подробном изучении предпосылок к формированию ниши в области послеоперационного рубца были выделены факторы, ассоциированные с:

- 1) методикой ушивания разреза на матке;
- 2) состоянием нижнего сегмента матки на момент оперативного вмешательства и расположением разреза;
- 3) заживлением послеоперационной раны;
- 4) другие [15].

В ряде ретроспективных исследований определено, что ушивание матки однорядным швом в сравнении с двухрядным чаще способствует формированию истмоцеле [16]. Аналогичные данные получены при сопоставлении результатов наложения непрерывного шва в сравнении с отдельными швами, что, вероятно, объясняется более выраженным ишемическим повреждением тканей в первом случае [17], а также вовлечение в шов лишь двух слоев без подлежащего эндометрия ввиду более высокого риска неполноценного заживления шва [18]. Так, в ходе проспективного рандомизированного клинического исследования техника ушивания разреза на матке служила значимым фактором развития истмоцеле ($p=0,04$), при этом в случае вовлечения в шов всех слоев маточной стенки частота неполноценного заживления раны с формированием дефекта оказалась значительно ниже (44,7% против 68,8%, ОШ 2,718; 95% ДИ 1,016–7,268) [18].

О. Vikhareva Osser и соавт. показали, что развитие истмоцеле ассоциировано с раскрытием шейки матки > 5 см на момент проведения КС в экстренном порядке [19]. Другими предрасполагающими факторами, по данным различных авторов, служат расположение предлежащей части плода ниже плоскости входа в малый таз и продолжительность родов ≥ 5 ч на момент проведения экстренного КС [19], преждевременный разрыв плодных оболочек и более поздний срок родоразрешения [20]. Однако последний фактор является спорным и не подтверждался другими исследователями [18]. Что касается расположения разреза, то низкий разрез с вовлечением ткани шейки матки с большим количеством желез, вырабатывающих слизистый секрет, в состав операционного шва сопряжен со значительным замедлением репаративных процессов [21].

К факторам, замедляющим заживление послеоперационной раны на матке, помимо упомянутых выше двух и более

операций КС в анамнезе и расположения матки в retroflexio служит преэклампсия, сопровождающаяся нарушением микроциркуляции [19, 20], в то время как наличие инфекционных осложнений в перинатальном периоде не показало статистически значимой ассоциации [20].

Из других факторов, которые могут вносить определенный вклад в развитие данного патологического состояния, выделяют более старший возраст матери [19], многоплодную беременность [20], гестационный сахарный диабет и высокий индекс массы тела [22], при этом согласно данным проспективного когортного исследования, включившего 401 небеременную пациентку, увеличение индекса массы тела на 1 сопряжено с повышением риска истмощеде на 6%. К формированию ниши в области рубца предрасполагает образование спаек, например в результате недостаточного интраоперационного гемостаза [21].

Клинические проявления и их патофизиологические основы

Прежде чем перейти к рассмотрению возможных клинических симптомов истмощеде, важно упомянуть, что для выделения данных симптомов в качестве проявлений расстройств, ассоциированных с рубцом на матке после КС, последние должны проявиться после КС, отмечаться в течение не менее 3 мес, постепенно прогрессируя.

Наиболее частым клиническим проявлением истмощеде служат АМК, распространенность которых, согласно результатам систематического обзора и метаанализа от 2022 г., достигает 25,5%, при этом наиболее часто пациентки отмечают межменструальные кровянистые выделения в I фазе менструального цикла (МЦ), средняя продолжительность которых составляет 6,8 дня, при этом средняя длительность менструального кровотечения у женщин с симптомным истмощеде увеличивается до 13,4 дня [23]. Установлена связь развития постменструальных кровянистых выделений с величиной ниши: так, АМК чаще отмечаются у пациенток с крупным дефектом, нежели малым [24].

Тесная связь истмощеде с АМК объясняется задержкой крови и менструальных выделений внутри дефекта наряду со снижением сократимости матки ввиду развития фиброзной ткани вокруг зоны рубца, что замедляет отток менструальной крови. Н. Morris провел гистологическое исследование ткани 51 образца, полученного при плановых гистерэктомиях спустя 2–15 лет после операции КС, и выявил следующие патологические изменения: искривление и расширение нижнего сегмента матки (75%), «нависание» плюс-ткани эндометрия над углублением в области рубца (61%), образование полипов по контуру ниши (16%), лимфоцитарную инфильтрацию умеренной или выраженной степени (65%), остаточный шовный материал с гигантскими клетками инородных тел (92%), расширение капилляров (65%), свободные эритроциты в строме эндометрия рубца (что позволяет предположить недавнее кровоизлияние; 59%), прерывистость эндометрия рубца (37%) и ятрогенный аденомиоз, ограниченный областью рубца (28%) [25]. Помимо того, что расширению капилляров могут способствовать АМК, образование полипов, локальный аденомиоз и сама рубцовая ткань способны стать источниками межменструальных кровянистых выделений. Независимо от источника АМК обильная секреция слизистого секрета шеечными железами при низком расположении рубца также может способствовать увеличению длительности кровотечения. Для констатации связи АМК с истмощеде необходимо исключение других возможных причин АМК по классификации PALM-COEN.

Помимо АМК пациенток с истмощеде могут беспокоить хроническая тазовая боль и дисменорея, при этом выражен-

ность указанных симптомов также прямо пропорциональна глубине дефекта [26]. Н. Morris утверждал, что в основе подобных клинических проявлений лежат такие патогистологические изменения области рубца, как неправильность его формы, выраженность лейкоцитарной инфильтрации, фиброз [25].

Другим важным симптомом истмощеде, в значительной степени снижающим качество жизни гинекологических пациенток, служит вторичное бесплодие. Так, в ходе крупного метаанализа 2013 г., включившего 750 407 женщин, выявлено увеличение интергенетического интервала и риска вторичного бесплодия у женщин с абдоминальным родоразрешением в анамнезе [27].

В том же году в рамках другого метаанализа, включившего 85 728 пациенток, отмечено, что оперативные роды путем КС снижают вероятность наступления следующей беременности в среднем на 10% (относительный риск 0,91, 95% ДИ 0,87–0,95) [28]. В целом, по разным данным, от 4 до 40% женщин с КС в анамнезе страдают вторичным бесплодием [29].

В более свежем исследовании, в ходе которого проанализировано 1317 циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), выявлены значительное снижение уровня родов живым плодом среди беременных с предыдущими родами путем КС в сравнении с предыдущими вагинальными родами (15,9% против 23,3% соответственно, ОШ 0,63, 95% ДИ 0,45–0,87) и более низкие показатели живорождения в данной когорте пациенток в целом [30].

Каковы же патофизиологические основы нарушения фертильности у пациенток с истмощеде? Согласно гипотезе Р. Florio и соавт. скопление крови в области послеоперационной ниши снижает качество слизи и спермы, препятствует прохождению сперматозоидов через шейку матки, что в конечном итоге препятствует оплодотворению и имплантации эмбриона [31]. По данным I. Hsu и соавт., скопление крови в истмощеде способствует бактериальной колонизации последней, что потенцирует хронический эндометрит [29]. Полагают, что важную роль в патогенезе бесплодия также играет нарушение маточного микробиома. Например, у бесплодных женщин с инфекциями мочевыводящих путей в анамнезе отмечается высокая распространенность вирулентного и антибиотикорезистентного уропатогенного штамма *Escherichia coli* в верхних отделах влагалища [32], а некоторые штаммы *Klebsiella* могут продуцировать факторы вирулентности, такие как липополисахариды, которые воздействуют на Toll-подобные рецепторы 4 типа (TLR4), индуцируя фиброз и воспаление [33]. Рецептивность эндометрия может также нарушаться из-за избытка железа, образующегося в результате распада гемоглобина [34].

Колонизация области ниши патогенными бактериями может служить значимым фактором вторичного бесплодия. Для более детальной оценки структуры бактериальной микрофлоры области рубца I. Hsu и соавт. провели проспективное когортное исследование, которое включило 363 пациенток, обратившихся по поводу вторичного бесплодия с октября 2008 по декабрь 2013 г. [29]. Истмощеде диагностировали при ТВУЗИ в случае наличия углубления в зоне рубца после КС глубиной более 2,5 мм. Среди обратившихся со вторичным бесплодием выделено 3 группы: группа А – пациентки с КС в анамнезе и истмощеде по данным ТВУЗИ; группа В – пациентки с КС в анамнезе без эхо-признаков истмощеде; группа С (контрольная) – пациентки без КС в анамнезе или каких-либо поражений. Отделяемое из области ниши для бактериологического исследования получали под ультразвуковым контролем на 7–10-й день МЦ после УЗИ матки и придатков и осмотра шейки матки в зеркалах. В ходе статистического ана-

Рис. 2. Методика измерения толщины прилегающего миометрия [14].

Fig. 2. Methods for measuring the thickness of the adjacent myometrium [14].

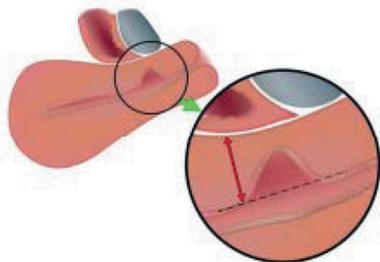


Рис. 3. Методика измерения расстояния между нишей и пузырно-маточным углублением [14].

Fig. 3. Method for measuring the distance between the niche and the uterovesical pouch [14].

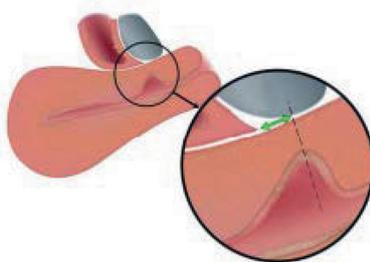
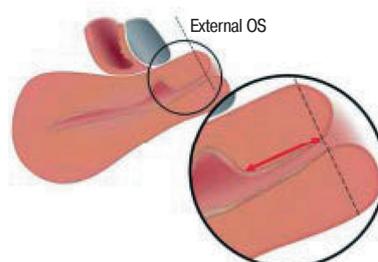


Рис. 4. Методика измерения расстояния между нишей и наружным зевом [14].

Fig. 4. Methods for measuring the distance between the niche and the external os [14].



лиза полученных данных выявлено, что ниша в области рубца оказалась статистически значимым фактором риска определения хотя бы одной бактерии при бактериологическом исследовании ($p < 0,001$, ОШ 1,23, 95% ДИ 7,2–27,6). У пациенток с абдоминальным родоразрешением в анамнезе чаще, чем в контрольной группе, высевались Gr+ кокки (в 90% случаев стрептококки группы В и энтерококки) и Gr- палочки (наиболее часто – Pseudomonas; $p = 0,0016$, ОШ 1,74, 95% ДИ -20,8–5,0), составляя примерно 90% всех идентифицированных микроорганизмов. Хронический эндометрит, частота которого достоверно выше у пациенток с рубцом на матке после КС (65,8 и 46,0% соответственно; $p = 0,0315$) [35], потенцируется не только нарушением микробиома матки, но и усилением выработки провоспалительных цитокинов. Согласно результатам ретроспективного анализа Y. Nobuta и соавт. в когорте пациенток с рубцом достоверно выше уровни фактора некроза опухоли α и интерлейкина-1 β , чем у пациенток без КС в анамнезе ($p = 0,0002$ и $0,0217$ соответственно).

Появление эндометриоза послеоперационного рубца наиболее часто объясняют непроизвольной транспортировкой клеток эндометрия при операции КС. Описаны примеры ятрогенного происхождения экстрагенитального эндометриоза, обусловленного имплантацией эндометриоидных гетеротопий после манипуляций иглами для проведения амниоцентеза и эпизиотомии [36]. Не так давно в литературе появился самостоятельный термин «эндометриоз истмоцеле», что вполне оправдано наличием еще одного патогенетического звена, ассоциированного с повышенным содержанием железа, которое обладает следующими эффектами: индукцией адгезии при воздействии на клетки мезотелия, ангиогенеза при воздействии на эндотелиоциты, пролиферации при воздействии на клетки эндометрия и потенцированием воспалительного процесса посредством активации макрофагов [37].

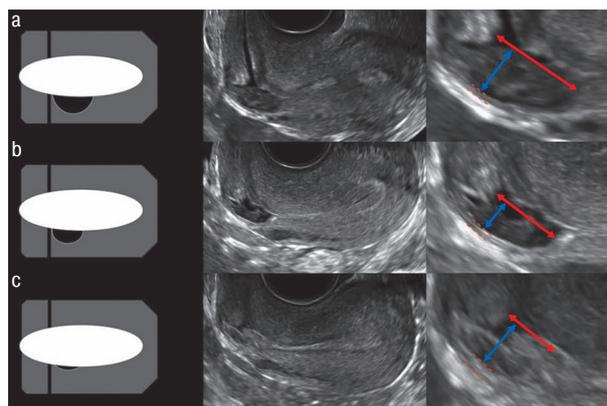
У 20% пациенток с нишей в области послеоперационного рубца возникают трудности при переносе эмбриона в рамках протокола ЭКО, особенно в случае расположения матки в положении retroflexio [38]. Вероятность неудачной попытки ЭКО среди данных женщин выше, чем в общей популяции, в связи с чем перед вступлением в протокол следует производить детальную оценку параметров дефекта области рубца на матке с решением вопроса о необходимости его гистероскопической коррекции перед переносом.

Редким, но потенциально летальным осложнением дефекта рубца на матке после КС является беременность в рубце, причисленная к эктопическим формам.

Зарегистрированы случаи развития абсцесса послеоперационного рубца [39], что следует учитывать при прове-

Рис. 5. Динамика изменения толщины остаточного миометрия на протяжении МЦ: а – менструация; b – фолликулярная фаза; c – лютеиновая фаза [41].

Fig. 5. Change over time of the residual myometrium thickness during the menstrual cycle: a – menstruation; b – follicular phase; c – luteal phase [41].



дении дифференциальной диагностики болевого синдрома, локализующегося внизу живота.

Диагностика

Главенствующая роль среди неинвазивных инструментальных методов визуализации рубца после КС сегодня, бесспорно, отводится УЗИ. Трансвагинальная эхография в двухмерном режиме дает полное представление о положении матки относительно продольной оси, области внутреннего зева и состоянии послеоперационного рубца.

Составление эхографического «портрета» рубца требует упоминания следующих его характеристик: формы, толщины, непрерывности, четкости наружных границ, объема и экоструктуры.

Согласно консенсусу Европейского общества экспертов при оценке ниши необходимо производить следующие измерения: длины, глубины и ширины ниши, остаточной толщины миометрия, толщины прилегающего миометрия (рис. 2), расстояния между нишей и пузырно-маточным углублением (рис. 3), а также между нишей и наружным зевом (рис. 4) [14], при этом длину и глубину ниши и остаточную толщину миометрия следует оценивать в сагиттальной плоскости, ширину и наличие ответвлений – в поперечной. Возможно,

под влиянием эстрадиола в середине фолликулярной фазы полость матки имеет жидкостной компонент, в связи с чем проведение УЗИ с 7 по 14-й день МЦ возможно без дополнительной внутриматочной инфузии геля или физиологического раствора с целью улучшения визуализации [40].

Важно отметить, что длина и глубина ниши, а также толщина остаточного миометрия могут значительно изменяться на протяжении МЦ. Так, на схематичных изображениях и ТВУЗИ матки в сагиттальной плоскости продемонстрировано изменение размера и объема маточной ниши в разные фазы МЦ у одной и той же женщины (рис. 5) [41].

Отношение остаточной толщины миометрия к ширине ниши во фронтальной плоскости менее 1 свидетельствует о высокой вероятности несостоятельности рубца [42].

Поданным систематического обзора, проведенного S. Roberge и соавт. в 2012 г., точность методов визуализации дефектов рубца после КС у небеременных пациенток при ТВУЗИ оказалась ниже, чем при ГСГ и эхогистерографии (37, 58 и 59% соответственно) [43]. Эхогистерографию, т.е. трансвагинальную эхографию контрастированной специальным или физиологическим раствором полости матки, оптимально проводить в раннюю фолликулярную фазу МЦ в интервале между 6 и 12-м месяцем после КС. Дефекты послеоперационного рубца в виде «ниши», как правило, представлены гипоэхогенными образованиями треугольной или полукруглой формы.

МРТ более информативно при оценке ниши в области послеоперационного рубца, чем КТ, поскольку при последнем часто отмечается «феномен» наслаивания друг на друга находящихся в параллельных плоскостях изображений, формирующих крупные, с нечеткими границами «дефекты» миометрия, которые не подтверждаются при последующем хирургическом вмешательстве. Для несостоятельности шва характерно наличие низкоинтенсивного фокуса различной толщины, проходящего через всю толщину стенки матки – от серозного покрова до эндометрия, а также нарушение типичного, легко прослеживающегося при МРТ расположения слоев матки. Использование во время проведения исследования контрастного усиления способствует лучшей визуализации толщины дефекта.

Несмотря на широкий спектр инструментов неинвазивной диагностики, наиболее достоверной служит визуализация дефекта посредством гистероскопии, благодаря которой диагностируется большинство случаев истмоцеле.

Выбор инструментального метода исследования определяется индивидуально и зависит как от диагностических возможностей медицинской организации, так и наличия затруднений визуализации при сонографии, противопоказаний к введению контрастного вещества и т.д.

Лечение

Как уже отмечено, истмоцеле различной степени выраженности формируется практически у 1/2 пациенток, родоразрешенных абдоминальным путем. Специфическое лечение необходимо лишь в случае симптомного истмоцеле. Инструментальная оценка характеристик ниши целесообразна на прегравидарном этапе для оценки вероятности развития несостоятельности рубца на матке и необходимости коррекции последнего, а также при привычном невынашивании и перед вступлением в протокол ЭКО для повышения шансов удачной имплантации.

В 2020–2021 г. М.А. Курцером и соавт. предложена шкала оценки выраженности истмоцеле, призванная унифицировать тактику ведения пациенток на прегравидарном этапе (табл. 1).

Для стандартизации методики А. Ludwin и соавт. рекомендуют проводить УЗИ матки и придатков с 17 по 25-й день

Таблица 1. Шкала оценки выраженности истмоцеле, баллы

Table 1. Isthmocele severity rating scale, points			
Параметры	0	1	2
Клинические проявления (АМК, вторичное бесплодие)	–		+
Толщина остаточного миометрия в проекции ниши (по данным СГГ и МРТ), мм	Более 3	2–3	Менее 2
Объем ниши, см ³	<0,1	0,1–1,0	>1,0
Примечание. 0–2 балла – клинически малозначимая ниша; 3–4 балла – умеренно выраженная ниша; 5–6 баллов – критическая ниша.			

МЦ и начинать с размещения в цервикальном канале между наружным и внутренним зевом баллонного катетера диаметром 5 мм, заполненного 0,5–1,5 мл физиологического раствора, с последующим введением в канал шейки матки, нишу и полость матки физиологического раствора до их полного заполнения. Объем ниши следует определять посредством 3D-ТВУЗИ с использованием программного обеспечения SonoHysteroAVC [41].

Консервативная терапия

Несмотря на сообщение М. Tahara и соавт. об эффективности применения комбинированных оральных контрацептивов, содержащих 0,5 мг норгестрела и 0,05 мг этинилэстрадиола, в течение трех МЦ в устранении межменструальных кровянистых выделений [44], новейшие данные свидетельствуют о большей эффективности гистерорезектоскопической коррекции послеоперационного дефекта в сравнении с любыми вариантами консервативного лечения, включая гормональное в виде комбинированных оральных контрацептивов, установки внутриматочной спирали с левоноргестрелом или фитотерапии [45].

Как уже сказано, одной из основных причин развития хронического эндометрита у пациенток с рубцом на матке после КС является бактериальная колонизация ниши. Это обстоятельство позволяет предположить, что с целью лечения как эндометрита, так и развивающегося на его фоне вторичного бесплодия целесообразно использовать антибактериальные препараты, однако данных об успешном лечении бесплодия, ассоциированного с хроническим эндометритом, антибиотиками не поступало. В то же время результаты целого ряда исследований свидетельствуют о высокой эффективности лечения путем хирургической коррекции истмоцеле [46].

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение истмоцеле включает гистероскопическую коррекцию и метропластику трансвагинальным и трансабдоминальным лапароскопическим и лапаротомным доступом.

Гистероскопическая коррекция истмоцеле показана при АМК в отсутствие других его возможных причин, применима при умеренно выраженном дефекте и служит лишь симптоматическим лечением, не восстанавливает нормальную анатомию матки и не увеличивает толщину остаточного миометрия. Однозначными преимуществами данного подхода в сравнении с другими хирургическими методиками служат уменьшение времени операции и пребывания в стационаре, интраоперационной кровопотери, затрат и относительная техническая простота.

S. Vitale и соавт. рекомендуют применять гистерорезектоскопию при АМК в отсутствие у женщины репродуктивных планов и остаточной толщине миометрия в зоне дефекта не менее 2,5 мм [47]. Так, R. Narjee и соавт. в систематическом обзоре 2021 г. показали, что гистероскопическая коррекция

является безопасным и эффективным методом лечения вторичного бесплодия (75% наступления клинической беременности) у пациенток с остаточной толщиной рубца более 2,5 мм [48]. S. Tsuji и соавт. в качестве порогового значения остаточной толщины миометрия для возможной гистероскопической коррекции определили 2,2 мм [49]. Гистерорезектоскопия плюс-ткани в области рубца с последующей циркулярной коагуляцией данной области достоверно снижают болевой синдром, выраженность дисменореи и АМК ($p < 0,001$), сопровождаясь высоким уровнем удовлетворенности пациенток проведенным вмешательством [50]. Согласно результатам систематического обзора и метаанализа, включившего данные 18 исследований, улучшение или полная элиминация клинической симптоматики после подобного лечения отмечена в 78,83% (95% ДИ 72,46–85,76%), после исключения систематической погрешности – в 92,82% случаев (95% ДИ 85,17–100%), при этом частота наступления клинической беременности при диагнозе вторичного бесплодия составила 69,77% (95% ДИ 59,03–82,48%), варьируясь в различных исследованиях от 25 до 80% [51]. Ряд исследователей отмечает, что применение мини-резектоскопа (16 Fr) позволяет добиться значимых преимуществ в сравнении с традиционной гистерорезектоскопией и может активно применяться в амбулаторной клинической практике. Так, в проспективном когортном исследовании P. Casadio и соавт. от 2020 г. показано, что коррекция истмоцеле путем мини-резектоскопии без расширения цервикального канала ассоциирована не только со значительным снижением числа послеоперационных осложнений ($p = 0,01$), но и со статистически значимым снижением длительности процедуры ($p < 0,001$), а значит и длительности анестезии, меньшим объемом экстравазации ($p < 0,001$), а также большей удовлетворенностью пациенток ($p < 0,001$) [52].

При наличии репродуктивных планов у пациентки с симптомным истмоцеле, а также на этапе прегравидарной подготовки к абдоминальному родоразрешению в анамнезе при толщине остаточного миометрия менее 2,5 (2,2) мм, а также при сумме баллов, равной 5–6 по шкале оценки истмоцеле, что соответствует критической нише, показана метропластика любым из возможных доступов. Выбор доступа должен определяться индивидуально на основании навыков хирурга, предпочтений пациентки, наличия противопоказаний к определенным видам анестезиологического пособия, лекарственной непереносимости препаратов и т.д.

Преимуществами вагинального доступа служат возможность проведения оперативного вмешательства под спинномозговой анестезией, отсутствие косметических дефектов кожных покровов, сокращение времени операции, однако для ее осуществления необходим ряд условий, главным из которых является достаточная емкость влагалища. В ходе ретроспективного анализа результатов оперативного лечения 77 пациенток показано, что эффективность влагалищной метропластики в лечении нарушений МЦ выше, чем при гистероскопической коррекции истмоцеле (93,5% против 64,5%; $p < 0,001$) [53]. J. Baekelandt и соавт. описана методика транслюминальной мини-лапароскопически ассистированной (однопортовой) метропластики влагалищным доступом через разрез на шейке матки в проекции переднего свода после предварительной гидроотсепаровки тканей с иссечением области рубца и последующим ушиванием матки непрерывным двухрядным швом [54]. Подобная техника делает возможным проведение метропластики влагалищным доступом у пациенток, не рожавших через естественные родовые пути.

Лапароскопическая метропластика является предпочтительной при толщине остаточного миометрия $< 2,5$ мм [55],

при этом согласно результатам проспективного когортного исследования эффективность данного вмешательства в отношении АМК, хронической тазовой боли и вторичного бесплодия составила 71,4, 83,3 и 83,3% соответственно [56]. Средняя толщина остаточного миометрия в области рубца возрастала с 1,77 до 6,67 мм через 3–6 мес после операции и даже после последующего КС составляла 4,49 мм. С целью лучшей визуализации области рубца ряд авторов предлагают использовать гистероскопически-ассистированную лапароскопическую метропластику, при которой проводится гистерорезектоскопическое истончение области рубца, лапароскопическая отсепаровка мочевого пузыря и иссечение рубца монополярным электродом типа крючок с последующим ушиванием матки под контролем неперфузионной (без нагнетания жидкости в полость матки) гистероскопии [57, 58]. Наиболее современным подходом к наиболее оптимальному иссечению тканей рубца служит применение в ходе лапароскопии ICG-флуоресцентной навигации [59]. Индоцианин зеленый является водорастворимым трикарбоцианиновым красителем, который имеет глубину проникновения в ткани до 5 мм и период полураспада в плазме 3–5 мин с элиминацией с желчью через 15–20 мин, в связи с чем он успешно применяется в онкологии для выявления тканей с расстройством микроперфузии и определением оптимальной границы резекции. Поскольку образование рубца на матке после КС ассоциировано с нарушением микроциркуляции в данной области, эндоскопическая инъекция индоцианина зеленого в область рубца с последующей количественной флуоресцентной ангиографией позволит наиболее адекватно визуализировать область, которую необходимо иссечь.

В целом систематический обзор, проведенный в 2020 г., показал, что все хирургические методики коррекции истмоцеле аналогичны по эффективности – уменьшают или устраняют симптомы более чем в 80% случаев (гистероскопическая коррекция – в 85,0% случаев, лапароскопическая/робот-ассистированная коррекция – в 92,77%, пластика влагалищным доступом – в 82,52%) [47]. Однако лапароскопическая коррекция в большей степени уменьшала длительность АМК в сравнении с гистероскопической коррекцией (стандартизованная разность средних 1,36, 95% ДИ 0,37–2,36; $p = 0,007$) и пластикой вагинальным доступом (стандартизованная разность средних 1,58, 95% ДИ 0,97–2,19; $p < 0,0001$) и в большей степени повышала толщину остаточного миометрия в зоне рубца [60]. В ходе упомянутого выше систематического обзора гистерорезектоскопия ассоциирована с наименьшим риском осложнений (0,76%; 0,20–1,66%), однако в более позднем систематическом обзоре от 2022 г., включившем данные 21 исследования, у 2,8% пациенток (4/145 родов) после гистероскопической коррекции истмоцеле зарегистрирован угрожающий или свершившийся разрыв матки, при этом в случае коррекции рубца другими методиками данных осложнений не отмечалось [61], что говорит о необходимости тщательной оценки толщины остаточного миометрия в ходе предоперационного дообследования и четкого соблюдения методики операции. При метропластике любым из предложенных доступов пациенток необходимо предупреждать, что планировать беременность следует не раньше чем через 6 мес после вмешательства [55].

Заключение

Наиболее частыми симптомами истмоцеле служат АМК и вторичное бесплодие. С целью унифицирования ведения медицинской документации, в частности формулировки диагнозов, УЗИ- и МРТ-заключений, вне беременности следует использовать понятие «дефект рубца на матке после КС»,

при глубине последнего более 2 мм – «истмоцеле» (код N99.8 по МКБ-10 для врачей – акушеров-гинекологов, R93.5 – для специалистов ультразвуковой диагностики и рентгенологов). Эхографическое исследование с установкой в цервикальный канал баллонного катетера и последующим введением в полость матки физиологического раствора следует осуществлять с 17 по 25-й день МЦ, в отсутствие дополнительного нагнетания жидкости – на 7–14-й дни МЦ. Лечение истмоцеле показано лишь при наличии симптомов последнего или в случае планирования беременности и вступления в протокол ЭКО с переносом эмбриона. Консервативная терапия не показала достаточной эффективности в устранении клинической симптоматики и может быть рассмотрена лишь при невозможности выполнения оперативного вмешательства. Из предлагаемых хирургических методик лечения наиболее безопасной является гистероскопическая коррекция, которая, однако, не приводит к увеличению толщины остаточного миометрия и может быть рассмотрена лишь при значении последней более 2,5 мм. При меньших показателях показана метропластика влагалитным или трансабдоминальным доступом. В целом все существующие хирургические методики коррекции истмоцеле аналогичны по эффективности – уменьшают или устраняют симптомы более чем в 80% случаев. Своевременная диагностика указанного патологического состояния и его адекватная коррекция могут стать важным инструментом как в повышении эффективности оказания гинекологической помощи, так и увеличения частоты наступления клинической беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

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. Краснополянский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А., Логутова Л.С. Несостоятельность шва (рубца) на матке после КС: проблемы и решения (редакционная статья). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(3):4-8 [Krasnopolskii VI, Buianova SN, Shchukina NA, Logutova LS. Uterine suture (scar) incompetence after cesarean section: Problems and solutions (an editorial). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(3):4-8 (in Russian)].
2. Robson SJ, de Costa CM. Thirty years of the World Health Organization's target caesarean section rate: time to move on. *Med J Aust*. 2017;206:181-5.
3. Birth After Previous Caesarean Birth RCOG Green-top Guideline No. 45 October 2015. Available at: <http://www.rcog.org.uk>. Accessed: 08.01.2024.
4. Шмаков Р.Г., Баев О.Р., Пекарев О.Г., и др. Хирургическая тактика операции кесарева сечения. Учебное пособие. М: Бином, 2019 [Shmakov RG, Baev OR, Pekarev OG, et al. *Khirurgicheskaia taktika operatsii kesareva secheniia. Uchitbnoe posobie*. Moscow: Binom, 2019 (in Russian)].
5. Poidevin LO. The value of hystero-graphy in the prediction of cesarean section wound defects. *Am J Obstet Gynecol*. 1961;81:67-71.
6. Burger NF, Darazs B, Boes EG. An echographic evaluation during the early puerperium of the uterine wound after caesarean section. *J Clin Ultrasound*. 1982;10:271-4.
7. Chen HY, Chen SJ, Hsieh FJ. Observation of cesarean section scar by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 1990;16:443-7.
8. Monteagudo A, Carreno C, Timor-Tritsch IE. Saline infusion sonohysterography in nonpregnant women with previous cesarean delivery: the «niche» in the scar. *J Ultrasound Med*. 2001;20:1105-15.
9. Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E, et al. Deficient lower segment cesarean section scars: Prevalence and risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:72-7.
10. Gubbini G, Casadio P, Marra E. Resectoscopic Correction of the «Isthmocoele» in Women With Postmenstrual Abnormal Uterine Bleeding and Secondary Infertility. *J Min Invas Gynecol*. 2008;15(2):172-5.
11. Мартынов С.А., Адамян Л.В. Рубец на матке после кесарева сечения: терминологические аспекты. *Гинекология*. 2020;22(5):70-5 [Martynov SA, Adamyant LV. Cesarean scar defect: terminological aspects. *Gynecology*. 2020;22(5):70-5 (in Russian)].
12. Vikhareva Osser O, Valentin L. Clinical importance of appearance of Cesarean hysterotomy scar at transvaginal ultrasonography in non-pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2011;117:525-32.
13. Gozzi P, Hees KA, Berg C, et al. Frequency and associated symptoms of isthmocoeles in women 6 months after caesarean section: a prospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(03):841-8.
14. Jordans IPM, de Leeuw R, Stegwee SI, et al. A practical guideline for examining a uterine niche using ultrasonography in non-pregnant women: a modified Delphi method amongst European experts. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;53(1).
15. Bij de Vaate AJ, Van der Voet LF, Naji O, et al. Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following cesarean section: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(4):372-82.
16. Hanacek J, Vojtech J, Urbankova I, et al. Ultrasound cesarean scar assessment one year postpartum in relation to one- or two-layer uterine suture closure. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99:69-78.
17. Ceci O, Cantatore C, Scioscia M, et al. Ultrasonographic and hysteroscopic outcomes of uterine scar healing after cesarean section: comparison of two types of single-layer suture. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38:1302-7.
18. Yazicioglu F, Gökdoğan A, Kelekci S, et al. Incomplete healing of the uterine incision after caesarean section: is it preventable? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;124(01):32-6.
19. Vikhareva Osser O, Valentin L. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after caesarean section. *BJOG*. 2010;117:1119-26.
20. Hayakawa H, Itakura A, Mitsui T, et al. Methods for myometrium closure and other factors impacting effects on cesarean section scars of the uterine segment detected by the ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(4):429-34.
21. Vervoort AJ, Uittenbogaard LB, Hehenkamp WJ, et al. Why do niches develop in caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. *Hum Reprod*. 2015;30:2695-702.
22. Antila-Långsjö RM, Mäenpää JU, Huhtala HS, et al. Cesarean scar defect: A prospective study on risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(5):458.e1-8.
23. Dosedla E, Gal P, Calda P. Association between deficient cesarean delivery scar and cesarean scar syndrome. *J Clin Ultrasound*. 2020;48:538-43.
24. Van der Voet LF, Bij de Vaate AM, Veersema S, et al. Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding. *BJOG*. 2014;121(2):236-44.

25. Morris H. Surgical pathology of the lower uterine segment caesarean section scar: is the scar a source of clinical symptoms? *Int J Gynecol Pathol.* 1995;14(1):16-20.
26. Wang CB, Chiu WW, Lee CY, et al. Cesarean scar defect: correlation between cesarean section number, defect size, clinical symptoms and uterine position. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):85-9.
27. O'Neill SM, Kearney PM, Kenny LC, et al. Cesarean delivery and subsequent pregnancy interval: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13(1):1-12.
28. Gurol-Urganci I, Bou-Antoun S, Lim C, et al. Impact of caesarean section on subsequent fertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1943-52.
29. Hsu I, Hsu L, Dorjee S, Hsu CC. Bacterial colonization at caesarean section defects in women of secondary infertility: an observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22:135.
30. Vissers J, Sluckin T, van Driel-Delprat CR, et al. Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with previous caesarean section: a retrospective cohort study. *Hum Reprod.* 2020;35(3):595-604.
31. Florio P, Filippeschi M, Moncini I, et al. Hysteroscopic treatment of the cesarean-induced isthmocele in restoring infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24:180-6.
32. Dehkordi FS, Tavakoli-Far B, Jafariaskari S, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* in the high vaginal swab samples of fertile and infertile women: virulence factors, O-serogroups, and phenotyping and genotyping characterization of antibiotic resistance. *N Microbes N Infect.* 2020;38:100824.
33. Clegg S, Murphy CN. Epidemiology and virulence of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiol Spectr.* 2016;4(1).
34. Defrère S, Lousse J-C, Gonzalez-Ramos R, et al. Potential involvement of iron in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2008;14(7):377-85.
35. Nobuta Y, Tsuji S, Kitazawa J, et al. Decreased Fertility in Women with Cesarean Scar Syndrome Is Associated with Chronic Inflammation in the Uterine Cavity. *Tohoku J Experim Med.* 2022;258(3):237.
36. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Бабунашвили Е.Л., и др. Эндометриоз рубца после лапаротомии: ультразвуковая диагностика, хирургическое лечение, патологоанатомическое обоснование. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017;17(4):49-53 [Buianova SN, Shchukina NA, Babunashvili EL, et al. Scar endometriosis after laparotomy: Ultrasound diagnosis, surgical treatment, a post-mortem rationale. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017;17(4):49-53 (in Russian)].
37. Defrere S, Lousse JC, Gonzalez-Ramos R, et al. Potential involvement of iron in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Molecular Human Reproduction.* 2008;14(7):377-85.
38. Vervoort A, Vissers J, Hehenkamp W, et al. The effect of laparoscopic resection of large niches in the uterine caesarean scar on symptoms, ultrasound findings and quality of life: a prospective cohort study. *BJOG.* 2018;125(3):317-25.
39. Kulshrestha V, Agarwal N, Kachhawa G. Post-caesarean Niche (Isthmocele) in Uterine Scar: An Update. *J Obstet Gynecol India.* 2020;70(6):440-6.
40. Reed BG, Carr BR. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation.. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2015. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/>. Accessed: 09.01.2024.
41. Ludwin A, Martins WP, Ludwin I. Evaluation of uterine niche by three-dimensional sonohysterography and volumetric quantification: techniques and scoring classification system. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):139-43.
42. Alalfy M, Osman OM, Salama S, et al. Evaluation of the Cesarean Scar Niche In Women With Secondary Infertility Undergoing ICSI Using 2D Sonohysterography Versus 3D Sonohysterography and Setting a Standard Criteria; Alalfy Simple Rules for Scar Assessment by Ultrasound To Prevent Health Problems for Women. *Int J Women's Health.* 2020;12:965-74.
43. Roberge S, Boutin A, Chaillet N, et al. Systematic review of cesarean scar assessment in the nonpregnant state: imaging techniques and uterine scar defect. *Am J Perinatol.* 2012;29(6):465-71.
44. Tahara M, Shimizu T, Shimoura H. Preliminary report of treatment with oral contraceptive pills for intermenstrual vaginal bleeding secondary to a cesarean section scar. *Fertil Steril.* 2006;86(2):477-9.
45. Kremer TG, Ghiorzi IB, Dibi RP. Isthmocele: an overview of diagnosis and treatment. *Revista Da Associação Médica Brasileira.* 2019;65(5):714-21.
46. Gubbini G, Centini G, Nascetti D, et al. Surgical Hysteroscopic Treatment of Cesarean-Induced Isthmocele in Restoring Fertility: Prospective Study. *J Minim Invas Gynecol.* 2011;18(2):234-7.
47. Vitale SG, Ludwin A, Vilos GA, et al. From hysteroscopy to laparoendoscopic surgery: What is the best surgical approach for symptomatic isthmocele? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301:33-52.
48. Harjee R, Khinda J, Bedaiwy MA. Reproductive outcomes following surgical management for Isthmocele: A systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28:1291-302.
49. Tsuji S, Nobuta Y, Hanada T, et al. Prevalence, definition, and etiology of cesarean scar defect and treatment of cesarean scar disorder: A narrative review. *Reprod Med Biol.* 2023;22(1):e12532.
50. Casadio P, Raffone A, Alletto A, et al. Postoperative morphologic changes of the isthmocele and clinical impact in patients treated by channel-like (360°) hysteroscopic technique. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;160(1):326-33.
51. Mutairi B. Hysteroscopy in the Treatment of Myometrial Scar Defect (Diverticulum) Following Cesarean Section Delivery: A Systematic Review. *Cureus.* 2020;12(11):e11317.
52. Casadio P, Gubbini G, Franchini M, et al. Comparison of Hysteroscopic Cesarean Scar Defect Repair with 26 Fr Resectoscope and 16 Fr Mini resectoscope: A Prospective Pilot Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(2):314-9.
53. Xie H, Wu Y, Yu F, et al. A comparison of vaginal surgery and operative hysteroscopy for the treatment of cesarean-induced isthmocele: a retrospective review. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77:78-83.
54. Baekelandt J, Kapurubandara S. A novel approach using vaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery to repair a symptomatic uterine isthmocele. *Fertil Steril.* 2023;119(2):328-30.
55. Setúbal A, Alves J, Osório F, Sidiropoulou Z. Demonstration of Isthmocele Surgical Repair. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(3):389-90.
56. Karampelas S, Salem Wehbe G, de Landsheere L, et al. Laparoscopic isthmocele repair: efficacy and benefits before and after subsequent cesarean section. *J Clin Med.* 2021;24:10:5785.
57. Suarez Salvador E, Haladjian MC, Bradbury M, et al. Laparoscopic Isthmocele Repair with Hysteroscopic Assistance. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(4):576-7.
58. Sako Y, Hirata T, Momoeda M. Hysteroscopy-guided laparoscopic resection of a cesarean scar defect in 5 steps: the usefulness of nonperfusion hysteroscopy. *Fertil Steril.* 2022;118(6):1196-8.
59. Hernández A, de Zulueta PR, Spagnolo E, et al. Deep learning to measure the in-tensity of indocyanine green in endometriosis surgeries with intestinal resection. *J Pers Med.* 2022;12(6):982.
60. He Y, Zhong J, Zhou W, et al. Four Surgical Strategies for the Treatment of Cesarean Scar Defect: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(3):593-602.
61. Verberkt C, Klein Meuleman SJM, Ket JCF, et al. Fertility and pregnancy outcomes after a uterine niche resection in women with and without infertility: A systematic review and meta-analysis. *F&S Reviews.* 2022;3:174-89.

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024

Современные методы оценки кровопотери в родах и диагностики послеродового кровотечения

Т.Е. Белокриницкая✉, А.Г. Сидоркина, В.А. Мудров

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

Аннотация

В настоящее время послеродовое кровотечение (ПРК) является одной из ведущих причин материнской смертности в России и во всем мире. Точный расчет объема циркулирующей крови (ОЦК) и персонализированная оценка объема кровопотери (ОК) играют ключевую роль в ранней диагностике ПРК. Визуальная оценка ОК в родах является общедоступным методом диагностики, однако обладает высокой погрешностью в сравнении с гравиметрическим методом. Динамическую оценку шокового индекса (ШИ) как показателя, достаточно рано отражающего нарушения гемодинамики, можно применять в качестве дополнительного метода диагностики ПРК и теста, позволяющего прогнозировать потребность в трансфузии препаратов крови.

Цель. Провести анализ источников современной литературы по оценке ОК в родах и диагностике ПРК.

Материалы и методы. Поиск публикаций отечественных и зарубежных авторов осуществляли в информационных электронных базах данных PubMed, PubMed Central, Scopus, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, eLibrary за период с 2016 до января 2024 г. по таким ключевым словам, как акушерская кровопотеря, ПРК, ШИ.

Результаты. При анализе методов оценки ОЦК выявлена его зависимость от индекса массы тела. Субъективные способы определения ПРК имеют большую погрешность, которая не зависит от опыта и стажа медицинского работника. Гравиметрический метод более точен, однако при превышении физиологической кровопотери он может приводить к недооценке клинической ситуации. Динамическая оценка ШИ является ранним маркером гемодинамических нарушений и позволяет надежнее других параметров выделить пациенток с высоким риском неблагоприятных исходов.

Заключение. Для своевременного и адекватного оказания неотложной медицинской помощи, связанной с патологической акушерской кровопотерей, следует использовать персонализированный подход к расчету ОЦК с учетом индекса массы тела женщины, а также применять системную оценку ОК, включающую как минимум объем и расчет ШИ в динамике.

Ключевые слова: акушерская кровопотеря, послеродовое кровотечение, объем кровопотери, шоковый индекс

Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Сидоркина А.Г., Мудров В.А. Современные методы оценки кровопотери в родах и диагностики послеродового кровотечения. Гинекология. 2024;26(2):129–134. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202715

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Modern methods for assessing blood loss in childbirth and diagnosing postpartum hemorrhage: A review

Tatiana E. Belokrinitskaya✉, Anastasia G. Sidorkina, Viktor A. Mudrov

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract

Postpartum hemorrhage (PPH) is one of the leading causes of maternal mortality in Russia and worldwide. Accurate calculation of circulating blood volume (CBV) and personalized estimation of the extent of blood loss (EBL) play vital roles in the early diagnosis of PPH. Visual assessment of BL in childbirth is an available diagnostic method, but it has a high error rate compared to the gravimetric method. A dynamic assessment of the shock index (SI) as an indicator that reflects hemodynamic disorders early enough can be used as an additional diagnostic method for PPH and a test that allows predicting the need for transfusion of blood products.

Aim. To review current literature on the assessment of BL in childbirth and the diagnosis of PPH.

Materials and methods. The search for publications by Russian and foreign authors was carried out in the information electronic databases PubMed, PubMed Central, Scopus, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, and eLibrary from 2016 to January 2024 using the keywords "obstetric blood loss," "PPH," and "SI."

Results. When assessing the CBV, its correlation with the body mass index was revealed. Subjective methods for the PPH assessment have a large margin of error, which does not depend on the experience and seniority of the healthcare provider. The gravimetric method is more accurate, but it can underestimate the clinical situation when physiological blood loss is exceeded. Dynamic assessment of SI is an early marker of hemodynamic disorders and makes it possible to identify patients with a high risk of adverse outcomes more reliably than other parameters.

Conclusion. In order to provide timely and adequate emergency medical care for excessive obstetric blood loss, a personalized approach should be used to calculate the EBL, taking into account the woman's body mass index, as well as a systematic assessment of the BL, including at least the extent of blood loss and monitoring of the SI.

Keywords: obstetric blood loss, postpartum hemorrhage, extent of blood loss, shock index

For citation: Belokrinitskaya TE, Sidorkina AG, Mudrov VA. Modern methods for assessing blood loss in childbirth and diagnosing postpartum hemorrhage: A review. Gynecology. 2024;26(2):129–134. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202715

Информация об авторах / Information about the authors

✉Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: tanbell24@mail.ru

Сидоркина Анастасия Геннадьевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА

✉Tatiana E. Belokrinitskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Chita State Medical Academy. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Anastasia G. Sidorkina – Assistant, Chita State Medical Academy. ORCID: 0000-0003-4509-0698

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время акушерские кровотечения являются ведущей причиной материнской смертности (МС). Ежегодно от осложнений, связанных с послеродовым кровотечением (ПРК), умирают почти 60 тыс. женщин [1]. Несмотря на то, что МС в развитых регионах встречается редко, заболеваемость, связанная с массивным ПРК, остается серьезной проблемой [2, 3]. Наиболее частыми осложнениями патологической кровопотери (ПК) являются респираторный дистресс-синдром взрослых, геморрагический шок (ГШ), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острое повреждение почек, потеря фертильности вследствие экстирпации матки и некроз гипофиза (синдром Шихана) [4]. Такие осложнения, как респираторный дистресс-синдром взрослых, ГШ, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и острое повреждение почек, представляют прямую угрозу для жизни пациентки, в то время как синдром Шихана и экстирпация матки негативно сказываются на здоровье и качестве последующей ее жизни.

Ежегодно ПРК становится причиной 1/4 материнских смертей во всем мире. Так, на долю США приходится 12%, а в странах Африки и Азии данный показатель составляет 30% общего числа материнских смертей. При объективной оценке объема кровопотери (ОК) распространенность ПРК составляет около 10,6%, при оценке субъективными методами – 7,2%, при неопределенной оценке – 5,4% [4]. Исторически сложилось, что кровопотерю во время родов оценивали визуально путем осмотра прокладок, постельного белья и использованного расходного материала, пропитанного кровью. Однако применение данного метода приводит к значительной недооценке ОК, достигающей в ряде случаев 40%. Следует отметить, что погрешность возрастает по мере увеличения ОК, что зачастую приводит к более частому возникновению неблагоприятных акушерских исходов. В свою очередь компенсация кровопотери после родов происходит за счет сужения периферических сосудов, что способствует поддержанию частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) в нормальном диапазоне. Значительное снижение АД наряду с выраженной тахикардией (>120 уд/мин) может не наблюдаться до тех пор, пока не будет потеряно 30–40% объема циркулирующей крови (ОЦК), после чего у роженицы может быстро развиваться декомпенсация [5, 6].

Важно понимать, что ключевыми факторами в проблеме предупреждения осложнений ПРК являются ранняя диагностика и своевременная терапия. В зависимости от объема потерянной крови можно выделить физиологическую кровопотерю (ФК) и ПК или массивную кровопотерю. ФК после естественных родов (ЕР) не превышает 0,5% массы тела (МТ). Между тем у пациенток с ожирением подобный норматив может привести к запоздалой диагностике ПРК. Потеря 10% ОЦК является строгим указанием на необходимость начала активных действий, направленных на предупреждение осложнений. ПК считают кровопотерю, составляющую 10–30% ОЦК. К массивному кровотечению относится кровопотеря, составляющая более 30% ОЦК [7]. Многочисленные исследования с использованием количественных методов (КМ) оценки ОК выявили более высокую частоту регистра-

ции ПРК по сравнению с визуальной оценкой (ВО). При ВО ОК существует вероятность не только его недооценки, но и переоценки. Практикующие врачи, как правило, переоценивают кровопотерю при низких объемах и недооценивают ее при больших, что в обоих случаях отрицательно сказывается на состоянии здоровья роженицы [8, 9].

В современной клинической практике (КП) для более точной оценки ОК применяют как КМ, так и расчетные методы. Количественную оценку ОК путем прямого сбора выделений из влагалища с помощью градуированного мешка-коллектора следует признать недостаточно точным методом за счет попадания в него амниотической жидкости, а также недоучета объема крови, не стекающей в его полость. В свою очередь, расчетный метод (РМ) ОК, основанный на результатах лабораторных исследований, используют в качестве объективного метода, который, как предполагается, отражает общую кровопотерю [10]. При этом РМ оценки ОК является ретроспективным, в связи с чем его применение приводит к запоздалой оценке ОК, что также не позволяет считать рассматриваемый метод универсальным.

Цель исследования – провести анализ источников современной литературы по оценке ОК в родах и диагностике ПРК.

Материалы и методы. Поиск публикаций отечественных и зарубежных авторов осуществляли в информационных базах данных PubMed, PubMed Central, Scopus, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, eLibrary за период с 2016 до января 2024 г. по таким ключевым словам, как акушерская кровопотеря – АК (postpartum blood loss), ПРК (postpartum hemorrhage), шоковый индекс – ШИ (shock index).

Методы оценки ОЦК у беременных

Увеличение объема крови по мере прогрессирования срока гестации является важным аспектом, определяющим нормальное течение беременности. Пациентки с ожирением имеют аналогичный нормостеникам ОЦК, что объясняется особенностями кровоснабжения жировой ткани. Распространенность ожирения среди беременных женщин продолжает расти, что в настоящее время является актуальной проблемой. Исследования L. Vricella и соавт. (2015 г.) продемонстрировали, что у женщин с исходным дефицитом МТ ОЦК до беременности составляет 65 мл/кг, который при доношенном сроке увеличивается в среднем до 100 мл/кг. Во время беременности прибавка МТ женщин с дефицитом веса и его нормальным показателем больше, чем у женщин с ожирением (12 ± 4 кг vs 5 ± 7 кг; $p < 0,001$). Средний состав тела включает $72 \pm 5\%$ сухой и $28 \pm 5\%$ жировой массы в группе женщин, не имеющих ожирения, по сравнению с $57 \pm 5\%$ сухой и $43 \pm 5\%$ жировой массы в группе пациенток с ожирением ($p < 0,001$). Интересным фактом считается то, что женщины с ожирением имеют меньший объем крови в расчете на 1 кг МТ в сравнении с пациентками с нормальной МТ (73 ± 22 vs 95 ± 30 мл/кг; $p = 0,007$), что связано с меньшей перфузией жировой ткани [11, 12].

С позиций актуальных требований, регламентированных клиническими рекомендациями, перед клиницистами стоит задача не только точно измерить ОК, но и индивидуально оценить его клиническое значение для роженицы [4]. Знание точного ОЦК пациентки в послеродовом периоде (ПРП) позволяет правильно интерпретировать тяжесть кровотечения и обеспечить соответствующую терапию. В случаях ожи-

Таблица 1. Увеличение ОЦК у беременных в соответствии с ИМТ**Table 1. Increase in circulating blood volume in pregnant women in accordance with body weight index**

ИМТ, кг/м ²	Соответствующее состояние	Увеличение ОЦК, мл/кг
Менее 18,5	Дефицит МТ	100
18,5–24,9	Нормальная МТ	95
25–29,9	Избыток МТ	85
30–39,9	Ожирение 1–2-й степени	75
Более 40	Ожирение 3-й степени	70

рения большая МТ может привести к переоценке истинного объема крови, что станет причиной запоздалого проведения как инфузионно-трансфузионной терапии, так и гемотрансфузии. Современные линейные расчеты, используемые для оценки ОЦК исключительно на основе веса пациентов, могут способствовать решению данной проблемы, так как объем крови не повышается прямо пропорционально увеличению МТ. Так, исследования Н. Kennedy и соавт. (2022 г.) продемонстрировали наличие нелинейной зависимости между ОЦК и степенью ожирения [13]. Согласно данным результатам можно выделить категории индекса МТ (ИМТ) и соответствующее им увеличение ОЦК, представленные в табл. 1.

Следует отметить, что в приведенных расчетах не учитываются изменения ОЦК, связанные с такими факторами, как возраст матери, этническая принадлежность, многоплодная беременность, ранее существовавшие заболевания или масса плода [13].

Сравнительно простой способ оценить острую кровопотерю – рассматривать внутрисосудистое русло как единое пространство, в котором уровень гемоглобина изменяется в зависимости от степени кровопотери и замещения жидкости. Если потери объема не восполняются при кровотечении, концентрация гемоглобина будет оставаться постоянной, и наоборот, когда кровопотеря последовательно замещается инфузией изоволемических растворов, расчетную кровопотерю можно вычислить по следующей формуле: кровопотеря = оцененный ОК × Ln(Hi/Hf), где Ln – натуральный логарифм, Hi – исходный гематокрит, Hf – конечный гематокрит. Применение данного уравнения не предусматривает наличие полиурии и отека тканей. Например, снижение гематокрита с 40 до 26% при полном жидкостном возмещении потерь соответствует расчетной кровопотере 2,1 л [14].

Субъективные методы оценки ПРК

ПРК – наиболее распространенная неотложная ситуация в КП акушера-гинеколога, которая требует незамедлительной диагностики и лечения в связи с высоким риском осложнений и неблагоприятных исходов. Измерение точного объема АК является сложной задачей, поскольку в настоящее время в КП отсутствует единый подход к измерению кровопотери. По данным литературы, выделяют качественные методы измерения и КМ. К качественным методам относится наиболее распространенный способ, который заключается в ВО объема потерянной матерью крови [15, 16]. Принципиально важно, что ВО может приводить к существенному занижению истинной величины кровопотери (ВК) в родах на 30–50% [17].

Исследования I. Wiklund и соавт. (2022 г.) показали, что количество завышенных оценок ОК при визуальном определении составило 45,3% (n=87) со средним значением погрешности, равным 72,9 мл, при этом количество заниженных оценок – 49,4% (n=95) со средним значением – 73,8 мл.

Точные и корректные результаты сделаны в 5,2% (n=10) случаев. Максимальная положительная погрешность оценки объема ПРК составляла 520 мл, в то время как максимальная отрицательная – 745 мл [15]. Данное исследование ярко демонстрирует, что субъективная оценка ПРК сопряжена с риском как недооценки, так и переоценки ОК. Обе ситуации могут негативно сказаться на здоровье и качестве последующей жизни пациентки.

М. Athar и соавт. (2022 г.) опубликовали результаты ВО кровопотери при ЕР и при абдоминальном родоразрешении (АР). Авторы провели анализ значимости различий между визуально оцененной и фактической кровопотерей в зависимости от способа родоразрешения и выявили, что объем фактической кровопотери, равный 500 мл, 1000 мл и 2000 мл, был оценен в 1208±438 мл, 1676±630 мл и 2637±1123 мл соответственно ($p<0,001$). Наибольшую погрешность наблюдали в ВК при ЕР в сравнении с АР ($p<0,001$). ВО ОК не зависела от специализации врача (акушер-гинеколог или анестезиолог-реаниматолог) или стажа работы [18]. Данный факт нашел подтверждение в работах других исследователей, установивших, что опыт работы медицинского персонала не влияет на точность определения объема потерянной крови. Так, J. Chávez-Navarro и соавт. (2023 г.) продемонстрировали, что отсутствуют статистически значимые различия в процентной точности оценки ОК у ординаторов 1 и 2-го года обучения, у ординаторов и врачей – анестезиологов-реаниматологов, имеющих большой стаж работы в операционной. На основании полученных сведений авторы сделали вывод о том, что образовательный уровень участников не оказывает влияния на точность результата [19].

Учитывая приведенные данные, можно заключить, что визуальное определение объема ПРК является быстрым, но ориентировочным методом, имеющим большую погрешность. Важно отметить, что уровень подготовленности и стаж работы медицинского персонала не влияют на точность оценки визуальным методом.

КМ оценки ПРК

В сравнении с визуальным методом оценки ОК КМ обладают более высокой точностью и являются не менее доступными для широкого клинического применения. Гравиметрическая оценка (ГО) – это объективный и простой метод, в котором предполагается, что плотность крови равна плотности воды (1 г = 1 мл). Все подкладные, простыни и прочий расходный материал, которые пропитаны кровью, взвешивают на весах, после чего вычитают исходную массу взвешиваемых материалов [4, 17]. Гравиметрический метод способен распознать ПРК на ранней стадии [19].

Клинические рекомендации ведущих профессиональных сообществ акушеров-гинекологов мира рекомендуют для быстрой и достоверной диагностики ПРК в родах использовать мешки-коллекторы [4, 20], которые применяют повсеместно. Кроме того, подлежат обязательному учету все салфетки, подкладные и марлевые шарики. Показано, что использование данного метода улучшает своевременность диагностики и, как следствие, результаты лечения пациентов с ПРК [21, 22].

Прямое измерение кровопотери в родах при помощи мешков-коллекторов выявило среднюю кровопотерю 250 мл, частота ПК составила 15%, массивной – 3%. Авторы отмечают, что среднее содержание гемоглобина у матери при поступлении составило 11,9±1,1 г/дл, а после родов снижалось в среднем на 1,0±1,1 г/дл. Обнаружена сильная обратная корреляционная связь между величиной АК, измеренной данным способом, и уровнем материнского ге-

моглобина. Исследователи предполагают, что частота ПРК может быть выше, чем приводится в сведениях официальной статистики. Использование впитывающих материалов – это простой, объективный, но недостаточно точный прикроватный метод диагностики ПРК [23]. При подозрении на ПК рекомендовано оценивать кровопотерю системно: измерять ее величину и влияние на организм матери (гемоглобин, гемодинамику) [4, 14, 17, 20, 23–25].

Рассмотрим современные публикации, посвященные проблеме недостатков КМ. В исследованиях J. Lemée и соавт. (2020 г.) обоснована необходимость индивидуального подхода для выбора метода оценки ВК в родах. Убедительно показано, что малые объемы лучше оценивать при помощи впитывающего материала или мешков-коллекторов ($p < 0,001$), в то время как при ПК применение градуированных мешков в 57% случаев приводит к недооценке объема потерянной крови. Применение впитывающих салфеток при ФК в 51% случаев сопровождается занижением величины ОК [26].

R. Thurer и соавт. (2022 г.) сравнили ГО и расчетную оценку ПРК с учетом уровня гемоглобина в общем анализе крови. ГО приводила к завышению кровопотери у 44 (88%) пациентов из 50: у 32 (64%) погрешность превышала 250 мл, а у 14 (28%) – более 500 мл [27].

Установлено, что ВК при ЕР завышена при применении РМ оценки (250,0 [95% доверительный интервал 200,0–250,0] мл) по сравнению с гравиметрическими (187,0 [95% доверительный интервал 90,0–339,0] мл), и наоборот, общая частота регистрации ПРК (кровопотеря ≥ 1000 мл) была значительно выше в группе гравиметрического определения объема ПРК по сравнению с расчетной группой (1,9% vs 1,1%; $p = 0,046$). Авторами не зарегистрировано существенной разницы в частоте проведения гемотрансфузии в ПРП, однако в группе ГО кровопотери наблюдали тенденцию меньшей частоты трансфузии (1,4% vs 0,9%; $p = 0,22$). Интересен тот факт, что при АР пациенток указанные методы оценки обладают сопоставимым результатом (700 мл vs 660,5 мл; $p = 0,29$), при этом частота развития ПРК была значительно больше в группе гравиметрического метода в сравнении с расчетной группой (16,8% vs 4,2%; $p < 0,001$) [28–30].

ШИ в оценке ПРК

Ранняя диагностика ПРК является основой для своевременного и адекватного лечения. В дополнение к ВО и ГО ОК клинические признаки могут дать более надежное представление о состоянии сердечно-сосудистой системы роженицы при развитии кровотечения. Однако в ПРП могут возникнуть затруднения в диагностике гемодинамических нарушений на основании оценки витальных показателей, что обусловлено физиологическими изменениями сердечно-сосудистой системы, возникающими в процессе беременности и родов [31–33].

Волемиические изменения во время беременности, родов и ПРП являются уникальными. Внеклеточный объем жидкости увеличивается на 30–50% по мере прогрессирования беременности [31, 34]. Увеличение ОЦК отмечается уже в I триместре беременности, достигая максимума к 29–36-й неделе гестации. Максимально ОЦК увеличивается при одноплодной беременности – на 30–50%. Увеличение ОЦК происходит преимущественно за счет постепенного увеличения объема плазмы (на 40–50%) и циркулирующих эритроцитов (на 20–30%). В итоге возникает своеобразная гиперволемиическая гемодилюция со снижением гематокрита до 32–34% и концентрации гемоглобина в крови до 105–110 г/л [31, 35]. Учитывая описанные физиологические

изменения в организме беременной, нормальные значения ШИ несколько отличаются от таковых у небеременных женщин. Среднее значение ШИ во время родов и в ПРП составляет примерно 0,7 у женщин с кровопотерей, не превышающей 500 мл [4, 17, 20, 36, 37].

По мнению экспертов, определение ШИ является простым и быстрым способом диагностики ПК [4, 20]. ШИ – это отношение ЧСС к систолическому АД (САД). Данный показатель хорошо зарекомендовал себя в качестве скринингового инструмента в прогнозировании неблагоприятных материнских исходов (МИ). Так, в исследованиях M. Chaudhary и соавт. (2020 г.) установлено, что ШИ при развитии кровотечения при ЕР составлял $1,02 \pm 0,26$, в то время как в группе АР – $0,95 \pm 0,033$. Величина ШИ, при котором требовалась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии, составляла $1,23 \pm 0,35$, переливания крови – $1,15 \pm 0,41$, хирургического вмешательства – $1,58 \pm 0,51$. Наибольшую частоту МС в рассматриваемой работе наблюдали при ШИ, равном $1,39 \pm 0,85$, однако следует отметить, что чувствительность для установленного порога была низкой (при ШИ $\geq 1,4$ Sensitivity = 26,8 [21,1–33,2]%; Specificity = 100,0 [99,5–100,0]%) [38]. Соответственно, сформулированное авторами заключение еще раз подтверждает необходимость персонализированного подхода при оценке ОК.

Многие ученые полагают, что ШИ можно считать оптимальным предиктором неблагоприятных МИ при развитии ГШ. С позиций предупреждения тяжелых МИ и критических состояний его прогностическая значимость превышает таковую для пульса и пульсового давления – ПД ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно), диастолического АД и ПД ($p < 0,01$), САД и диастолического АД, среднего АД и ПД ($p < 0,01$). Пороговым ШИ считается значение $\geq 0,9$, имеющее высокую чувствительность, но низкую специфичность. Приемлемой специфичностью (70,0–74,8) обладает пороговое значение ШИ $\geq 1,4$, высокая же специфичность (80,7–90,8) характерна для ШИ $\geq 1,7$. Соответственно, ШИ можно рассматривать в качестве сильного предиктора любых неблагоприятных исходов и осложнений у женщин с ГШ, вызванным акушерским кровотечением [39–41].

При оценке ШИ важно понимать, что во время родов у женщин, не получающих обезболивания, боль во время схваток может индуцировать активацию симпатической нервной системы, что, в свою очередь, приводит к увеличению ЧСС. По мере прогрессирования родов сердечный выброс в среднем увеличивается на 34–50%, что обусловлено увеличением ЧСС (15%) и ударного объема (15%) в результате прохождения примерно 300–500 мл крови из матки в системный кровоток во время каждой схватки, что приводит к увеличению САД на 35 мм рт. ст. Данный факт объясняет повышение ШИ в ПРП до 0,7–0,9 в сравнении с общепринятым показателем нормы 0,5–0,54, несмотря на отсутствие гемодинамически значимой кровопотери [4, 20, 42].

Заключение

Для повышения точности диагностики ПРК необходим персонализированный подход к расчету ОЦК, поскольку он отличается у женщин с нормальной МТ и с ожирением. Субъективные методы оценки ПРК обладают высокой погрешностью, не зависящей от стажа и опыта врача. Применение гравиметрического метода способствует более ранней диагностике ПК и увеличению точности оценки ОК. Расчет ШИ является простым и доступным методом диагностики клинически значимой для конкретной пациентки кровопотери, которая вызвала гемодинамические нарушения. Однако при изолированной оценке ШИ следует пом-

нить о том, что материнский организм способен длительное время компенсировать ПК. Таким образом, для своевременного и адекватного оказания неотложной медицинской помощи, связанной с патологической АК, следует использовать персонализированный подход при расчете ОЦК и при системной оценке ОК.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Т.Е. Белокрыницкая, В.А. Мудров – концепция и дизайн исследования; А.Г. Сидоркина – поиск и обработка источников литературы; А.Г. Сидоркина, В.А. Мудров – написание текста; Т.Е. Белокрыницкая – редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Т.Е. Belokrinitskaya, V.A. Mudrov – concept and design of the study; A.G. Sidorkina – search and processing of literature sources; A.G. Sidorkina, V.A. Mudrov – text writing; Т.Е. Belokrinitskaya – editing.

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

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

Литература/References

- Vermeulen T, Van de Velde M. The role of fibrinogen in postpartum hemorrhage. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2022;36(3-4):399-410. DOI:10.1016/j.bpa.2022.10.002
- Liu CN, Yu FB, Xu YZ, et al. Prevalence and risk factors of severe postpartum hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):332. DOI:10.1186/s12884-021-03818-1
- Glonnegger H, Glenzer MM, Lancaster L, et al. Prepartum Anemia and Risk of Postpartum Hemorrhage: A Meta-Analysis and Brief Review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023;29:10760296231214536. DOI:10.1177/10760296231214536
- Послеродовое кровотечение: клинические рекомендации (протокол лечения) Минздрава России ID:КР119 от 2021 г. [Poslerodovoe krovotachenie: klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia) Minzdrava Rossii ID:КР119 от 2021 г. (in Russian)].
- Lord MG, Calderon JA, Ahmadzia HK, Pacheco LD. Emerging technology for early detection and management of postpartum hemorrhage to prevent morbidity. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(2S):100742. DOI:10.1016/j.ajogmf.2022.100742
- Bonetta-Misteli F, Collins T, Pavek T, et al. Development and evaluation of a wearable peripheral vascular compensation sensor in a swine model of hemorrhage. *Biomed Opt Express.* 2023;14(10):5338-57. DOI:10.1364/BOE.494720
- Зиганшин А.М., Кулавский В.А., Нагимова Э.М., и др. Материнская смертность от послеродовых кровотечений. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2019;14(6):53-7 [Ziganshin AM, Kulavskiy VA, Nagimova EM, et al. Maternal mortality from postpartum haemorrhage. *Bashkortostan Medical Journal.* 2019;14(6):53-7 (in Russian)].
- Liu Y, Zhu W, Shen Y, et al. Assessing the accuracy of visual blood loss estimation in postpartum hemorrhage in Shanghai hospitals: A web-based survey for nurses and midwives. *J Clin Nurs.* 2021;30(23-24):3556-62. DOI:10.1111/jocn.15860
- Bartels HC, O'Doherty J, Wolsztynski E, et al. Radiomics-based prediction of FIGO grade for placenta accreta spectrum. *Eur Radiol Exp.* 2023;7(1):54. DOI:10.1186/s41747-023-00369-2
- Madar H, Sentilhes L, Goffinet F, et al. Comparison of quantitative and calculated postpartum blood loss after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(9):101065. DOI:10.1016/j.ajogmf.2023.101065
- Vricella LK, Louis JM, Chien E, Mercer BM. Blood volume determination in obese and normal-weight gravidas: the hydroxyethyl starch method. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):408.e1-6. DOI:10.1016/j.ajog.2015.05.021
- Whitley J, Dazelle W, Kripalani S, Ahmadzia H. The association between body mass index and postpartum hemorrhage after cesarean delivery. *Sci Rep.* 2023;13(1):11998. DOI:10.1038/s41598-023-38526-7
- Kennedy H, Haynes SL, Shelton CL. Maternal body weight and estimated circulating blood volume: a review and practical nonlinear approach. *Br J Anaesth.* 2022;129(5):716-25. DOI:10.1016/j.bja.2022.08.011
- Gari A, Hussein K, Daghestani M, et al. Estimating blood loss during cesarean delivery: A comparison of methods. *J Taibah Univ Med Sci.* 2022;17(5):732-6. DOI:10.1016/j.jtumed.2022.03.004
- Wiklund I, Fernández SA, Jonsson M. Midwives' ability during third stage of childbirth to estimate postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2022;15:100158. DOI:10.1016/j.eurox.2022.100158
- Andrikopoulou M, D'Alton ME. Postpartum hemorrhage: early identification challenges. *Semin Perinatol.* 2019;43(1):11-7. DOI:10.1053/j.semperi.2018.11.003
- Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е. Кровотечения в акушерской практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024 [Artyumuk NV, Belokrinitskaia TE. Krovotecheniia v akusherskoi praktike. Moscow: GEOTAR-Media, 2024 (in Russian)].
- Athar MW, Abir G, Seay RC, et al. Accuracy of visual estimation of blood loss in obstetrics using clinical reconstructions: an observational simulation cohort study. *Int J Obstet Anesth.* 2022;50:103539. DOI:10.1016/j.ijoa.2022.103539
- Chávez-Navarro JJ, Yépez-Jiménez G, Cruz-Aceves I, Herrera-Gómez FJ. Análisis comparativo de volumen de sangrado mediante técnica visual. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023;61(Suppl. 2):S220-5 [in Spain].
- Escobar MF, Nassar AH, Theron G, et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;157(Suppl. 1):3-50. DOI:10.1002/ijgo.14116
- Higgins N, Patel SK, Toledo P. Postpartum hemorrhage revisited: new challenges and solutions. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019;32(3):278-84. DOI:10.1097/ACO.0000000000000717
- Koutras A, Fasoulakis Z, Syllaios A, et al. Physiology and Pathology of Contractility of the Myometrium. *In Vivo.* 2021;35(3):1401-8. DOI:10.21873/invivo.12392
- Bamberg C, Niepraschk-von Dollen K, Mickley L, et al. Evaluation of measured postpartum blood loss after vaginal delivery using a collector bag in relation to postpartum hemorrhage management strategies: a prospective observational study. *J Perinat Med.* 2016;44(4):433-9. DOI:10.1515/jpm-2015-0200
- Piaggio G, Carvalho JF, Althabe F. Prevention of postpartum haemorrhage: a distributional approach for analysis. *Reprod Health.* 2018;15(Suppl. 1):97. DOI:10.1186/s12978-018-0530-7
- Wang F, Lu N, Weng X, et al. Measurement of postpartum blood loss using a new two-set liquid collection bag for vaginal delivery: A prospective, randomized, case control study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(19):e25906. DOI:10.1097/MD.00000000000025906
- Lemée J, Scalabre A, Chauleur C, Raia-Barjat T. Visual estimation of postpartum blood loss during a simulation training: A prospective study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(4):101673. DOI:10.1016/j.jogoh.2019.101673
- Thurer RL, Doctorvaladan S, Carvalho B, Jelks AT. Limitations of Gravimetric Quantitative Blood Loss during Cesarean Delivery. *AJP Rep.* 2022;12(1):e36-40. DOI:10.1055/s-0041-1742267
- Blosser C, Smith A, Poole AT. Quantification of Blood Loss Improves Detection of Postpartum Hemorrhage and Accuracy of Postpartum

- Hemorrhage Rates: A Retrospective Cohort Study. *Cureus*. 2021;13(2):e13591. DOI:10.7759/cureus.13591
29. Young H, Ehrig JC, Hammonds K, Hofkamp MP. Effect of a placenta accreta spectrum multidisciplinary team and checklist on maternal outcomes for planned hysterectomy at time of cesarean delivery. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2022;35(6):755-8. DOI:10.1080/08998280.2022.2109113
30. Ponterio J, Ahmad M, Vancheswaran A, Lakhi N. Multidisciplinary Programed Learning Simulation to Improve Visual Blood Loss Estimation for Obstetric Trauma Scenarios. *J Adv Med Educ Prof*. 2022;10(1):1-11. DOI:10.30476/JAMP.2021.91990.1466
31. Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е. Клинические нормы. Акушерство и гинекология: справочник для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Artyumuk NV, Belokrinitckaia TE. Klinicheskie normy. Akusherstvo i ginekologiya: spravochnik dlia vrachei. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
32. Pacagnella RC, Borovac-Pinheiro A. Assessing and managing hypovolemic shock in puerperal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;61:89-105. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2019.05.012
33. Bento SF, Borovac-Pinheiro A, Tanaka EZ, et al. Understanding How Health Providers Identify Women with Postpartum Hemorrhage: A Qualitative Study. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(9):648-54. DOI:10.1055/s-0041-1733997
34. Роненсон А.М., Шифман Е.М., Куликов А.В. Оценка волемического статуса в послеродовом периоде: пилотное проспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;(3):88-97 [Ronenson AM, Shifman EM, Kulikov AV. Assessment of volemic status in the postpartum period: a pilot prospective cohort study. *Intensive Care Bulletin Named After A.I. Saltanov*. 2021;(3):88-97 (in Russian)]. DOI:10.21320/1818-474X-2021-3-88-97
35. Руководство по перинатологии. Под ред. Д.О. Иванова. 2-е изд. Т. 1. СПб: Информнавигатор, 2019 [Rukovodstvo po perinatologii. Pod red. D.O. Ivanova. 2-e izd. T. 1. Saint Petersburg: Informnavigator, 2019 (in Russian)].
36. Ushida T, Kotani T, Imai K, et al. Shock Index and Postpartum Hemorrhage in Vaginal Deliveries: A Multicenter Retrospective Study. *Shock*. 2021;55(3):332-7. DOI:10.1097/SHK.0000000000001634
37. Bonanno FG. Management of Hemorrhagic Shock: Physiology Approach, Timing and Strategies. *J Clin Med*. 2022;12(1). DOI:10.3390/jcm12010260
38. Chaudhary M, Maitra N, Sheth T, Vaishnav P. Shock Index in the Prediction of Adverse Maternal Outcome. *J Obstet Gynaecol India*. 2020;70(5):355-9. DOI:10.1007/s13224-020-01355-z
39. El Ayadi AM, Nathan HL, Seed PT, et al. Vital Sign Prediction of Adverse Maternal Outcomes in Women with Hypovolemic Shock: The Role of Shock Index. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148729. DOI:10.1371/journal.pone.0148729
40. Liu LY, Nathan L, Sheen JJ, Goffman D. Review of Current Insights and Therapeutic Approaches for the Treatment of Refractory Postpartum Hemorrhage. *Int J Womens Health*. 2023;15:905-26. DOI:10.2147/IJWH.S366675
41. Kassie B, Ahmed B, Degu G. Predictors of time to recovery from postpartum hemorrhage in Debre Markos comprehensive specialized hospital, Northwest, Ethiopia, 2020/21. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):498. DOI:10.1186/s12884-022-04834-5
42. Rojas-Suarez J, Paternina-Caicedo Á, Tolosa JE, et al. The impact of maternal anemia and labor on the obstetric Shock Index in women in a developing country. *Obstet Med*. 2020;13(2):83-7. DOI:10.1177/1753495X19837127

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.01.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Диагностика и медикаментозная терапия эндометриоза на амбулаторном этапе

А.Е. Солопова¹, П.М. Алиева^{✉1}, М.Р. Думановская¹, Г.И. Табеева¹, Ю.А. Иванникова²,
А.А. Сметник¹, С.В. Павлович^{1,2}

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

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

Аннотация

Эндометриоз поражает около 10% женщин репродуктивного возраста и может оказывать негативное влияние на качество жизни (КЖ). В связи с гетерогенностью симптомов, вплоть до отсутствия клинических проявлений, постановка диагноза на ранних стадиях затруднена. По данной причине возникает необходимость комплексно оценивать жалобы пациентки, включая тщательный сбор соматического анамнеза, результаты методов лучевой диагностики в сочетании с факторами риска развития эндометриоза. При ранней постановке диагноза предоставляется возможность досрочно начать лечение, что позволит, вероятно, избежать оперативного вмешательства. В статье представлены данные о ведении пациенток с эндометриозом в амбулаторных условиях, описаны методы неинвазивной визуальной диагностики эндометриоза. Рассмотрены современные варианты фармакотерапии, направленные на контроль развития заболевания и на улучшение КЖ пациенток в долгосрочной перспективе. Своевременно начатое медикаментозное лечение благоприятно влияет на КЖ больных, в ряде случаев приводит к регрессу объемных образований и улучшает прогноз для реализации репродуктивной функции. Трансформация фокуса на клинической диагностике в сочетании с неинвазивной визуализацией сокращает время между первой консультацией и окончательным диагнозом. Согласно современной позиции российских и международных обществ терапия должна быть длительной, соответственно, возникает необходимость в подборе лечения с возможностью предикции ответа и контроля за течением заболевания.

Ключевые слова: эндометриоз, прогестагены, консервативная терапия, магнитно-резонансная терапия, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Солопова А.Е., Алиева П.М., Думановская М.Р., Табеева Г.И., Иванникова Ю.А., Сметник А.А., Павлович С.В. Диагностика и медикаментозная терапия эндометриоза на амбулаторном этапе. Гинекология. 2024;26(2):135–140. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202733

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Outpatient diagnosis and drug therapy of endometriosis: A review

Alina E. Solopova¹, Patimat M. Alieva^{✉1}, Madina R. Dumanovskaya¹, Guzal I. Tabeeva¹, Iuliia A. Ivannikova²,
Antonina A. Smetnik¹, Stanislav V. Pavlovich^{1,2}

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

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

Abstract

Endometriosis affects about 10% of women of reproductive age and can negatively impact their quality of life (QoL). Due to the heterogeneity of symptoms or even their absence, early diagnosis is difficult. Therefore, it is necessary to comprehensively assess the patient's complaints, including a thorough review of medical history, the results of imaging studies, and risk factors for endometriosis. Early diagnosis enables preemptive treatment and avoids surgical intervention. The article presents data on managing patients with endometriosis in outpatient settings, describing methods for non-invasive imaging diagnosis of endometriosis. Current options of pharmacotherapy aimed at controlling the development of the disease and improving the QoL of patients in the long term are addressed. Timely initiated drug treatment improves the QoL of patients, in some cases, leads to a regression of the lesions, and improves the prognosis for the reproductive function. A shift in focus to clinical diagnosis, combined with non-invasive imaging, shortens the time between the first consultation and the final diagnosis. According to the current view of Russian and international professional societies, therapy should be long-term; therefore, selecting treatment with predictable responses and monitoring the course of the disease is necessary.

Keywords: endometriosis, progestogens, non-surgical therapy, magnetic resonance therapy, ultrasound examination

For citation: Solopova AE, Alieva PM, Dumanovskaya MR, Tabeeva GI, Ivannikova IA, Smetnik AA, Pavlovich SV. Outpatient diagnosis and drug therapy of endometriosis: A review. Gynecology. 2024;26(2):135–140. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202733

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Алиева Патимат Магомедовна – врач – акушер-гинеколог, аспирант отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: aalievapm@gmail.com

Солопова Алина Евгеньевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния лучевой диагностики отд. визуальной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Думановская Мадина Равилевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

[✉]Patimat M. Alieva – obstetrician-gynecologist, Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: aalievapm@gmail.com

Alina E. Solopova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-4768-115X

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

Введение

Эндометриоз является распространенным заболеванием и характеризуется ростом ткани, подобной эндометрию (включая эпителиальные клетки, стромальные фибробласты и иные), вне полости матки. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что рост эндометриозных очагов (ЭО) обеспечивается комбинацией иммунной дисфункции, гормональной дисрегуляции и аберрантным развитием кровеносных сосудов [1–4].

Одной из ключевых проблем при оценке распространенности эндометриоза является вариабельность его проявлений: заболевание может обнаружиться случайно во время операции или, наоборот, сопровождаться широким спектром интрузивных симптомов [5–7]. В ряде случаев клинические проявления (КП) заболевания начинаются с менархе и становятся значимой проблемой для девушек, начиная с подросткового возраста [8]. В рекомендациях Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) 2022 г. впервые появился раздел, посвященный эндометриозу у подростков, где авторы рекомендуют акцентировать внимание на пациентках с дисменореей в случаях циклического пропуска занятий в школе или при приеме комбинированных оральных контрацептивов в связи с болезненными менструациями [9].

Симптомы зависят от формы заболевания, локализации, длительности процесса и ряда других факторов. К числу основных клинических признаков относят дисменорею, диспареунию, дисхезию и дизурию [10, 11]. Изначально боли могут быть циклическими, а затем приобретают хронический характер за счет развития центральной сенситизации [12]. Генитальный эндометриоз может сопровождаться не только болевым синдромом (БС), но и симптомами, характерными также для других заболеваний: усталостью, тошнотой, различными проявлениями тревожных расстройств [9, 13–15]. Так, в одном из исследований, проведенном в 2020 г., обнаружено, что в 75% случаев пациенткам с эндометриозом первично поставлены другие «мимикрирующие» диагнозы, в том числе и расстройства психического спектра [16]. Задержка постановки диагноза является одной из ключевых проблем эндометриоза. Больные обращаются к специалистам 5–10 раз и более, прежде чем им будет поставлен правильный диагноз и назначено адекватное лечение.

КП эндометриоза гетерогенны, также отсутствует четкая корреляция между жалобами пациенток и степенью распространения эндометриоза [17, 18]. В некоторых исследованиях показана взаимосвязь между КП и локализацией ЭО. Так, диспареуния в первую очередь связана с ректовагинальным и вагинальным эндометриозом (отношение шансов – ОШ 1,62, 95% доверительный интервал 1,13–2,33), а дисхезия – с ректоцервикальными очагами (ОШ 3,89, 95% доверительный интервал 1,68–9,01) [11]. Эндометриоз мо-

чегового пузыря (МП) может проявляться дизурией или реже (в 6–30% случаев) циклической гематурией [19].

Диагностика на амбулаторном этапе

Без сомнения, необходимы тщательный сбор анамнеза, детальная оценка всех жалоб пациентки, а также не менее важно обращать внимание на наследственную предрасположенность к заболеванию, являющуюся, по различным данным, значимым фактором риска развития эндометриоза, выявляющимся приблизительно в 50% случаев [20]. Бимануальное исследование, которое часто игнорируют на амбулаторном приеме, помогает не только исключить некоторые другие состояния, ассоциированные с БС, но и заподозрить эндометриоз, особенно его глубокие формы, даже при отсутствии КП [21]. При влагалищном осмотре могут быть выявлены следующие признаки: фиксированная и резко смещенная при пальпации матка, наличие узлов в маточно-крестцовой области, утолщение, напряжение и/или образования в крестцово-маточных связках, мелкобугристое образование в ректовагинальной области, укорочение и напряжение сводов влагалища, объемные образования придатков. На следующем этапе нужно провести дообследование для подтверждения диагноза [22, 23].

В настоящее время лапароскопическая визуализация эндометриоза остается «золотым стандартом» в диагностике заболевания, позволяющим гистологически подтвердить диагноз. Однако лапароскопия является инвазивной процедурой и ассоциирована с различными рисками, а отрицательный результат гистологического заключения в ряде случаев не исключает наличия заболевания [9].

Исследователи используют несколько систем классификации эндометриоза, основанных на лапароскопической визуализации очагов, их анатомической локализации и наличии тазовых спаек, в том числе представленные в подтвержденных отечественных клинических рекомендациях (КР) [23, 24]. Пересмотренная система классификации Американского общества репродуктивной медицины (The revised American Society for Reproductive Medicine – rASRM) является наиболее широко используемой во всем мире и включает 4 стадии, в критерии которых входят количественные оценки объема поражений, глубина инфильтрации, выраженность спаечного процесса. Систему классификации ENZIAN используют в качестве дополнения к rASRM для подробного описания глубокого инфильтративного эндометриоза (ГИЭ). Консенсусом Всемирного общества по эндометриозу (World Endometriosis Society – WES) отмечена необходимость разработки «эмпирической» (на основании клинической картины и неинвазивных методов диагностики) системы классификации, для того чтобы снизить количество лапароскопических операций [25].

В последние годы отмечается совершенствование методов инструментальной диагностики эндометриоза, а имен-

Табеева Гюзаль Искандервна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Иванникова Юлия Алексеевна – врач-ординатор ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Сметник Антонина Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Павлович Станислав Владиславович – канд. мед. наук, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Guzal I. Tabeeva – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-1498-6520

Iuliia A. Ivannikova – Medical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

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

Stanislav V. Pavlovich – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1313-7079

но ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Оценку возможной локализации ЭО проводят в 3 основных компартментах таза: переднем, среднем и заднем. МП, дистальные сегменты мочеточников, брюшина пузырной поверхности матки, пузырно-маточная перегородка и круглые связки матки составляют передний отдел. В среднем расположены матка и придатки, а задний представлен ретроцервикальным пространством, Дугласовым пространством, задним сводом влагалища, крестцово-маточными связками, ректовагинальной перегородкой и ректосигмоидным отделом толстой кишки [26].

К 1-й линии диагностики относится трансректальное/трансвагинальное УЗИ (тв-УЗИ), которое достоверно позволяет определить наличие эндометриоидных кист (ЭК) в яичниках и очагов наружного генитального эндометриоза диаметром более 1–1,5 см [27, 28]. По данным М. Bazot и соавт. (2004 г.), точность тв-УЗИ повышается при эндометриозе кишечника (когда визуализируется гипоэхогенное линейное утолщение в области кишки или узелки/образования с правильными контурами или без них), МП (когда очаг более четко визуализируется в стенке на фоне жидкостного содержимого МП) и ниже при поражении маточно-крестцовых связок, влагалища и ректовагинального пространства [29]. Для стандартизации протокола УЗИ в диагностике ГИЭ приняты и используются параметры Международной группы по изучению глубокого эндометриоза (International Deep Endometriosis Analysis group – IDEA) [30]. Диагностическая точность УЗИ коррелирует с опытом специалиста, проводящего исследование, поэтому среди более точных методов диагностики эндометриоза, а также при сомнительных результатах тв-УЗИ в качестве уточняющего метода используют МРТ [31]. Большинство авторов солидарны во мнении, что МР-диагностику эндометриоза должны проводить специалисты с опытом в интерпретации изображений органов малого таза у женщин.

Согласно КР Минздрава России при подозрении на ГИЭ необходимо проводить МРТ для оценки степени инвазии заболевания и определения дальнейшей тактики, в частности возможности консервативного ведения пациентки [23].

МРТ – метод визуализации с наиболее высокой диагностической точностью для оценки локализации и объемов ЭО, который обладает высокой специфичностью для ЭО благодаря естественному мягкому тканевому контрасту, высокой чувствительностью к геморрагическим компонентам (в том числе малых размеров) [32]. Тем не менее достижение высокой точности интерпретации получаемых изображений определяется, с одной стороны, их качеством (адекватной подготовкой пациентки, в том числе с использованием антиперистальтических препаратов, применением специализированных последовательностей для снижения двигательных артефактов в условиях спаечного процесса, корректным позиционированием срезов по осям очагов / шейки матки / прямой кишки в зависимости от вовлечения в процесс), а с другой – опытом рентгенолога в оценке патологии женского таза, в частности знанием наиболее частых и критических локализаций, необходимости детальной оценки степени инвазии стенок МП / толстой кишки / нервных сплетений / вовлечения мочеточников, анализа активности процесса на основе сигнальных характеристик.

При выполнении приведенных условий МРТ высокоинформативна в детализации распространенности процесса, которая формирует возможности 3D-картирования очагов в целях обоснованного отбора пациенток для хирургического лечения и его планирования [33]. Благодаря подроб-

ной оценке всех локализаций ЭО необходимость в инвазивной диагностике снижается, а консервативное лечение (КЛ) может рассматриваться в качестве эмпирического лечения при ранних формах эндометриоза и без гистологического подтверждения диагноза, что подчеркнуто в уже упомянутых рекомендациях ESHRE.

Кроме того, с учетом дополнительных возможностей МРТ все чаще используют для оценки эффективности КЛ или хирургического лечения. Трансформация фокуса на клинической диагностике в сочетании с неинвазивной визуализацией сокращает время между первой консультацией и окончательным диагнозом, однако использование неинвазивных методов требует тщательного подхода для обеспечения значимых и последовательных результатов.

Медикаментозная терапия эндометриоза

После подтверждения диагноза обсуждают возможные варианты лечения: КЛ для купирования симптомов и контроля распространения очагов на долгосрочную перспективу или чаще всего оперативное лечение, которое сопряжено с интра- и послеоперационными рисками. Снижение овариального резерва и риск развития ятрогенной преждевременной недостаточности яичников по-прежнему остаются одними из причин нереализованной репродуктивной функции у молодых женщин [34].

Эндометриоз – хроническое заболевание, а риск рецидива после оперативного вмешательства (ОВ), по различным данным, составляет более 50%, соответственно, возникает необходимость в длительном консервативном ведении пациенток с учетом их репродуктивных планов и предпочтений. Современный подход к лечению эндометриоза должен быть ориентирован на пациенток и сводить к минимуму ОВ [31, 35].

Медикаментозная терапия является ключевой опцией для долгосрочного ведения пациенток с эндометриозом [36]. Преимущества использования лучевых методов диагностики заключаются как в возможности контроля размеров очагов на фоне терапии, так и в способности стандартизировать протокол ведения пациенток на основе предикции ответа на терапию. Современные препараты для лечения эндометриоза действуют путем подавления активности яичников либо непосредственного воздействия на стероидные рецепторы и ферменты в ЭО. В настоящее время наиболее часто используемыми в клинической практике препаратами, доступными в России, являются прогестагены, комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ). Все препараты приводят к клинически значимому уменьшению боли и улучшению качества жизни (КЖ) по сравнению с плацебо, а в ряде случаев и к уменьшению размеров ЭО [37].

Согласно КР Минздрава России по эндометриозу препаратами терапии 1-й линии являются прогестагены (диеногест, дидрогестерон, норэтистерон) [23]. Один из хорошо изученных прогестагенов, который оказывает плеiotропный эффект на различные фенотипы эндометриоза, – диеногест. Так, М. Matsuura и соавт. (2014 г.) оценивали значение индекса коэффициента диффузии (ИКД) ЭК для прогнозирования ответа на гормонотерапию диеногестом и установили, что кисты с более низким базовым значением ИКД менее подвержены регрессу, что дает возможность использовать показатель как дополнительный предиктор ответа эндометриом на гормональную терапию (средний коэффициент уменьшения – $38,8 \pm 26,3\%$, среднее значение ИКД – $1,37 \pm 0,77$) [38].

По сводным данным, снижение выраженности симптомов хронической тазовой боли (ТБ), дисменореи и диспареунии по Визуальной аналоговой шкале наблюдалось после 6 мес

приема диеногеста, а размер эндометриом по данным МРТ и тв-УЗИ уменьшался на 20% на 3-м и на 40% на 6-м месяце терапии [39–42]. В исследовании J. Leonardo-Pinto и соавт. (2017 г.) также показан положительный эффект диеногеста на КЖ пациенток, однако существенных изменений в объеме очагов ГИЭ через 12 мес не выявлено:

- 1) при эндометриозе кишечника: до – $2,18 \pm 2,99$ см³, после – $2,21 \pm 4,06$ см³ ($p=0,23$);
- 2) ретроцервикальные очаги: до – $2,21 \pm 1,46$ см³, после – $2,34 \pm 1,90$ см³ ($p=0,77$) [43].

Поскольку прием диеногеста в ряде случаев вызывает нежелательные явления, пациентки самостоятельно отменяют терапию и не обращаются к врачу для последующего подбора лечения, что приводит к прогрессированию заболевания и/или рецидиву [31, 44]. Так, в исследовании K. Nirgianakis и соавт. (2021 г.) показано, что 28,7% (35/122) пациенток прекратили прием диеногеста из-за побочных явлений (ПЯ), а 10,7% (13/122) – вследствие неэффективности купирования симптомов в сочетании с ПЯ [45].

Другим сопоставимым по клиническому эффекту гестагеном является дидрогестерон, который максимально приближен по химической структуре к «эндогенному» прогестерону [46] и имеет родство только к прогестероновым рецепторам, не обладает андрогенной и анаболической активностями и обеспечивает высокий профиль безопасности и переносимости. Согласно позиции Российского общества акушеров-гинекологов препарат можно применять в циклическом (с 16 по 25-й день менструального цикла), циклическом пролонгированном (с 5 по 25-й день менструального цикла) или непрерывном режимах. В 2023 г. стали доступны алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом, в которых четко расписаны схемы терапии дидрогестероном и отмечено преимущество его использования у пациенток при наличии репродуктивных планов [47].

В исследовании по оценке влияния дидрогестерона на ЭО, в частности на ЭК яичников, показан положительный эффект в 75% случаях, в частности регресс объема эндометриом и отсутствие прогрессирования при оценке на 5-й месяц лечения [48]. F. Taniguchi и соавт. (2019 г.) показали уменьшение ТБ, дисменореи, диспареунии уже после первого цикла лечения дидрогестероном и хорошую переносимость препарата [49].

В настоящее время накапливается опыт применения дидрогестерона при различных фенотипах эндометриоза. Возрастающий интерес к данному препарату обусловлен его хорошим профилем безопасности и эффективности в отношении дисменореи [50]. Улучшение КЖ пациенток и отсутствие прогрессирования заболевания являются ключевыми аспектами в подборе долгосрочной терапии.

У пациенток, заинтересованных в контрацепции, препаратом выбора остаются КГК. Согласно Российским КР и ESHRE назначение КГК можно отнести к эмпирической терапии эндометриоза ввиду их влияния на выработку простагландинов и уменьшение дисменореи [9]. Известно, что КГК предотвращают рецидив эндометриоза после операции, уменьшают частоту и тяжесть ТБ [51–54].

В литературе представлены исследования, в которых на фоне терапии КГК показаны разноречивые результаты на клиническую симптоматику и динамику объемов ЭО. В рандомизированном клиническом исследовании, проведенном T. Nagada и соавт. (2008 г.), объем эндометриом во время лечения КГК, содержащих 1 мг норэтистерона и этинилэстрадиола 35 мг, уменьшился по сравнению с группой пациенток, принимавших плацебо [52]. В более позднем их исследовании показано, что применение КГК (этинилэстрадиола 20 мкг / дросперина 3 мг) значительно уменьшает тяжесть дисменореи,

однако в меньшей степени действует на объем эндометриом (размер уменьшился с $2,0 \pm 1,5$ до $1,2 \pm 1,0$) [55]. В сравнительном исследовании S. Angioni и соавт. (2020 г.) сообщается об уменьшении объема эндометриом от исходного на 75% (до терапии – 65 ± 10 мл, через 6 мес – 16 ± 5 мл) на фоне приема диеногеста, в отличие от его сочетания с 30 мкг этинилэстрадиола, где объем снизился лишь на 15% (до терапии – 76 ± 20 мл, через 6 мес – 65 ± 25 мл) [56].

В систематическом обзоре, в котором оценивали эффекты различных видов медикаментозной терапии эндометриоза, число пациенток, испытывающих болевые симптомы к концу лечения, было выше при применении КГК по сравнению с прогестагенами и а-ГнРГ [57].

В российских и международных КР упоминаются высокая эффективность а-ГнРГ и возможность применения их при распространенных формах эндометриоза, а также необходимость сочетания их с дополнительной add-back (возвратной) терапией при использовании более 6 мес в связи с гипоэстрогенными ПЯ.

Механизм действия основан на связывании с рецепторами ГнРГ, который вызывает сначала резкий выброс гонадотропинов с последующим их снижением. Без пульсаторного выброса ГнРГ снижается секреция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, что приводит к низкому уровню эстрадиола и атрофии эндометрия, а в итоге – к регрессии ЭО. Несмотря на это эффективность а-ГнРГ в уменьшении размера ЭО остается неоднозначной [58, 59]. В исследовании H. Tsujioka и соавт. (2008 г.) уменьшение размера ЭК с $66,0 \pm 2,0$ мм до $51,0 \pm 2,4$ мм зарегистрировано у пациенток после 3–6-месячного лечения а-ГнРГ [58]. Напротив, в исследовании A. Santor и соавт. (2019 г.) сообщено о незначительных изменениях размера кист на фоне терапии а-ГнРГ (с $34,0 \pm 7,0$ мм до $32 \pm 8,0$ мм) [59].

Препараты рассматриваемой группы активно используются в амбулаторной практике и после ОВ в качестве противорецидивной терапии эндометриоза. Известно, что а-ГнРГ эффективны как в уменьшении объема ЭО, так и в купировании тяжелой дисменореи [60]. Согласно результатам исследования M. Caccaroni и соавт. (2021 г.) прием а-ГнРГ в течение 6 мес после операции снижает БС, что сохраняется на протяжении 30 мес после отмены препарата [61].

Количество исследований о влиянии различных видов терапии на очаги эндометриоза остается недостаточным, а клиническая картина заболевания гетерогенна и не всегда является предиктором тяжести заболевания. Возможно, с улучшением диагностики заболевания и своевременным назначением терапии будет снижаться необходимость в оперативном лечении эндометриоза.

Заключение

Эндометриоз – хроническое заболевание, которое может оказывать серьезное влияние на КЖ, являясь тяжелым бременем как для пациенток, так и для системы здравоохранения. Из-за гетерогенной природы эндометриоза его диагностика и лечение представляют серьезную клиническую проблему.

В целом, результаты исследований показали, что прогестагены обладают более высоким профилем безопасности и сопоставимы с остальными группами препаратов, применяемых в лечении эндометриоза, а согласно некоторым данным – и выше их по эффективности. Однако остаются ограниченными данные об изменениях в ЭО на фоне проводимого лечения. Очевидно, что приведенная информация может стать ключевой в выборе тактики лечения на амбулаторном этапе и даст специалистам инструмент для стан-

дартизации протоколов терапии с возможностью прогноза ответа на лечение при различных фенотипах заболевания. Современная траектория ведения пациенток с эндометриозом должна быть индивидуализирована с использованием комплексного мультимодального и междисциплинарного подхода, ориентированного на конкретного больного.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.Е. Солопова, П.М. Алиева, М.Р. Думановская, Г.И. Табеева, Ю.А. Иванникова – концепция и дизайн; А.Е. Солопова, П.М. Алиева, М.Р. Думановская – написание текста; А.А. Сметник, С.В. Павлович – редактирование, окончательное утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.E. Solopova, P.M. Alieva, M.R. Dumanovskaya, G.I. Tabeeva, Yu.A. Ivannikova – concept and design; A.E. Solopova, P.M. Alieva, M.R. Dumanovskaya – writing text; A.A. Smetnik, S.V. Pavlovich – editing, final approval of the article text.

Источник финансирования. Исследование было поддержано правительством. Государственное задание Минздрава России в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» №122020900125-8 «Разработка дифференцированного подхода к ведению пациенток репродуктивного возраста с различными формами эндометриоза».

Funding source. The study was supported by the Governmental. State task of the Ministry of Health of Russia in Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology №122020900125-8 “Development of a differentiated approach to the management of patients of reproductive age with various forms of endometriosis”.

Литература/References

- Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:71-95. DOI:10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654
- Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, et al. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:795976. DOI:10.1155/2015/795976
- Symons LK, Miller JE, Kay VR, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med.* 2018;24(9):748-62. DOI:10.1016/j.molmed.2018.07.004
- Азнаурова Я.Б., Петров И.А., Сунцова М.В., и др. Взаимосвязь экспрессии генов и степени активации сигнальных путей в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции.* 2018;24(4):13-21 [Aznaurova YaB, Petrov IA, Suntsova MV, et al. Interconnection between gene expression and signaling pathways activation profiles in eutopic and ectopic endometrium of patients with external genital endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2018;24(4):13-21 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20182404113
- Rush G, Misajon R. Examining subjective wellbeing and health-related quality of life in women with endometriosis. *Health Care Women Int.* 2018;39(3):303-21. DOI:10.1080/07399332.2017.1397671
- Subedi SS, Bhansakarya R, Shrestha P, Sharma SK. Outcome of Laparoscopy in Infertile Couples attending a Teaching Hospital in Eastern Nepal: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020;58(231):889-92. DOI:10.31729/jnma.5542
- Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 2011;96(2):366-73.e8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.05.090
- Martire FG, Russo C, Selntigia A, et al. Early noninvasive diagnosis of endometriosis: dysmenorrhea and specific ultrasound findings are important indicators in young women. *Fertil Steril.* 2023;119(3):455-64. DOI:10.1016/j.fertnstert.2022.12.004
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009. DOI:10.1093/hropen/hoac009
- Avila I, Filogônio ID, Costa LM, Carneiro MM. Anatomical distribution of deep infiltrating endometriosis and its relationship to pelvic pain. *J Gynecol Surg.* 2016;32:99-103. DOI:10.1089/gyn.2015.0092
- Dai Y, Leng JH, Lang JH, et al. Anatomical distribution of pelvic deep infiltrating endometriosis and its relationship with pain symptoms. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(2):209-13.
- Green IC, Burnett T, Famuyide A. Persistent Pelvic Pain in Patients With Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2022;65(4):775-85. DOI:10.1097/GRF.0000000000000712
- Signorile PG, Cassano M, Viceconte R, et al. Endometriosis: A Retrospective Analysis of Clinical Data from a Cohort of 4,083 Patients, With Focus on Symptoms. *In Vivo.* 2022;36(2):874-83. DOI:10.21873/invivo.12776
- Evans SE, Brooks TA, Esterman AJ, et al. The comorbidities of dysmenorrhea: a clinical survey comparing symptom profile in women with and without endometriosis. *J Pain Res.* 2018;11:3181-94. DOI:10.2147/JPR.S179409
- Fauconnier A, Staraci S, Huchon C, et al. Comparison of patient- and physician-based descriptions of symptoms of endometriosis: a qualitative study. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2686-94. DOI:10.1093/humrep/det310
- Bontempo AC, Mikesell L. Patient perceptions of misdiagnosis of endometriosis: results from an online national survey. *Diagnosis (Berl).* 2020;7(2):97-106. DOI:10.1515/dx-2019-0020
- Chapron C, Lang JH, Leng JH, et al. Factors and Regional Differences Associated with Endometriosis: A Multi-Country, Case-Control Study. *Adv Ther.* 2016;33(8):1385-407. DOI:10.1007/s12325-016-0366-x
- Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study – Part 1. *BJOG.* 2008;115(11):1382-91. DOI:10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x
- Novellas S, Chassang M, Bouaziz J, et al. Anterior pelvic endometriosis: MRI features. *Abdom Imaging.* 2010;35(6):742-9. DOI:10.1007/s00261-010-9600-1
- Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, et al. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril.* 2015;104(4):947-52. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.06.035
- Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. Diagnostic et gestion thérapeutique de l'endométriose. *CMAJ.* 2023;195(24):E853-62. DOI:10.1503/cmaj.220637-f
- Riazi H, Tehranian N, Ziaei S, et al. Clinical diagnosis of pelvic endometriosis: a scoping review. *BMC Womens Health.* 2015;15:39. DOI:10.1186/s12905-015-0196-z
- Эндометриоз: клинические рекомендации Минздрава России. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/259_1. Ссылка активна на 05.09.2023 [Endometrioz: klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/259_1. Accessed: 05.09.2023 (in Russian)].
- Tomassetti C, Johnson NP, Petrozza J, et al. An international terminology for endometriosis. *Facts Views Vis Obgyn.* 2021;13(4):295-304. DOI:10.52054/FVVO.13.4.036
- Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017;32(2):315-24. DOI:10.1093/humrep/dew293
- Vigueras Smith A, Cabrera R, Trippia C, et al. Indirect and atypical imaging signals of endometriosis: A wide range of manifestations. *Facts Views Vis Obgyn.* 2021;13(4):339-56. DOI:10.52054/FVVO.13.4.048
- Sud S, Buxi TBS, Sheth S, Ghuman SS. Endometriosis and Its Myriad Presentations: Magnetic Resonance Imaging-Based Pictorial Review. *Indian J Radiol Imaging.* 2021;31(1):193-202. DOI:10.1055/s-0041-1729670
- Baušić A, Coroleucă C, Coroleucă C, et al. Transvaginal Ultrasound vs Magnetic Resonance Imaging (MRI) Value in Endometriosis Diagnosis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(7):1767. DOI:10.3390/diagnostics12071767

29. Bazot M, Thomassin I, Hourani R, et al. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(2):180-5. DOI:10.1002/uog.1108
30. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):318-32. DOI:10.1002/uog.15955
31. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666-82. DOI:10.1038/s41574-019-0245-z
32. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, et al. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol.* 2017;27(7):2765-75. DOI:10.1007/s00330-016-4673-z
33. Borghese G, Coppola F, Raimondo D, et al. 3D Patient-Specific Virtual Models for Presurgical Planning in Patients with Recto-Sigmoid Endometriosis Nodules: A Pilot Study. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(1). DOI:10.3390/medicina58010086
34. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, et al. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2013;28(8):2140-5. DOI:10.1093/humrep/det123
35. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(3):333-55. DOI:10.1007/s11154-021-09666-w
36. Casper RF. Introduction: A focus on the medical management of endometriosis. *Fertil Steril.* 2017;107(3):521-2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.01.008
37. Mitchell JB, Chetty S, Kathrada F. Progestins in the symptomatic management of endometriosis: a meta-analysis on their effectiveness and safety. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):526. DOI:10.1186/s12905-022-02122-0
38. Matsuura M, Tamate M, Tabuchi Y, et al. Prediction of the therapeutic effect of dienogest in ovarian endometrial cysts using the apparent diffusion coefficient. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(8):597-9. DOI:10.3109/09513590.2014.911277
39. Uludag SZ, Demirtas E, Sahin Y, Aygen EM. Dienogest reduces endometrioma volume and endometriosis-related pain symptoms. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(8):1246-51. DOI:10.1080/01443615.2020.1867962
40. Saglik Gokmen B, Topbas Selcuki NF, Aydin A, et al. Effects of Dienogest Therapy on Endometriosis-Related Dysmenorrhea, Dyspareunia, and Endometrioma Size. *Cureus.* 2023;15(1):e34162. DOI:10.7759/cureus.34162
41. Kizilkaya Y, Ibanoglu MC, Kiykac Altinbas S, Engin-Ustun Y. A prospective study examining the effect of dienogest treatment on endometrioma size and symptoms. *Gynecol Endocrinol.* 2022;38(5):403-6. DOI:10.1080/09513590.2022.2053956
42. Muzii L, Galati G, Di Tucci C, et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(1):81-3. DOI:10.1080/09513590.2019.1640199
43. Leonardo-Pinto JP, Benetti-Pinto CL, Cursino K, Yela DA. Dienogest and deep infiltrating endometriosis: The remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;211:108-11. DOI:10.1016/j.ejogrb.2017.02.015
44. Chen LH, Lo WC, Huang HY, Wu HM. A Lifelong Impact on Endometriosis: Pathophysiology and Pharmacological Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8). DOI:10.3390/ijms24087503
45. Nirgianakis K, Vaineau C, Agliati L, et al. Risk factors for non-response and discontinuation of Dienogest in endometriosis patients: A cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(1):30-40. DOI:10.1111/aogs.13969
46. Griesinger G, Tournaye H, Macklon N, et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(2):249-59. DOI:10.1016/j.rbmo.2018.11.017
47. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В., и др. Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом: согласованная позиция экспертов Российского общества акушеров-гинекологов. *Акушерство и гинекология.* 2023;5:159-76 [Sukhikh GT, Serov VN, Adamyan LV, et al. Algorithms for the management of patients with endometriosis: the agreed position of experts of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics and Gynecology.* 2023;5:159-76 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.132
48. Kitawaki J, Koga K, Kanzo T, Momoeda M. An assessment of the efficacy and safety of dydrogesterone in women with ovarian endometrioma: An open-label multicenter clinical study. *Reprod Med Biol.* 2021;20(3):345-51. DOI:10.1002/rmb2.12391
49. Taniguchi F, Ota I, Iba Y, et al. The efficacy and safety of dydrogesterone for treatment of dysmenorrhea: An open-label multicenter clinical study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(1):168-75. DOI:10.1111/jog.13807
50. Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Дубровина С.О., и др. Длительные циклические и непрерывные режимы приема дидрогестерона эффективны для уменьшения хронической тазовой боли у женщин с эндометриозом: результаты исследования ORCHIDEA. *Fertil Steril.* 2021;116(06):1568-77 [Sukhikh GT, Adamyan LV, Dubrovina SO, et al. Prolonged cyclical and continuous regimens of dydrogesterone are effective for reducing chronic pelvic pain in women with endometriosis: results of the ORCHIDEA study. *Fertil Steril.* 2021;116(06):1568-77 (in Russian)]. DOI:10.1016/j.fertnstert.2021.07.1194
51. Triantafyllidou O, Kolovos G, Voros C, et al. Time to full effect, following treatment with combined oral contraceptives (cyclic versus continuous administration) in patients with endometriosis after laparoscopic surgery: a prospective cohort study. *Hum Fertil (Camb).* 2022;25(1):72-9. DOI:10.1080/14647273.2019.1704451
52. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril.* 2008;90(5):1583-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.08.051
53. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, et al. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010;94(2):464-71. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.03.083
54. Takamura M, Koga K, Osuga Y, et al. Post-operative oral contraceptive use reduces the risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3042-8. DOI:10.1093/humrep/dep297
55. Harada T, Kosaka S, Elliesen J, et al. Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2017;108(5):798-805. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.07.1165
56. Angioni S, Pontis A, Malune ME, et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(1):84-6. DOI:10.1080/09513590.2019.1640674
57. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril.* 2017;108(1):125-36. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.05.004
58. Tsujioka H, Inoue Y, Emoto M, et al. The efficacy of preoperative hormonal therapy before laparoscopic cystectomy of ovarian endometriomas. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(4):782-6. DOI:10.1111/j.1447-0756.2009.01017.x
59. Cantor A, Tannus S, Son WY, et al. A comparison of two months pretreatment with GnRH agonists with or without an aromatase inhibitor in women with ultrasound-diagnosed ovarian endometriomas undergoing IVF. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(4):520-7. DOI:10.1016/j.rbmo.2018.12.028
60. Surrey ES. GnRH agonists in the treatment of symptomatic endometriosis: a review. *F S Rep.* 2023;4(Suppl. 2):40-5. DOI:10.1016/j.xfre.2022.11.009
61. Ceccaroni M, Clarizia R, Liverani S, et al. Dienogest vs GnRH agonists as postoperative therapy after laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis with bowel and parametrial surgery: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(10):930-3. DOI:10.1080/09513590.2021.1929151

Статья поступила в редакцию /

The article received:

15.09.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Клиническое исследование (II фаза) эффективности и безопасности препарата Лонгидаза (суппозитории) у больных со спаечным процессом, обусловленным воспалительными заболеваниями органов малого таза

В.Н. Прилепская¹, Э.Р. Довлетханова^{✉1}, А.В. Ледина², А.В. Тагиева¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются значимой проблемой гинекологии. Основная стратегия их лечения предусматривает использование в первую очередь антибактериальных препаратов для элиминации инфекции в сочетании с противовоспалительной, инфузионно-трансфузионной, антикоагулянтной и десенсибилизирующей терапией. Хронические воспалительные процессы могут привести к изменениям иммунной системы, что снижает эффективность терапии, приводит к спаечному процессу, непроходимости маточных труб, бесплодию. Это подчеркивает важность разработки новых методов лечения ВЗОМТ, в том числе с применением препаратов, обладающих иммуномодулирующей, антиоксидантной, ферментативной активностью, способных повышать общую резистентность организма к инфекциям.

Цель. Оценить эффективность использования препарата Лонгидаза® в терапии спаечного процесса малого таза для улучшения исходов патологического процесса при хронических ВЗОМТ.

Материалы и методы. В исследование включили 50 женщин репродуктивного возраста с установленными хроническими ВЗОМТ и спаечным процессом в возрасте от 18 до 42 лет, средний возраст составил 29,4±5,8 года. Участниц случайным образом распределили в 2 группы, сопоставимые по основным прогностическим признакам. Пациентки основной группы (30 человек) получали терапию препаратом Лонгидаза® 3000 МЕ по 1 суппозиторию ректально 1 раз в 3 дня 10 введений, далее по 1 суппозиторию 1 раз в 5 дней 5 введений (общий курс – 15 суппозиториях Лонгидазы 3000 МЕ). Пациентки контрольной группы (20 человек) получали препарат плацебо. Курс лечения составил 55 дней. Наблюдение за больными осуществлялось до 140 дней от начала терапии.

Результаты. Полученные данные свидетельствовали об отсутствии существенных изменений и отрицательного влияния проведенного лечения на биохимические параметры крови в обеих группах. У 35% пациентов в основной группе уровень пептид-связанного оксипролина не изменился, 46% ответили на терапию его повышением, 11% пациентов – снижением уровня белково-связанного оксипролина, что свидетельствует об активизации процессов распада коллагеновых белков и снижения их синтеза. Анализ индивидуальных показателей циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) до и после окончания лечения показал, что в основной группе (Лонгидаза) наблюдалось достоверное снижение ЦИК (36,1±1,4 и 30,8±0,8 соответственно), что указывает на уменьшение выраженности воспалительного процесса. Снижение болевого синдрома, более выраженное в процессе лечения в основной группе по сравнению с группой контроля (30% против 15%), вероятно связано с разрешением хронического воспалительного процесса и коррелирует с изменениями ЦИК. Наступление беременности у 10 (33,3%) пациенток в основной группе свидетельствует об эффективности бовгиалуронидаза азоксимера (Лонгидаза®) как препарата с противовоспалительным и противофиброзным действием.

Заключение. Исследование определило возможность применения Лонгидазы суппозиториях 3000 МЕ в комплексной терапии больных со спаечным процессом в малом тазу на фоне хронических ВЗОМТ.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания органов малого таза, ВЗОМТ, спаечный процесс в малом тазу, женское бесплодие, Лонгидаза, бовгиалуронидаза азоксимер

Для цитирования: Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Ледина А.В., Тагиева А.В. Клиническое исследование (II фаза) эффективности и безопасности препарата Лонгидаза (суппозитории) у больных со спаечным процессом, обусловленным воспалительными заболеваниями органов малого таза. Гинекология. 2024;26(2):141–149. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202802

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Довлетханова Эльмира Робертовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e_dovletkhanova@oparina4.ru

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

Ледина Антонина Виталиевна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: antoninaledina@yandex.ru

Тагиева Айгюнь Васифовна – канд. мед. наук, врач научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_tagieva@oparina4.ru

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

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

Antonina V. Ledina – D. Sci. (Med.), Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: antoninaledina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6354-0475

Aigun V. Tagieva – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_tagieva@oparina4.ru

Clinical study (phase II) of the efficacy and safety of Longidase (suppositories) in patients with adhesions due to pelvic inflammatory disease: A blinded, placebo-controlled, randomized study

Vera N. Prilepskaya¹, Elmira R. Dovletkhanova^{✉1}, Antonina V. Ledina², Aigun V. Tagieva¹

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

²Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Background. Pelvic inflammatory disease (PID) is a significant gynecological problem. The main treatment strategy involves antibacterial drugs to eliminate the infection in combination with anti-inflammatory, infusion, transfusion, anticoagulant, and desensitization therapy. Chronic inflammatory processes can induce changes in the immune system, thus reducing the effectiveness of treatment, causing adhesions, obstruction of the fallopian tubes, and infertility. It emphasizes the importance of developing new PID treatment methods, including using agents with immunomodulatory, antioxidant, and enzymatic activity that can increase the body's overall resistance to infections.

Aim. To evaluate the effectiveness of Longidase[®] in treating pelvic adhesions to improve the outcomes in chronic PID.

Materials and methods. The study included 50 women of reproductive age with established chronic PID and adhesions aged 18 to 42 years with a mean age of 29.4±5.8 years. The subjects were randomly assigned to two groups comparable in their main prognostic features. Patients of the main group (30 people) received treatment with Longidase[®] 3000 IU 1 suppository rectally once every 3 days, 10 doses, then 1 suppository once every 5 days, 5 doses (the total course is 15 doses of Longidase suppositories 3000 IU). Patients in the control group (20 people) received placebo. The treatment course was 55 days. The patients were followed up for up to 140 days from the start of therapy.

Results. The results show no significant changes and the negative effect of the treatment on the blood chemistry parameters in both groups. In 35% of patients in the main group, the level of peptide-bound oxyproline did not change; 46% responded to therapy with its increase and 11% with a decrease, which indicates the activation of the decomposition of collagen proteins and a decrease in their synthesis. Analysis of individual levels of circulating immune complexes (CIC) before and after treatment showed a significant decrease in CIC in the main group (Longidase) vs. control group (36.1±1.4 and 30.8±0.8, respectively), which indicates a decrease in the severity of the inflammation. The pain relief, more pronounced during treatment in the main group than in the control group (30% vs. 15%), is probably due to the resolution of the chronic inflammation and correlates with changes in CIC. The onset of pregnancy in 10 (33.3%) patients in the main group indicates the effectiveness of bovyhialuronidase azoximer (Longidase[®]) as an anti-inflammatory and anti-fibrotic agent.

Conclusion. The study showed the possibility of using Longidase 3000 IU suppositories in the complex therapy of patients with pelvic adhesions due to chronic PID

Keywords: chronic pelvic inflammatory disease, PID, pelvic adhesions, female infertility, Longidase, bovyhialuronidase azoximer

For citation: Prilepskaya VN, Dovletkhanova ER, Ledina AV, Tagieva AV. Clinical study (phase II) of the efficacy and safety of Longidase (suppositories) in patients with adhesions due to pelvic inflammatory disease: A blinded, placebo-controlled, randomized study. *Gynecology*. 2024;26(2):141–149. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202802

Введение

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют собой группу инфекционно-опосредованных воспалительных заболеваний, поражающих органы верхнего отдела женской репродуктивной системы. К ним относятся эндометрит, параметрит, сальпингит, оофорит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит и их комбинации [1]. ВЗОМТ представляют серьезную проблему здравоохранения, оказывают существенное влияние на здоровье женщин репродуктивного возраста и занимают лидирующее положение в структуре общей гинекологической заболеваемости, являясь наиболее частой причиной госпитализаций [2].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (2022 г.) в мире ежегодно регистрируют 448 млн новых случаев ВЗОМТ, что составляет до 60% общего числа гинекологических заболеваний [3]. Центры по контролю и профилактике заболеваний сообщают о поставленном диагнозе ВЗОМТ у более чем 1 млн женщин ежегодно, причем около 2,5 млн пациенток находятся в репродуктивном возрасте. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 17–28 лет и составляет 4–12%, что коррелирует с сексуальной активностью и низкой частотой использования барьерных методов контрацепции среди молодых женщин [4].

Воспалительный процесс при ВЗОМТ инициируется ретроградным перемещением микроорганизмов из нижних отделов половых путей, что приводит к поражению верхних отделов репродуктивных органов [5]. Результатом ВЗОМТ могут быть хроническая тазовая боль, внематоч-

ная беременность, спаечный процесс в малом тазу, бесплодие и невынашивание беременности, при этом для каждой 8-й женщины с ВЗОМТ в анамнезе характерны эти осложнения [6].

Смешанный характер инфекции и высокая частота бесконтрольного многократного использования антибактериальных препаратов способствуют развитию антибиотикорезистентности, что затрудняет лечение и ухудшает прогноз для пациенток [7].

Для лечения ВЗОМТ используют антимикробную, противовоспалительную, инфузионно-трансфузионную, антикоагулянтную, десенсибилизирующую терапию и др. [8]. Основной целью лечения является обеспечение элиминации всего спектра возможных возбудителей (гонококков, хламидий, генитальной микоплазмы, грамотрицательной кишечной микрофлоры, грамположительных аэробов, анаэробов и др.) [9]. При этом необходим тщательный контроль эффективности и своевременное принятие решения о смене антибактериального препарата при отсутствии эффекта в течение 48–72 ч и/или развитии нежелательных побочных лекарственных реакций у пациентки [10].

При длительно текущих воспалительных процессах лечение может не оказывать ожидаемого эффекта с развитием хронических воспалительных процессов, сопровождающихся изменениями иммунной системы организма, которые влияют не только на течение, но и на исход заболевания [11].

Общее снижение иммунологической резистентности организма к инфекциям и наличие хронической эндогенной

интоксикации являются предрасполагающими факторами повышения риска развития инфекционно-воспалительных заболеваний у женщин [12].

Все это служит основанием для разработки и изыскания новых лечебных средств и методов, оказывающих не только эффективное терапевтическое воздействие, но и направленных на профилактику спаечного процесса, влияющих на восстановление функции нарушенного иммунного статуса пациентки, обладающих противовоспалительным и антиоксидантным действием [13].

Примером препарата, удачно сочетающего перечисленные эффекты, является Лонгидаза® – бовгиалуронидаза азоксимер, который представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина*. Бовгиалуронидаза азоксимер обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих лекарственным средствам с гиалуронидазной активностью. Специфическим субстратом гиалуронидазы являются гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат) – «цементирующее» вещество соединительной ткани*.

Ферментные препараты уже несколько десятилетий успешно применяют врачи воспалительных заболеваний, в том числе и гинекологи при воспалительных заболеваниях. Способность энзимов активировать действие антибиотиков, облегчать их проникновение в ткани и повышать в результате этого эффективность терапии установлена в ряде экспериментальных и клинических наблюдений [14–16].

В научно-поликлиническом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» проведено исследование, целью которого стала оценка эффективности использования Лонгидазы в терапии спаечного процесса малого таза для улучшения исходов патологического процесса при хронических ВЗОМТ. Исследование проводили по протоколу ЛГ-суп-070204-Исп с марта 2005 по май 2007 г. (с учетом анализа и обработки полученных результатов). Вид исследования: слепое рандомизированное плацебо-контролируемое.

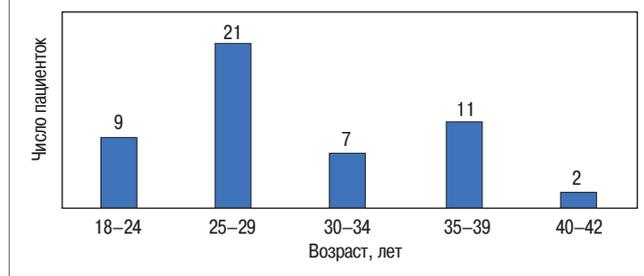
Критериями включения стали: возраст от 18 до 50 лет, адекватная контрацепция, спаечный процесс в малом тазу на фоне ВЗОМТ (длительность заболевания >1 года). **Критериями не включения явились:** участие пациентки в любом другом исследовании, аутоиммунные заболевания, наличие острых воспалительных заболеваний (специфической и неспецифической этиологии), нарушение функции почек, печени, легких в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, наличие психоневрологических заболеваний (отсутствие возможности следовать протоколу), индивидуальная непереносимость Лонгидазы или наличие в анамнезе непереносимости гиалуронидазы (Лидазы или Полиоксидония), прием других ферментных препаратов.

Статистическая обработка полученных результатов

Результаты исследования статистически обработаны с использованием t-критерия Стьюдента при отсутствии признаков нормального распределения с помощью непараметрических критериев (Уилкоксона и Манна–Уитни). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Вариационный анализ полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0». В табл. указаны средние значения соответствующих параметров и стандартные ошибки среднего ($M \pm m$).

Рис. 1. Распределение женщин по возрасту.

Fig. 1. The distribution of patients by age.



Материалы и методы

В соответствии с критериями включения отобраны 50 женщин репродуктивного возраста с установленными хроническими ВЗОМТ и спаечным процессом, от 18 до 42 лет, средний возраст составил $29,4 \pm 5,8$ года (рис. 1), которых распределили случайным образом (с помощью простой рандомизации методом случайных чисел) на 2 группы, сопоставимые по основным прогностическим признакам.

Пациентки основной группы (30 человек) получали терапию препаратом Лонгидаза® 3000 МЕ по 1 суппозиторию ректально 1 раз в 3 дня 10 введений, далее по 1 суппозиторию 1 раз в 5 дней 5 введений (общий курс – 15 суппозитория Лонгидазы 3000 МЕ). Пациентки контрольной группы (20 человек) получали препарат плацебо, свечи торпедообразной формы светло-желтого цвета на основе масла какао, которые вводили по схеме, аналогичной введению Лонгидазы. Курс лечения для пациенток обеих групп составил 55 дней. В дальнейшем наблюдение за больными осуществлялось до 140 дней от начала терапии. В течение всего периода наблюдения участницы не получали других ферментных и иммуномодулирующих препаратов.

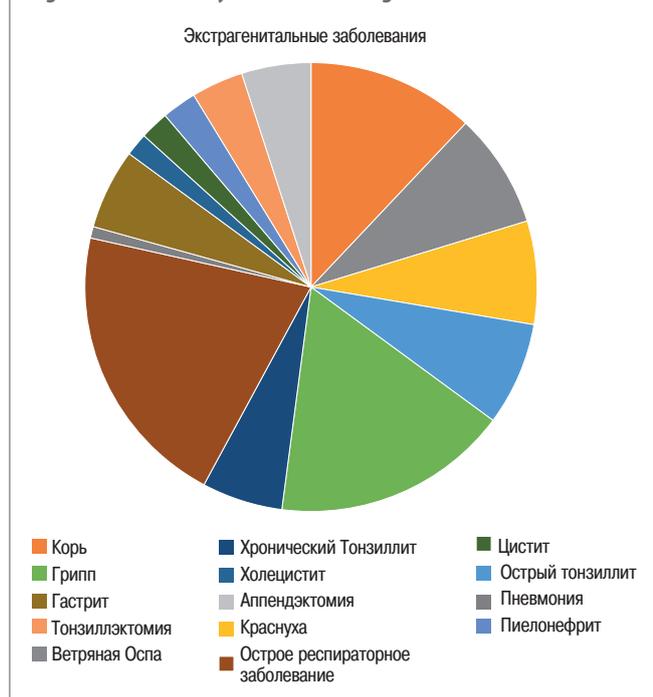
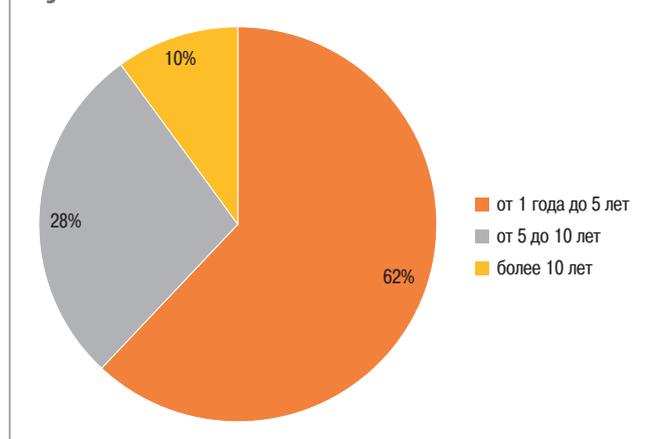
По результатам анамнеза выявлено, что пациентки в течение жизни перенесли различные экстрагенитальные заболевания, в том числе инфекционные (корь, ветряная оспа, краснуха), острое респираторное заболевание, грипп, острый тонзиллит, хронический тонзиллит, пневмония, холецистит, пиелонефрит и др. К периоду обследования у 37 пациенток выявлены хронические заболевания: хронический гастрит, хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит в стадии стойкой ремиссии (рис. 2).

Анализ особенностей половой жизни пациенток выявил, что 38 (76%) женщин начали половую жизнь до 18 лет. Средний возраст полового дебюта составил 18,3 года ($19,0 \pm 4,8$). Среднее число половых партнеров составило $2,9 \pm 2,6$. Половую жизнь вне брака начали 35 (70%) пациенток. Более трех половых партнеров отметили 22 (44%) пациентки.

При изучении менструальной функции внимание уделяли ее характеру и особенностям становления. У 40 (80%) пациенток менархе наступило своевременно в возрасте от 11 до 14 лет, у 10 (20%) женщин отметили позднее становление менструальной функции (от 15 до 18 лет). Средний возраст наступления менархе – $13,5 \pm 1,3$ года. У 34 (68%) наблюдаемых женщин менструальный цикл установился сразу, у 16 (32%) – в сроки от 6 мес до 1,5 лет.

Болезненная менструация (дисменорея) отмечена у 23 (46%) пациенток, обильная (полименорея) – у 5 (10%) женщин.

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лонгидаза®. Согласовано Минздравом России от 17.06.2021

Рис. 2. Анамнестические данные пациенток в процессе скринингового обследования.**Fig. 2. Patient history data at screening.****Рис. 3. Продолжительность ВЗОМТ.****Fig. 3. PID duration.**

Все 50 пациенток жили регулярной половой жизнью. У 37 (74%) из них в анамнезе были беременности. У большинства женщин (31, 62%) – от 1 до 3 беременностей, у 6 (12%) – более трех беременностей. У 21 (42%) женщины беременности закончились родами: у 16 (32%) – первые срочные роды, у 5 (10%) – двое родов. У 28 (56%) женщин беременности закончились медицинскими абортми: у 9 (18%) – 1 аборт, у 7 (14%) – 2, у 8 (16%) – 3, у 4 женщин (8%) – более 3 абортов, у 17 пациенток (34%) в анамнезе был самопроизвольный выкидыш.

Гинекологический анамнез показал, что 20 (40%) пациенток страдали бесплодием, длительность которого составляла от 1 года до 5 лет (табл. 1).

Продолжительность течения хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов колебалась от 1 года до 18 лет. Установлено, что большинство пациенток страдали ВЗОМТ от 5 до 10 лет – 14 (28%) женщин и от

Таблица 1. Гинекологический анамнез пациенток, включенных в исследование**Table 1. Gynecological history of study patient**

Заболевание в анамнезе	Пациентки	
	абс.	%
Вульвовагинальный кандидоз	4	8
Бактериальный вагиноз	8	16
Микоплазменная инфекция	2	4
Гиперплазия/полипы эндометрия	4	8
Папилломавирусная инфекция	6	12
Предменструальный синдром	3	6
Миома матки	4	8
Генитальный эндометриоз	4	8
Бесплодие	20	40
Привычное невынашивание беременности	11	22
Дисменорея	23	46
Полименорея (меноррагия)	5	10

1 до 5 лет – 31 (62%) пациентка. У 5 (10%) больных длительность заболевания составила более 10 лет (рис. 3).

Бимануальное исследование выявило у всех пациенток изменения, характерные для спаечного процесса в малом тазу той или иной степени выраженности: ограничение подвижности матки и придатков, наличие тяжести и болезненности различной степени интенсивности при пальпации, укорочение сводов влагалища.

Учитывая необходимость предупреждения беременности во время всего курса лечения и 3 мес после окончания терапии, были рекомендованы барьерные методы контрацепции или комбинированные оральные контрацептивы.

Сопутствующая терапия

Пациентки, у которых в процессе скринингового обследования выявили генитальные инфекции (вульвовагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, уреоплазменная инфекция) получали этиопатогенетическое лечение по стандартным схемам до достижения положительного эффекта, который был подтвержден при повторном микроскопическом, микробиологическом обследовании и методом полимеразной цепной реакции.

Критерии оценки эффективности и безопасности лечения

Терапевтическая эффективность и безопасность препарата Лонгидаза® оценивались в соответствии с клинической картиной и показателями основных лабораторных критериев при каждом посещении: общее состояние пациентки, гинекологическое обследование, температура тела, пульс, систолическое и диастолическое давление.

Гематологические параметры оценивались дважды. Для всех пациенток, включенных в исследование, выполняли клинический анализ крови методом визуальной микроскопии с окраской мазка по Романовскому-Гимзе до начала лечения и после его окончания. Биохимический анализ крови проводили всем пациенткам до начала исследования, а включенным в исследование – после окончания лечения с использованием стандартных биохимических диагностических наборов.

Таблица 2. Динамика болевого синдрома в период наблюдения
Table 2. Change over time of pain during the follow-up period

Группы	Дисменорея, абс (%)		
	до лечения	после лечения	
		уменьшение симптомов	без динамики
Основная (Лонгидаза)	12 (40)	9 (30)	3 (10)
Контрольная (плацебо)	11 (55)	3 (15)	8 (40)

Таблица 3. Наступление беременности после проведенного курса лечения
Table 3. Pregnancy rate after a treatment course

Группы	Беременность, абс (%)	
	до лечения	после лечения
Основная (Лонгидаза)	0 (0,0)	10 (33,3)
Контрольная (плацебо)	0 (0,0)	1 (5,0)

До начала лечения и после его окончания проводили исследование уровня иммуноглобулинов (Ig) сыворотки крови А, G, M, E и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови на основе метода преципитации растворами 3 и 4% полиэтиленгликоля (ЦИК в ПЭГ3%, ЦИК в ПЭГ4%). Исследование уровня аутоантител к эластину и коллагену проводили четырежды: на 0, 16, 56 и 140-й день от начала лечения.

Эффективность препарата оценивалась путем анализа изменений клинической симптоматики, данных гинекологического обследования, при котором обращали внимание на выраженность симптомов, характерных для ВЗОМТ: болезненность при пальпации матки и придатков, тяжесть в области придатков, ограничение подвижности матки, наличие образований в области малого таза и характер выделений из половых путей.

Анализ безопасности применения препарата проводился на основании оценки побочных реакций (аллергических реакций, отрицательной динамики гематологических, биохимических, иммунологических и ультразвуковых параметров). В случае развития побочных реакций применение препарата прекращалось, больная исключалась из анализируемой группы, ей оказывалась необходимая терапия, направленная на купирование симптомов, заполнялась карта побочных эффектов. Все данные о неблагоприятных явлениях вносились в первичную документацию пациенток.

Обсуждение полученных результатов

Клиническая оценка эффективности терапии

До лечения диагноз «дисменорея» как сопутствующее заболевание выявлен у 12 (40%) пациенток в основной группе и у 11 (55%) в группе контроля. На фоне лечения препаратом Лонгидаза® у 7 (23,3%) пациенток через 1 мес лечения (в среднем после введения 8–10 суппозитория) боли значительно уменьшились, у 2 (6,7%) женщин полностью исчезли, у 3 (10%) пациенток состояние оставалось без динамики. В группе контроля только у 3 (15%) пациенток интенсивность болей уменьшилась через аналогичный промежуток времени, а у остальных оставалась без изменений (табл. 2).

Через 3 мес после окончания комплексного лечения (антибактериальной, противовоспалительной, гормональной и ферментной терапии с применением Лонгидазы) у

Таблица 4. Гематологические показатели в исследуемых группах больных
Table 4. Hematological parameters in the study groups of patients

Показатель	Норма	Основная группа (Лонгидаза)		Контрольная группа (плацебо)	
		0-й день	56-й день	0-й день	56-й день
		Гемоглобин, г/л	120,0–140,0	130,0±2,0	131,2±2,1
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,5–5,8	4,4±0,1	4,3±0,1	4,4±0,1	4,2±0,1
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	3,5–10,0	5,9±0,3	6,3±0,4	6,3±0,5	6,2±0,5
Нейтрофилы п/я, %	1,0–6,0	1,5±0,4	3,4±0,5	3,6±1,0	3,6±0,6
Нейтрофилы с/я, %	47,0–72,0	58,1±42,7	65,0±2,1	60,2±2,4	60,4±3,2
Эозинофилы, %	0,5–5,0	1,9±0,3	1,4±0,2	1,3±0,2	1,6±0,3
Базофилы, %	0,0–1,0	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,7±0,2
Лимфоциты, %	19,0–37,0	32,1±2,1	26,5±1,6	28,9±2,6	26,9±2,6
Моноциты, %	3,0–11,0	5,9±0,5	4,0±0,5	6,1±0,8	3,3±0,7
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	2,0–6,0	9,9±1,1	11,9±1,2	15,4±2,3	11,6±1,9

6 (20%) пациенток, страдающих длительным бесплодием от 2 до 10 лет, наступила беременность.

Кроме того, беременность наступила у 4 (13,3%) женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, в группе, получавшей Лонгидазу.

В группе контроля беременность наступила у 1 (5%) пациентки; табл. 3.

В обеих группах не отмечено статистически достоверных различий в показателях температуры тела, артериального давления, пульса. Данный факт можно объяснить включением в группы пациенток вне обострения воспалительного процесса.

Клинико-гематологическая эффективность терапии

В основной группе на фоне применения препарата Лонгидаза® суппозитории 3000 МЕ и в группе контроля не наблюдалось статистически достоверных изменений клинико-гематологических показателей крови. Средние величины показателей крови в обеих группах до лечения не были изменены по отношению к норме и не менялись на фоне лечения (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенных изменений и отрицательного влияния проведенного лечения на биохимические параметры крови в обеих группах (табл. 5).

Оценка уровня показателей обмена коллагеновых белков в плазме крови

По содержанию белково-связанного оксипролина (БСО) в сыворотке или плазме крови можно судить об интенсивности процессов синтеза коллагеновых белков в организме. В частности, уровень пептидно-связанного оксипролина (ПСО) в крови отражает интенсивность процессов распада коллагена.

На доклиническом этапе изучения фармакологических свойств Лонгидазы показано, что курс внутримышечных инъекций препарата в дозе 500 МЕ/кг по 1 разу в неделю вызывает у животных с экспериментальным силикозом распад гранулематозно-фиброзной ткани в легких, что подтверждено гистологическими исследованиями. Отражением регрессии фиброза в легких явилось увеличение в сыворотке крови животных ПСО и снижение БСО.

Таблица 5. Биохимические показатели в исследуемых группах больных**Table 5. Blood chemistry parameters in the study groups of patients**

Показатель	Основная группа (Лонгидаза)		Контрольная группа (плацебо)	
	0-й день	56-й день	0-й день	56-й день
Общий белок, г/л	75,7±1,0	73,1±1,3	72,3±1,9	72,1±1,5
Мочевина, моль/л	4,1±0,2	4,1±0,2	3,6±0,4	4,6±0,4
Креатинин, мкмоль/л	68,4±2,9	75,9±3,2	69,2±4,7	62,8±7,6
Холестерин, ммоль/л	4,7±0,2	5,0±0,3	4,2±0,2	4,5±0,4
Общий билирубин, мкмоль/л	14,2±0,9	16,2±0,8	18,3±1,4	16,8±1,5
Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,9	4,8±0,1	5,0±0,2	4,7±0,1
Щелочная фосфатаза, У/л	125,8±6,2	146,0±7,2	144,1±9,3	158,2±6,9
Аланинаминотрансфераза, У/л	12,1±1,7	11,1±0,8	11,8±1,9	13,9±2,0
Аспаратаминотрансфераза, У/л	14,0±1,5	11,1±0,7	12,3±1,5	14,0±1,5
C-реактивный белок, мг/л	1,4±0,4	0,6±0,1	0,8±0,4	0,5±0,5

По аналогии с описанными экспериментальными данными мы предприняли попытку использовать указанные диагностические тесты с целью оценки влияния препарата Лонгидаза® суппозитории 3000 МЕ на состояние спаечного процесса в малом тазу. У всех больных, включенных в исследование, проводилась оценка уровня БСО и ПСО до начала лечения, после введения 5 свечей с Лонгидазой (на 16-й день), в конце курса терапии после введения 15 суппозиториями (на 56-й день) и через 12 нед после окончания лечения (на 140-й день).

Установлено, что средние показатели ПСО в основной и контрольной группах изменялись незначительно как до, так и после лечения (от 1,5 до 1,7 мкг/мл). Синтез коллагеновых белков, оцениваемый по БСО, также изменялся незначительно и в группе Лонгидазы, и в группе плацебо. Получены сходные цифры: до начала лечения – 4,6±1,0 и 4,8±1,3 мкг/мл, соответственно, на 56-й день – 5,5±1,1 и 5,6±1,0 соответственно.

Таким образом, исследуемые показатели при анализе средних величин как в основной, так и в контрольной группе до и после курса терапии колебались незначительно.

По-видимому, это связано с тем, что БСО и ПСО не являются специфичными критериями для оценки спаечного процесса в малом тазу, а отражают уровень обмена соединительной ткани в организме в целом. Если учесть, что соединительная ткань составляет более 50% массы тела (кожа, кости, строма внутренних органов), то становится понятным сколь малый процент занимает измененная спайками соединительная ткань в малом тазу.

В то же время, если проследить индивидуальные показатели уровня ПСО – маркера процессов деструкции соединительной ткани, можно отметить, что пациенты по-разному отвечали на курс терапии. Так, у 35% пациентов в основной группе уровень ПСО не изменялся, 46% больных отвечали на терапию повышением уровня ПСО, 11% пациентов отвечали снижением уровня БСО, что свидетельствует об активизации процессов распада коллагеновых белков и снижением их синтеза на 56-й день наблюдения.

При сравнении данных биохимических показателей обмена коллагеновых белков можно предположить, что применение препарата Лонгидаза® активирует процесс распада коллагеновых белков в организме. Полученные результаты коррелируют с уменьшением выраженности болевого синдрома у 30% больных и наступлением беременности у 34%.

Таблица 6. Иммунологические показатели в исследуемых группах больных**Table 6. Immunological parameters in the study groups of patients**

Показатель	Норма	Основная группа (Лонгидаза)		Контрольная группа (плацебо)	
		0-й день	56-й день	0-й день	56-й день
IgG, мг%	900–1800	1395,9±58,2	1400,8±63,7	1376,4±67,5	1240,4±73,0
IgA, мг%	100–350	219,2±19,0	211,3±17,9	185,3±23,8	158,8±14,9
IgM, мг%	80–250	192,2±13,8	193,8±15,4	159,8±17,6	163,1±19,5
IgE, МЕ	<130	61,8±10,2	52,3±8,4	32,6±7,2	43,4±9,5
ЦИК, ПЭГ3%, ед. ОП	14–35	36,1±1,4	30,8±0,8*	33,8±1,9	32,7±1,6
ЦИК, ПЭГ4%, ед. ОП	50–90	93,0±2,0	88,5±1,5	91,0±2,6	87,8±2,6

*значимое изменение по сравнению с 0-м днем ($p < 0,05$).

Таблица 7. Анализ индивидуальных отклонений уровня ЦИК**Table 7. Analysis of individual deviations in the level of circulating immune complexes**

Повышение ЦИК	Основная группа (Лонгидаза, n=29), абс. (%)		Контрольная группа (плацебо, n=20), абс. (%)	
	0-й день	56-й день	0-й день	56-й день
в ПЭГ3%	13 (44,8)	2 (6,9)*	7 (35,0)	7 (35,0)
в ПЭГ4%	19 (65,5)	8 (27,6)	10 (50,0)	5 (25,0)

*значимое изменение по сравнению с 0-м днем ($p < 0,05$).

Влияние терапии на иммунологические показатели

Значения исследованных показателей иммунного статуса в обеих группах достоверно не различались как до, так и после лечения (табл. 6).

Выявлено незначительное повышение показателей ЦИК до лечения, что, вероятно, свидетельствует о наличии хронического воспаления с аутоиммунным компонентом.

Как видно из данных, приведенных в табл. 5, в основной группе наблюдается достоверное снижение ЦИК в ПЭГ3%. Следует отметить, что указанный положительный эффект отмечался уже к 16-му дню терапии.

При анализе индивидуальных показателей ЦИК продемонстрировано, что после терапии в обеих группах наблюдалось снижение частоты повышения уровня ЦИК в ПЭГ4% (табл. 7). Вероятно, снижение ЦИК в ПЭГ4% отражает уменьшение выраженности воспалительного процесса в результате стандартной терапии.

Повышение уровня ЦИК в ПЭГ3% наблюдалось до лечения в основной группе у 44,8%, в контрольной – у 35%. После лечения в группе пациенток, получавших Лонгидазу, отмечено статистически достоверное снижение ЦИК в ПЭГ3% с 36,1 до 30,8 ед. ОП (единиц оптической плотности). Повышенный уровень ЦИК сохранялся у 7% больных. В контрольной группе повышенный уровень ЦИК в ПЭГ3% наблюдался у 35% пациенток.

Оценка безопасности терапии

В контрольной группе пациенток, получавших плацебо (свечи с маслом какао, не содержащие активных веществ),

ни в одном случае не отмечено возникновения неблагоприятных явлений. У 1 пациентки из основной группы после приема 7 суппозиторий на 21-й день наблюдалось обострение хронического цистита, что послужило причиной исключения пациентки из исследования.

У 29 больных, получавших суппозитории Лонгидаза® 3000 МЕ в течение 55 дней, отметили хорошую переносимость, ни местных, ни общих побочных реакций не выявили.

С целью контроля оценки безопасности терапии трижды проводили ультразвуковое исследование органов малого таза всем пациенткам, включенным в исследование: в процессе скринингового обследования, на 56 и 140-й день от начала лечения. Результаты ультразвукового исследования показали, что до применения и на фоне применения Лонгидаза и плацебо отрицательные явления отсутствовали.

На протяжении всего периода наблюдения не отмечали существенных изменений гематологических и биохимических показателей крови. Во обеих группах до и после лечения не выявлено повышения уровня ЦИК, а также аутоантител к коллагену и эластину, что косвенно свидетельствует об отсутствии признаков аутоиммунного воспаления.

Наблюдалась положительная динамика снижения болевого синдрома в процессе лечения, что, вероятно, связано с разрешением хронического воспалительного процесса. Более выраженный эффект отмечался в основной группе получавших препарат Лонгидаза®, в отличие от пациенток контрольной группы, которым назначали стандартную терапию и плацебо, что подтверждается результатами клинико-лабораторных исследований.

Высокая клиническая эффективность в основной группе объясняется аннотированными противовоспалительными свойствами препарата: его влиянием на синтез медиаторов воспаления, а также антирадикальной активностью. Бовгиалуридаза азоксимер (Лонгидаза®) регулирует синтез медиаторов воспаления (интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли α) и способна ослаблять течение острой фазы воспаления, повышать гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции. В процессе гидролиза (деполимеризации), происходящего при применении Лонгидаза, увеличивается проницаемость тканей, улучшается их трофика, уменьшается отек, рассасываются гематомы, повышается эластичность рубцово-измененных тканей, устраняются контрактуры и спайки [15, 16].

На фоне лечения препаратом Лонгидаза® уменьшились или полностью исчезли проявления дисменореи более чем у 1/3 пациенток через 1 мес после начала применения Лонгидаза, что также подтверждает эффективность препарата в лечении женщин, страдающих ВЗОМТ.

За период наблюдения отмечено наступление беременностей у 10 (33,3%) пациенток в основной группе, и у 1 (5%) больной в группе контроля, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на течение заболевания.

Заключение

Таким образом, исследование определило возможность применения препарата Лонгидаза® суппозиторий 3000 МЕ в комплексной терапии больных со спаечным процессом в малом тазу на фоне хронических ВЗОМТ.

Полученные данные продемонстрировали эффективность и безопасность препарата Лонгидаза® в комплексном лечении ВЗОМТ.

Исследование позволило определить роль включения в комплексной терапии больных с ВЗОМТ препарата Лонгидаза® –

лекарственного средства, обладающего пролонгированным ферментативным свойством, действие которого направлено непосредственно на очаг хронического воспаления.

Препарат Лонгидаза® может быть рекомендован женщинам с хроническими ВЗОМТ и спаечным процессом в малом тазу на фоне хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов, эндометриоза, миомы матки, бесплодия, дисменореи и привычного невынашивания беременности.

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.Н. Прилепская – концепция и дизайн статьи; В.Н. Прилепская, А.В. Ледина, А.В. Тагиева – проведение исследования, В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова – написание текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. V.N. Prilepskaya – concept and design of the article; V.N. Prilepskaya, A.V. Ledina, A.V. Tagieva – conducting clinical study, V.N. Prilepskaya, E.R. Dovletkhanova – text development.

Источник финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм». При написании статьи авторы сохранили независимость суждений.

Funding source. This study was supported by NPO Petrovax Pharm LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Соответствие принципам этики. Протокол «Клиническое исследование безопасности и терапевтической эффективности препарата Лонгидаза® суппозитории 3000 МЕ у больных со спаечным процессом в малом тазу на фоне хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов» (II фаза). Код: ЛГ-суп-070204-Гсп, версия от 08.02.04. Разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (от 9 ноября 2004 г. №422) на проведение клинических исследований. Одобрение протокола ЛГ-суп-070204-Гсп, версия от 08.02.04 Комитетом по этике при Федеральном органе контроля качества лекарственных средств (выписка из протокола №34 от 19 октября 2004 г.).

Compliance with the ethics principles. Protocol "Clinical study of the safety and therapeutic effectiveness of Longidase® 3000 IU suppositories in patients with pelvic adhesions due to chronic inflammatory diseases of the internal reproductive organs" (phase II). Code: ЛГ-суп-070204-Гсп, version dated 08.02.04. Permission of the Federal Service for Surveillance in Healthcare (dated November 9, 2004 No.422) for clinical trials. Approval of the ЛГ-суп-070204-Гсп protocol, version of 08.02.04 by the Ethics Committee under the Federal Agency for Quality Control of Medicines (extract from Minutes No.34 of October 19, 2004).

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. CDC. Pelvic Inflammatory Disease (PID) – STI Treatment Guidelines. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/pid.htm>. Accessed: 14.11.2023.
2. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации. 2021 г. [Vospalitel'nye bolezni zhenskikh tazovykh organov. Klinicheskie rekomendatsii. 2021 g. (in Russian)].
3. Sexually transmitted infections (STIs). World Health Organization. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)). Accessed: 22.08.2022.
4. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018;29(2):108-14. DOI:10.1177/0956462417744099
5. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al.; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(RR-04):1-187.
6. Гинекология: национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., и др. М. 2017 [Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Pod red. Savel'evoy GM, Sukhikh GT, Serova VN, et al. Moscow. 2017 (in Russian)].
7. Yusuf H, Trent M. Management of Pelvic Inflammatory Disease in Clinical Practice. *Ther Clin Risk Manag*. 2023;19:183-92. DOI:10.2147/TCRM.S350750
8. Curry A, Williams T, Penny ML. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. *Am Fam Physician*. 2019;100(6):357-64.
9. Savaris RF, Fuhrich DG, Duarte RV, et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease: an abridged version of a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sex Transm Infect*. 2019;95(1):21-7. DOI:10.1136/sextrans-2018-053693
10. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Мгерян А.Н. Лечебные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза. *Медицинский Совет*. 2018;(7):40-4 [Dovletkhanova ER, Gatsura PR, Mgeryan AN. Medical aspects of pelvic inflammatory diseases. *Medical Council*. 2018;(7):40-4 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-7-40-44
11. Das BB, Ronda J, Trent M. Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment. *Infect Drug Resist*. 2016;9:191-7. DOI:10.2147/IDR.S91260
12. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(4):23-8 [Pestrikova TJu, Iurasov IV, Iurasova EA. Present-day view of the clinical course, diagnosis, and treatment of small pelvic inflammatory diseases in women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(4):23-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201515423-28
13. Медяникова И.В., Кравченко Е.Н. Иммунокорректирующая терапия воспалительных заболеваний нижнего отдела женской половой сферы. *Акушерство и гинекология*. 2010;5:107-10 [Medyannikova IV, Kravchenko YN. Immunomodulatory therapy for inflammatory diseases of the lowerfemale sphere. *Obstetrics and Gynecology*. 2010;5:107-10 (in Russian)].
14. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я., и др. Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь? *Гинекология*. 2022;24(2):144-9 [Orazov MR, Mikhaleva LM, Ismailzade SYa, et al. Title. Intrauterine synechiae and chronic endometritis – is there a causal relationship? *Gynecology*. 2022;24(2):144-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.2.201417
15. Баранов И.И., Кукарская И.И., Карахалис Л.Ю., и др. Комплексный подход к лечению больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(4):65-71 [Baranov II, Kukarskaya II, Karakhalis LYu, et al. Complex approach to pelvic inflammatory diseases treatment. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018;6(4):65-71 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2018-14008
16. Доброхотова Ю.Э., Филатова Л.А., Гришин И.И. Результаты применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ*. 2018;2(1):19-22 [Dobrokhotova YuE, Filatova LA, Grishin II. The results of the use of bovhyaluronidase azoximer in the complex therapy of pelvic inflammatory disease. *RMJ*. 2018;2(1):19-22 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Оценка и коррекция факторов местной антимикробной защиты у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом и сахарным диабетом 2-го типа

О.А. Гизингер^{✉1}, Е.Н. Андреева^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценка и коррекция факторов местной антимикробной защиты у женщин с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (ХРВВК).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 100 женщин, находящихся на амбулаторном наблюдении, в возрасте 40,9±5,8 года с индексом массы тела 29,8±3,5. Период проведения – 2022–2023 гг. Обследование включало сбор анамнеза, антропометрических данных, расчет индекса массы тела, микроскопическое исследование мазков из цервикального канала и влагалища, окрашенных по Граму до лечения, в 1 и 3-й месяц после его окончания, выявление методом полимеразной цепной реакции патогенных микроорганизмов, кольпоскопию, ультразвуковое исследование органов малого таза. Средние показатели гликозилированного гемоглобина у обследуемых в контрольные точки исследования составили: в 1-й месяц – 5,9±2,9%, в 3-й месяц – 5,9±3,0%; среднее значение – 5,9±3,1%. Виды *Candida* идентифицированы бактериологическим методом с применением декстрозного агара Сабуро (рост колоний грибов рода *Candida* в количестве более 10³ КОЕ/мл). Иммунологические методы исследования факторов антимикробной защиты включали изучение количества нейтрофильных гранулоцитов (НГ) на поверхности слизистых оболочек вульвы и влагалища, их фагоцитарной и редуцирующей активности в тесте восстановления нитросинего тетразолия с латексом. Пациенток разделили на 2 группы: в группу 1 вошли 50 (50%) женщин с СД 2, которые в комплексной терапии ХРВВК получали препарат Генферон® по 1 суппозиторию 500 тыс. ЕД интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней и флуконазол 150 мг перорально 3 раза с интервалом 72 ч на 1 этапе лечения; в группу 2 – 50 (50%) больных, которые получали терапию препаратом флуконазол 150 мг 3 раза с интервалом 72 ч. Поддерживающий курс противорецидивной терапии в обеих группах включал применение флуконазола 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 мес. В группе 1 противорецидивная терапия дополнена назначением препарата Генферон® по 1 суппозиторию 500 тыс. ЕД интравагинально на ночь 3 раза в неделю в течение 3 мес, после чего в течение 2 нед проводили коррекцию вагинальной микрофлоры с помощью вагинальных суппозиториев, содержащих *Lactobacillus acidophilus* в количестве не менее 10⁸ КОЕ. В группе 2 базовую антимикотическую противорецидивную терапию не сопровождали назначением каких-либо иммуномодулирующих или пробиотических препаратов.

Результаты. Этиологическими агентами ХРВВК у 79% (n=79) и 28% (n=28) женщин позднего репродуктивного возраста стали *C. albicans* и *C. glabrata* соответственно, которые в период обострения заболевания обнаружены культуральным методом во влагалищном отделяемом в количестве более чем 10⁴ КОЕ/мл. Хроническое рецидивирующее течение ВВК у женщин с СД 2 характеризовалось наличием обострений 4 раза и более в год, сопровождающихся соответствующей клинической картиной: белыми или желтовато-белыми творожистыми выделениями из половых путей, зудом или жжением в аногенитальной области, дискомфортом в области наружных половых органов, диспареунией, дизурией, снижением фагоцитарной активности НГ вагинального секрета на 25,8%, нарушением их спонтанной и индуцированной латексом редуцирующей активности в тесте восстановления нитросинего тетразолия с латексом на 35,2%, функционального резерва – на 23,0% относительно референсных значений. Применение препарата Генферон® в составе комплексной терапии рецидивирующей формы ВВК способствовало снижению количества *Candida* spp. через 1 и 3 мес наблюдений после завершения противорецидивной терапии, нормализации клеточных факторов врожденного иммунитета слизистых оболочек, более быстрому разрешению клинических проявлений эпизода заболевания. Снижению количества рецидивов за период наблюдения 12 мес по сравнению с контрольной группой также способствовало повышение защитных свойств вагинальной слизи за счет восстановления вагинальной микрофлоры с помощью ацидофильных лактобактерий.

Заключение. Этиологическими агентами ХРВВК у женщин позднего репродуктивного возраста являются *C. albicans* и *C. glabrata*. Субкомпенсированный СД 2 является фактором риска развития ХРВВК, что требует дополнительного мониторинга микробиологических показателей вагинальной микрофлоры. ХРВВК у женщин с СД 2 сопровождается повышением количества НГ в вагинальном секрете, снижением их фагоцитарной активности, функционального резерва относительно референсных значений. Комплексная терапия ХРВВК с местным применением рекомбинантного интерферона α2b, бензокаина и таурина в составе препарата Генферон® (суппозиториев) является эффективным методом повышения клинико-иммунологической эффективности терапии.

Ключевые слова: Генферон, *C. albicans*, *Lactobacillus acidophilus*, хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, сахарный диабет 2-го типа, нейтрофильные гранулоциты, факторы антимикробной защиты слизистых оболочек

Для цитирования: Гизингер О.А., Андреева Е.Н. Оценка и коррекция факторов местной антимикробной защиты у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом и сахарным диабетом 2-го типа. Гинекология. 2024;26(2):150–158. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202721

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гизингер Оксана Анатольевна – д-р биол. наук, проф., каф. микробиологии им. В.С. Киктенко Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: OGizinger@gmail.com

Андреева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра – дир. Института репродуктивной медицины, зав. отд-нием эндокринной гинекологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

[✉]Oksana A. Gizinger – D. Sci. (Biol.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: OGizinger@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9302-0155

Elena N. Andreeva – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre, Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0001-8425-0020

Assessment and correction of local antimicrobial protection factors in women with chronic recurrent vulvovaginal candidiasis and type 2 diabetes mellitus

Oksana A. Gizinger^{✉1}, Elena N. Andreeva^{2,3}

¹Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

³Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Evaluation and correction of local antimicrobial protection factors in women with type 2 diabetes mellitus (DM 2) and chronic recurrent vulvovaginal candidiasis (rVVC). **Materials and methods.** The study involved 100 women undergoing outpatient follow-up at the age of 40.9±5.8 years, with a body mass index of 29.8±3.5. The period was 2022–2023. The examination included anamnesis, collection of anthropometric data, calculation of body weight, microscopic examination of smears from the cervical canal and vagina, Gram-stained before treatment, in the 1st and 3rd months after its completion, identification pathogenic microorganisms using PCR, colposcopy, ultrasound of the pelvic organs. Indicators of glycosylated hemoglobin in the subjects at the control points of the study: at 1 month the average values were 5.9±2.9%, at 3 months – 5.9±3.0%, the average value was 5.9±3.1%. *Candida* species were identified by the bacteriological method using Sabouraud dextrose agar (growth of colonies of fungi of the genus *Candida* in an amount of more than 10³ CFU/ml). Immunological methods for studying antimicrobial protection factors included studying the number of neutrophil granulocytes (NG) on the surface of the mucous membranes of the vulva and vagina, their phagocytic and NBT-reducing activity in a latex test. Randomization of patients into groups: group 1 included 50 (50%) women with DM 2 who, as part of complex therapy for rVVC received the drug Genferon® 1 intravaginal suppository of 500 thousand units 2 times a day for 10 days and fluconazole 150 mg orally three times with an interval of 72 hours at the first stage of treatment; group 2 included 50 (50%) women who received therapy with fluconazole 150 mg three times with an interval of 72 hours. The maintenance anti-relapse course therapy in both groups included the use of fluconazole 150 mg once a week for 6 months. In group 1st anti-relapse therapy was supplemented by the administration of the drug Genferon® 1 intravaginal suppository of 500 thousand units at night 3 times a week for 3 months, after which the vaginal microbiota was corrected for 2 weeks using vaginal suppositories, containing *Lactobacillus acidophilus* in an amount of at least 10⁸ CFU. In group 2nd, basic anti-relapse antimycotic therapy was not accompanied by the prescription of any immunomodulatory or probiotic drugs.

Results. The etiological agents of rVVC in women of late reproductive age in 79% (n=79) и 28% (n=28), respectively, were *C. albicans* and *C. glabrata*, which during the period of acute of the disease were detected by culture in the vaginal discharge at more than 10⁴ CFU/ml. Chronic recurrent course of vulvovaginal candidiasis in women with DM 2 was characterized by exacerbations 4 or more times a year, accompanied by the corresponding clinical picture: white or yellowish-white cheesy discharge from the genital tract, itching or burning in the anogenital area, discomfort in the external genital area, dyspareunia, dysuria, decreased phagocytic activity of NG in vaginal secretions by 25.8%, impairment of their spontaneous and latex-induced NBT-reducing activity by 35.2%, functional reserve by 23.0% relative to reference values. The use of the drug Genferon® as part of complex therapy for rVVC contributed to a decrease in the number of *Candida* spp. in 1st and 3d months of observation after completion of anti-relapse therapy, normalization of cellular factors of innate immunity of the mucous membranes, faster resolution of the clinical manifestations of an episode of the disease. The decrease in the number of relapses over a 12-month observation period compared to the control group was also facilitated by an increase in the protective properties of the vaginal mucosa due to the restoration of the vaginal microbiota with the help of lactobacilli acidophilus.

Conclusion. The etiological agents of rVVC in women of late reproductive age are *C. albicans* and *C. glabrata*. Subcompensated DM 2 is a risk factor for rVVC, which requires additional monitoring of microbiological parameters of the vaginal microbiota. rVVC in women with DM 2 is associated with an increase in the number of NG in the vaginal secretion, a decrease in their phagocytic activity and functional reserve compared to the reference values. Combination therapy of rVVC with topical recombinant interferon α2b, benzocaine and taurine in the formulation of Genferon® (suppositories) is an effective method to improve the clinical and immunological efficacy of therapy.

Keywords: Genferon, *C. albicans*, *Lactobacillus acidophilus*, chronic recurrent vulvovaginal candidiasis, type 2 diabetes mellitus, neutrophil granulocytes, antimicrobial protection factors

For citation: Gizinger OA, Andreeva EN. Assessment and correction of local antimicrobial protection factors in women with chronic recurrent vulvovaginal candidiasis and type 2 diabetes mellitus. *Gynecology*. 2024;26(2):150–158. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202721

Введение

Наблюдаемый в мире рост числа женщин позднего репродуктивного возраста, больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), поднимает значимую патофизиологическую проблему: СД увеличивает скорость колонизации влагалища анаэробными микроорганизмами и *Candida* spp. [1]. Факторов, ухудшающих течение хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ХРВВК), много [1]. Одними из лидирующих при СД 2 эксперты называют увеличение концентрации глюкозы в моче и гликирование клеток влагалищного эпителия. Дистрофические изменения эпителия на фоне гипергликемии могут быть одновременно и следствием, и звеном центрального механизма повышенной склонности к инфекциям и нарушения факторов колонизационной резистентности влагалища [2]. Показано, что СД 2 может быть предрасполагающим фактором развития вагинального кандидоза. Данный факт требует особого подхода к лечению и профилактике рецидивирования вагинальных инфекций [3]. Терапия СД 2 разнообразна, подбирается индивидуально с учетом требований нормативно-правовой базы и индивидуальных показателей пациенток, включает применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

(SGLT-2). Механизм их действия заключается в ингибировании реабсорбции глюкозы в почках за счет подавления SGLT-2, благодаря чему достигается снижение уровня сахара в крови, однако повышается его концентрация в моче. При всех достоинствах и комплаентности SGLT-2 у пациенток часто формируются кандидозные процессы вульвы, влагалища [4], в 15% случаев зарегистрировано экспонентное увеличение грибов *Candida* spp., в 35–40% – увеличение концентрации грибов, кратно превышающее пороговую концентрацию 10³ КОЕ/мл [5]. У женщин с СД 2, независимо от проводимой терапии, значительно чаще, чем в популяции, регистрируется рост *C. albicans*, а прием препаратов SGLT-2 ухудшает неблагоприятную патогенетическую ситуацию [1]. Место второго по значимости этиологического агента принадлежит *C. glabrata* или *C. crusei* [6]. Рост и размножение грибов рода *Candida* в титре выше 10⁴ КОЕ/мл усиливают активность воспалительного процесса на поверхности слизистых оболочек за счет действия факторов адгезии, колонизации, инвазии, агрессии. *Candida* spp. вырабатывают ряд ферментов с протеолитическим, липолитическим эффектом. Из ферментов-инвазивов в патогенезе кандидоза наиболее активное участие принимают фосфолипаза, протеаза, аспартилпротеиназа,

которые способствуют активной инвазии гриба в эпителиальные клетки. У больных СД 2 гликирование клеток эпителия в разы повышает инвазивность и тяжесть клинических проявлений ВВК [6]. Гиперсекреция таких ферментов *C. albicans*, как аспаргатпротеаза и гидролаза, увеличивает риск колонизации эпителиоцитов *C. albicans* и «легкость» их проникновения в подслизистый слой [7]. Повышенная концентрация глюкозы в вагинальном секрете приводит к экспрессированию грибами рода *Candida* особых белков, гомологичных рецептору белка системы комплемента C3b, представленному на фагоцитирующих клетках, что резко снижает их опсонизацию, усиливает клеточную адгезию грибов рода *Candida*, снижает эффективность процессов кислородзависимого метаболизма фагоцитов [6]. Ферментная активность *Candida spp.* подавляет все стадии фагоцитоза, в том числе слияние фагосомы с лизосомой, инициируя незавершенность фагоцитарной реакции. В приобретенном иммунном ответе на *Candida spp.* особая роль отводится реакциям, опосредованным Т-хелперами Th1 и Th2 субпопуляциям лимфоцитов. Активность клеточной популяции Th1 связана с индукцией ими интерлейкинов (ИЛ)-2 и 12, секреторного иммуноглобулина (Ig) A на поверхности слизистых оболочек. Активность лимфоцитов Th2-типа, связанная с продукцией ИЛ-4, 10, IgG, гистамина, простагландина E₂ и других метаболитов арахидоновой кислоты, преобладает на этапе колонизации эпителиоцитов грибами рода *Candida* [8]. В ответ лимфоциты субпопуляции Th2 «выключают» защитные механизмы Th1-типа и запускают реакции гиперчувствительности немедленного типа с формированием аллергизации, хронизации и клинической картины ВВК [9].

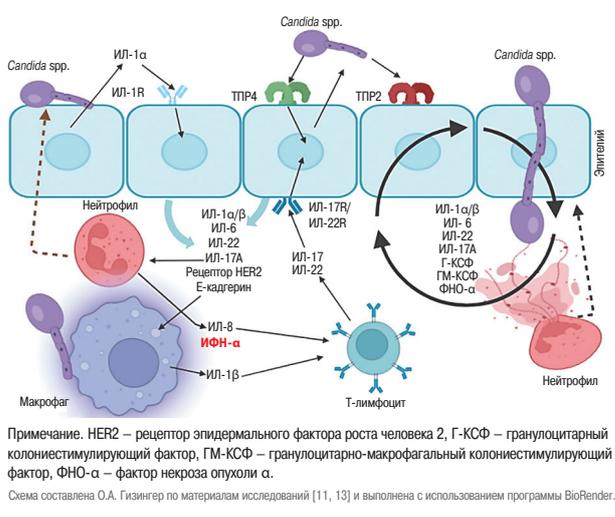
При гипергликемии установлена связь между нарушением углеводного обмена и иммунным дисбалансом на поверхности слизистых оболочек [10]. Выявлено угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, включающего: подавление миграции нейтрофильных гранулоцитов (НГ), нарушение адгезии моноцитов, снижение их функциональной активности, незавершенный фагоцитоз, нарушение фиксации C3b и C5b-C9 белков системы комплемента, нарушения функций IgA, M, G вследствие процессов их необратимого гликирования [11]. Ранее проведенные исследования О.А. Гизингер и соавт. показали, что на этапе инвазии *Candida spp.* эпителиальных клеток, НГ выделяют провоспалительные цитокины, дефензины, которые, действуя согласованно, ограничивают пролиферацию грибов, рекрутируют НГ, усиливают выработку таких иммунных эффекторов, как ИЛ-8, 1, в очаг воспаления. Высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов усиливает хемотаксис НГ-ключевых эффекторов для формирования механизмов защиты от *Candida spp.*

Интерферон α (ИФН-α) играет важную роль в иммунитете против *Candida spp.* Нарушение продукции ИФН-α может быть одним из лимитирующих факторов, формирующих клиническую картину и влияющих на состояние иммунного дисбаланса [12]. Известна роль ИЛ-17, продуцентом которого являются Th17. Взаимодействие Th17/ИЛ-17, прайминг, рекрутирование НГ, формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек имеют центральное значение в патогенезе кандидозных инфекций [13].

При попадании *Candida spp.* на поверхность слизистых оболочек компоненты клеточной стенки микроорганизма – полисахариды (хитин, 1,3-β-глюкан, 1,6-β-глюкан) – распознаются паттернраспознающими рецепторами клеток врожденного иммунитета, такими как толл-подобные рецепторы (ТЛР). Например, ТЛР2 распознает соединение фосфолипоманнозу, ТЛР4 – О-связанную маннозу (О-linked маннозу) грибов *Candida spp.* (рис. 1).

Рис. 1. Патогенетические изменения и иммунные механизмы при колонизации и инвазии слизистых оболочек вагины *Candida spp.* [11, 13].

Fig. 1. Pathogenetic changes and immune mechanisms in the mucous membrane colonization and invasion of *Candida spp.* [11, 13].



Эпителиальные клетки слизистых оболочек экспрессируют ТЛР4, рецептор эпидермального фактора роста, рецептор эпидермального фактора роста человека 2 и Е-кадгерин, которые могут распознавать гифы *C. albicans* и инициировать механизмы грибковой инвазии. Эпителиальные клетки реагируют на инвазию *C. albicans*, высвобождая ИЛ-1α/β, 6, 22, 17А, гранулоцитарный колонистимулирующий фактор и фактор некроза опухоли α. Перечисленные метаболиты рекрутируют из общего пула, активируют макрофаги, НГ, Т-лимфоциты.

Поскольку у пациентов с гипергликемией повышается риск возникновения кандидозной инфекции и ее рецидивов, важность трех направлений лечения очевидна, в частности таких как, во-первых, поддержание эугликемии, во-вторых, снижение концентрации грибов рода *Candida*, в-третьих, восстановление иммунного баланса и микробиоты на поверхности слизистых оболочек [14].

Соответственно, подходы к лечению ХРВВК у пациентов с СД 2 должны учитывать следующие патогенетические моменты: гликирование тканей, нарушения факторов колонизационной резистентности слизистых оболочек нижних отделов репродуктивного тракта, снижение ключевого эффектора иммунного ответа – эндогенного ИФН-α [15].

Терапия кандидозных инфекций предполагает применение препаратов-антимикотиков. Эффективность пероральной однократной дозы флуконазола (150 мг), которую обычно используют для лечения острого ВВК, рекомендована нормативными документами для лиц, не страдающих диабетом, и составляет 70–90% [16]. В случаях с наличием ХРВВК и СД ситуация значительно ухудшается. D. Goswami и соавт. (2006 г.) показали, что не более 30% пациентов с СД 2 и ВВК реагируют на терапию флуконазолом в разовой дозе 150 мг [17]. Перечисленные неутешительные данные требуют привлечения дополнительных возможностей для повышения эффективности лечения данного заболевания. Актуальные клинические рекомендации Центра по контролю и предупреждению заболеваний США [18] и Российского общества дерматовенерологов и косметологов совместно с экспертами Российского общества акушеров-гинекологов [19] указыва-

ют на необходимость 3-кратного применения флуконазола в дозе 150 мг для купирования рецидива ХРВВК с последующим проведением поддерживающей противорецидивной терапии в течение 6 мес.

Элиминация антигена без восстановления иммунного баланса на поверхности слизистых оболочек не только не приводит к клинико-иммунологической эффективности, но и снижает защитные механизмы слизистых оболочек [20]. Представленные ранее данные показали, что применение препарата Генферон®, в состав которого входят ИФН-α2b человеческий рекомбинантный, бензокаин и таурин, повышает клиническую и этиологическую эффективность лечения ВВК [12], что делает его применение у пациенток с СД 2 в комплексной терапии патогенетически оправданным.

Патогенетически обоснованным также представляется применение вагинальных пробиотических препаратов в межрецидивный период ХРВВК. При колонизации слизистых влагалища *Candida* spp. и длительном течении воспалительного процесса наблюдается выраженное снижение числа лактобактерий в вагинальной микробиоте. Польза лактобактерий в поддержании микробного баланса вагинальной микробиоты хорошо известна: продукция молочной кислоты, перекиси водорода и антимикробных веществ подавляет активное размножение грибов и другой условно-патогенной микрофлоры. Лактобактерии улучшают барьерную функцию слизистой, продуцируя лактат, повышающий вязкость слизи, а также конкурентно исключают адгезию патогенной микрофлоры и предупреждают ее колонизацию.

Цель исследования – оценка и коррекция факторов местной антимикробной защиты у женщин с СД 2 и ХРВВК с применением рекомбинантного ИФН-α2b в составе препарата Генферон® и коррекцией вагинальной микробиоты в период ремиссии ХРВВК с помощью пробиотического препарата для вагинального применения Лактонорм®.

Материалы и методы

В 2022–2023 гг. участницами исследования стали 100 женщин с СД 2 позднего репродуктивного возраста (в среднем – 40,9±5,8 года) с индексом массы тела 29,8±3,5. Индекс массы тела у обследованных женщин в процессе лечения и наблюдения не претерпевал значимых отклонений, составляя 0,7–1,3%. Включенных в исследование пациенток проинформировали о ходе исследования, его результатах, необходимости соблюдения правил проведения в соответствии с этическими принципами, предъявляемыми основами законодательства РФ «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ». В качестве контрольных иммунных показателей биотопа влагалища использованы таковые 100 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту. Исследование проведено на основании решения локального этического комитета ФГАОУ ВО РУДН (протокол №29 от 10.05.2023).

Критерии включения в группы 1 и 2 пациенток с СД 2: ХРВВК, протекающий с обострениями 4 раза и более в год, сопровождающийся постоянным зудом в области уретры и вагины, жжением, диспареунией, белыми или желтовато-белыми выделениями сливкообразной консистенции. Критерии исключения из исследования: наличие онкологических заболеваний, СД 1-го типа, психические состояния, ограничивающие приверженность проводимой терапии, стадия активного выделения вирусов гепатита В, С, ВИЧ, сифилис в любой стадии заболевания. Для пациенток, уже включенных в исследование, критериями выбывания из ис-

следования стали острая респираторная инфекция, состояния, требующие экстренного хирургического вмешательства, декомпенсация любого из соматических процессов.

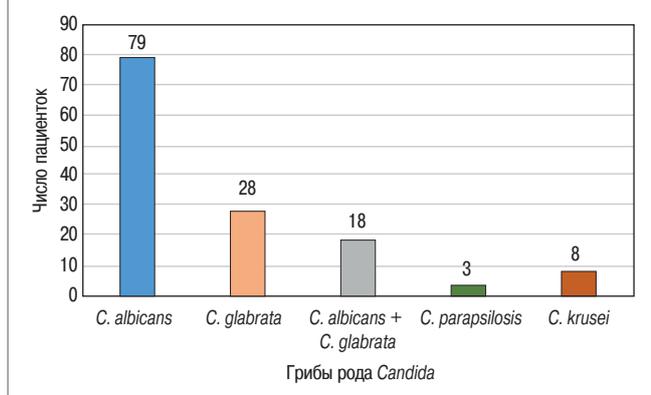
Для верификации диагноза учитывали данные лабораторных исследований, включающие положительные результаты на наличие грибов *Candida* spp. в количестве более 10⁴ КОЕ/мл, повышение лейкоцитов в мазках из вагины, шейки матки (от 40±10 до >90±10 клеток в поле зрения). Микроскопическое исследование мазков из вульвы, влагалища проведено до лечения, через 1 и 3 мес после его окончания. Исследование биоматериала у участниц на наличие инфекций, передаваемых половым путем, проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Вектор-Бест, Новосибирск, Россия). Пациенткам групп сравнения выполнены кольпоскопическое и ультразвуковое исследования органов малого таза. Оценку рецидивов проводили в период длительностью 12 мес после окончания терапии. СД 2 был компенсированным у 48 (38%), субкомпенсированным – у 52 (62%) женщин. Гликозилированный гемоглобин измеряли в контрольные точки исследования. Средние его показатели составили 5,9±3,1%. Виды грибов рода *Candida* из вагинального отделяемого идентифицированы бактериологическим методом с применением декстрозного агара Сабуро. Пациентки рандомизированы на 2 группы. В группу 1 вошли 50 (50%) женщин с субкомпенсированным СД 2, которые для лечения ХРВВК получали флуконазол 150 мг (Флюкостат®)* перорально 3 раза с интервалом 72 ч (1, 4 и 7-й дни терапии) и препарат Генферон® по 1 суппозиторию 500 тыс. ЕД интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней на I этапе лечения (купирование обострения ХРВВК). В группу 2 вошли 50 (50%) женщин, которые получали только антимикотическую терапию препаратом флуконазол 150 мг 3 раза в неделю (1, 4 и 7-й дни терапии). Поддерживающий курс противорецидивной терапии в обеих группах включал применение флуконазола 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 мес. В группе 1 противорецидивная терапия дополнена назначением препарата Генферон® по 1 суппозиторию 500 тыс. ЕД интравагинально на ночь 3 раза в неделю в течение 3 мес, после чего в течение 2 нед проводили коррекцию вагинальной микробиоты с помощью вагинальных суппозиториях Лактонорм®, содержащих *Lactobacillus acidophilus* в количестве не менее 10⁸ КОЕ. В группе 2 базовую антимикотическую противорецидивную терапию не сопровождали назначением иммуномодулирующего или пробиотического лечения. Критерии излечения: исчезновение клинических симптомов и снижение количества грибов рода *Candida* ≤10³ КОЕ/мл. За референсные приняты показатели женщин в возрасте 40,7±5,6 года, не имеющих воспалительных процессов половых органов и СД 2.

Средний возраст, субъективные признаки и жалобы пациенток, частота рецидивов до лечения, схема терапии СД 2 были сопоставимы в сравниваемых группах (сравнение проведено с использованием Z-критерия Фишера). О ремиссии судили по отсутствию жалоб и клинических проявлений воспалительного процесса при объективном осмотре, восстановлению лабораторных показателей фагоцитарной активности (в тесте с полистирольным латексом), жизнеспособности (в тесте с 0,1 раствором трипанового синего) и показателей кислородзависимого метаболизма НГ, рассчитанного в спонтанном и индуцированном частицами латекса тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесте), снижению количества грибов рода *Candida* на 2 логарифмических показателя и более, выполненном микробиологическим методом [12].

*В исследовании использовали препарат Флюкостат® (капсулы). Производитель – АО «Отисфарм», Россия.

Рис. 2. Этиологическая картина наличия во влагалище грибов рода *Candida* у женщин с ХРВВК и СД 2.

Fig. 2. Etiological pattern of *Candida* spp. colonization of vagina in women with rVVC and DM 2.



Статистический анализ

Размер выборки – 100 пациенток, показатели предварительно не рассчитывали. Данные, полученные во время исследования, обработаны с использованием программы Statistica 12.5 for Windows. Проведена проверка результатов на наличие нормального распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Если распределение не являлось нормальным, то достоверность различий определяли с применением непараметрического критерия Манна–Уитни. Процентное соотношение между группами рассчитывали с использованием Z-критерия, при статистической значимости $p < 0,05$ принимали значения как достоверные. Для проведения сравнений качественных признаков между группами использован критерий χ^2 – хи-квадрат ($\chi^2 = 1,69 < \text{критического } \chi^2 = 3,89$ для уровня значимости $p = 0,05$).

Результаты исследования

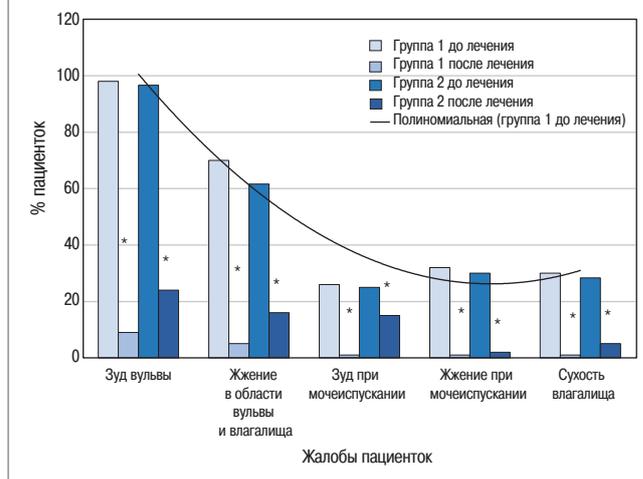
Среди пациенток с СД 2 в группах 1 и 2 обнаружены следующие виды: *C. albicans* ($n=79$), *C. glabrata* ($n=28$), *C. albicans + C. glabrata* ($n=18$), *C. parapsilosis* ($n=3$) и *C. krusei* ($n=8$); рис. 2.

Доля *C. albicans* и *C. glabrata* составила 79% ($n=79$) и 28% ($n=28$) соответственно. В группе без СД 2 (контроль) выделение *C. albicans* отмечали у 10 (10%) женщин ($p=0,001$), *C. glabrata* не обнаружена ($p=0,0012$).

Проведенное лечение выявило положительную динамику в отношении жалоб пациенток. Пациентки групп 1 и 2 ежедневно, на постоянной основе, длительно принимали ингибиторы SGLT-2, высоко селективные ингибиторы дипептидилпептидазы 4 [21]. Уже на $3,1 \pm 0,5$ суток от начала лечения пациентками, получавшими препарат Генферон® в комплексной терапии, отмечено улучшение, у больных группы 2 клиническая ремиссия наступила через $4,9 \pm 0,9$ суток. Разница в скорости наступления ремиссии может быть связана с процессом восстановления иммунных механизмов и усиления активности факторов колонизационной резистентности слизистых оболочек в отношении грибов рода *Candida*. Ремиссия выражалась в уменьшении количества выделений (у 95% пациенток, предъявлявших ранее данные жалобы). До начала исследования пациентки жаловались на сильный и упорный зуд в области вульвы и влагалища, постоянный дискомфорт, при осмотре обнаружены участки мацерации, поверхностных трещин. В среднем в обеих группах с ХРВВК 100% обследованных предъявляли жалобы на зуд, 97,5% – на жжение, 91,5% – на сочетание зуда и жжения слизистых оболочек, 89% – на дискомфорт в области наружных половых органов, 74,3% –

Рис. 3. Жалобы пациенток с ХРВВК и СД 2 до и после I этапа лечения (купирования обострения) ХРВВК при использовании различных схем терапии. Представлены достоверные отличия между группами 1 и 2; * $p < 0,05$.

Fig. 3. Symptoms in patients with rVVC and DM 2 before and after the first stage of treatment (relief of exacerbation) of rVVC using various regimens. Significant differences between groups 1 and 2 were observed; * $p < 0,05$.



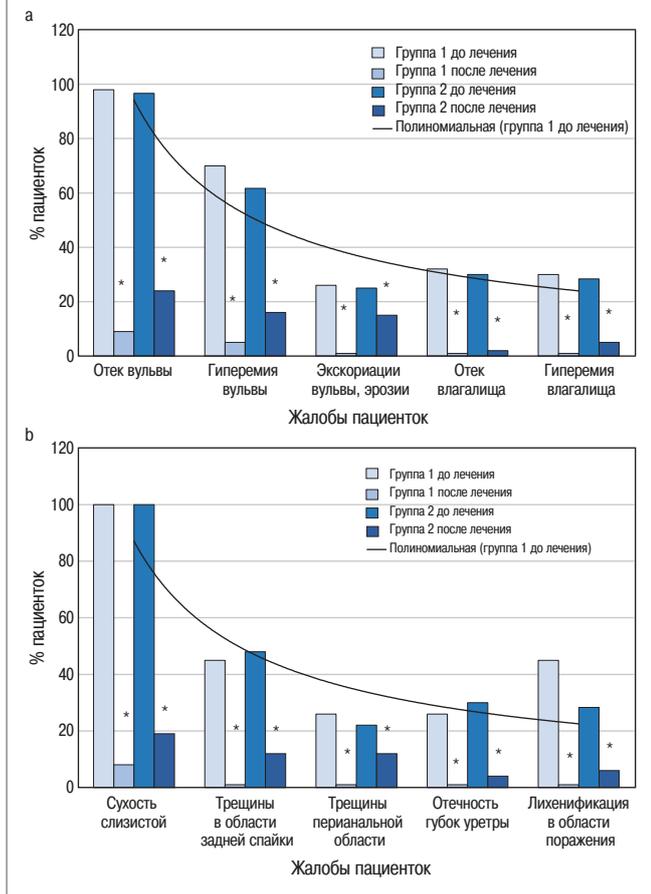
на зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании. Уже в процессе I этапа лечения (купирования обострения) произошли позитивные изменения, наиболее выраженные в группе 1, что объясняется, видимо, наличием бензокаина в составе суппозитория Генферон®: жалобы на зуд снизились на 86,3%, на жжение в области вульвы и вагины – на 69%, на зуд и жжение при мочеиспускании – на 97,8%, на сухость влагалища – на 86,2%; $p < 0,05$ (рис. 3).

Результаты гинекологического осмотра до и после I этапа лечения (купирования обострения) в группе 1 показаны на рис. 4, а, б. Выявлено достоверное снижение отека вульвы на 35,9%, гиперемии вульвы – на 39,9%, экскориаций и эрозий вульвы – на 16,2%, отека влагалища – на 7,0%, гиперемии влагалища – на 16,5%, сухости слизистых оболочек – на 14,5%, трещин в области задней спайки – на 27,1%, трещин в перинальной области – на 14,2%, лихенификации в областях поражения – на 6,2% ($p < 0,05$).

Одним из основных критериев оценки эффективности лечения ХРВВК является регистрация частоты рецидивов заболевания, проводимая в течение 1 года с контролем клинического и микробиологического исследований. Количество рецидивов ВВК у пациенток с СД 2 до начала лечения составляло $6,1 \pm 0,8$ раза в год. Анализ динамических наблюдений за пациентками показал, что через 1 мес после окончания противорецидивной терапии в группе 2 рецидивы зарегистрированы у 5 (10,0%) пациенток, в группе 1 не отмечены. Через 3 мес после окончания противорецидивной терапии в группе 2 рецидивы зарегистрированы у 7 (14,0%) пациенток, в группе 1 не отмечены. Через 6 мес наблюдения после завершения полного курса лечения в группе 2 рецидивы кандидоза отмечены у 9 (18,0%) пациенток, в группе 1 – у 3 (6,0%). Наличие большего числа рецидивов в группе 2 связано с тем, что, несмотря на длительное подавление роста грибов *Candida*, факторы мукозального иммунитета не всегда способны к самопроизвольной нормализации, а вагинальная слизистая – к самопроизвольному восстановлению физиологической микрофлоры. Через 12 мес наблюдений количество рецидивов в группе 2 было в 3 раза выше, чем в группе 1 ($p < 0,05$); рис. 5.

Рис. 4, а, в. Данные гинекологического осмотра женщин с СД 2 до и после I этапа лечения ХРВБК при использовании различных схем терапии. Представлены достоверные отличия между группами 1 и 2; * $p < 0,05$.

Fig. 4, a, b. Data of gynecological examination of women with DM 2 before and after the first stage of rVVC treatment using various regimens. Significant differences between groups 1 and 2 were observed; * $p < 0,05$

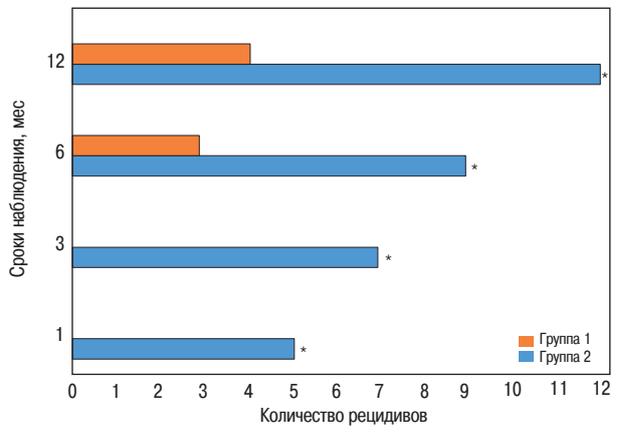


Изучение количества и статуса иммунных клеток в вагинальном секрете позволяет судить об иммунологической эффективности терапевтических мероприятий и состоянии факторов, реализующих колонизационную резистентность во влагалище. У пациенток с СД 2 и ХРВБК до лечения выявлены увеличение количества лейкоцитов, нарушение их жизнеспособности, кислородзависимого метаболизма, снижение функционального резерва, активности и интенсивности фагоцитоза; $p < 0,05$. Анализ результатов и данных лабораторных исследований показал, что применение препарата Генферон® в комплексной терапии оказывает более выраженный, по сравнению с результатами монотерапии, нормализующий эффект, состоящий в восстановлении количества и функций НГ вагинального секрета, что характеризует высокую иммунологическую эффективность применения рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ и системного антимикотика. Относительное и абсолютное количество жизнеспособных НГ в группе 1 нормализовалось через 1 мес после лечения (рис. 6, а-д).

В группе пациенток с СД 2 и ХРВБК, получавших лечение препаратом флуконазол, общее количество лейкоцитов, их функционально-метаболический статус на момент проведения 2-го контрольного исследования превысили показатели женщин, применявших флуконазол и препарат Генферон®.

Рис. 5. Данные о количестве рецидивов у женщин с СД 2 до и после полного курса лечения ХРВБК при использовании различных схем терапии. Представлены достоверные отличия между группами 1 и 2; * $p < 0,05$.

Fig. 5. Data on the number of relapses in women with DM 2 before and after a full course of rVVC treatment using various regimens. Significant differences between groups 1 and 2 were observed; * $p < 0,05$.



Необходимо отметить, что при проведении 2-го контрольного исследования в группе 2 нормализации абсолютного и относительного содержания НГ к моменту завершения терапевтических мероприятий не наступило; $p < 0,05$.

Для сравнения терапевтического эффекта мы использовали Визуальную аналоговую шкалу в модификации М.Б. Овденко (2006 г.) [21]. Для самооценки использованы 2 категории оценок: положительная (отличный и хороший эффект) и отрицательная (удовлетворительный и неудовлетворительный эффект от проведенных терапевтических мероприятий) [21].

Положительная категория включала 2 позиции для оценки эффективности терапии.

1. Отличный эффект терапии – выраженное улучшение, в частности отсутствие субъективных и объективных клинических признаков воспаления, лабораторных признаков кандидозного вульвовагинита (КВВ) (псевдомицелия и почкующихся форм *Candida*, лейкоцитарной реакции при микроскопии отделяемого влагалища, роста *C. albicans* при посеве на среду Сабуро или рост $\leq 10^3$ КОЕ/мл).

2. Хороший эффект – наличие незначительно выраженных объективных и субъективных симптомов, отсутствие лабораторных признаков КВВ (псевдомицелия и почкующихся форм *Candida*, лейкоцитарной реакции при микроскопии отделяемого влагалища, отрицательного или роста *C. albicans* $\leq 10^3$ КОЕ/мл при культуральном исследовании).

Отрицательная категория также включала 2 позиции.

1. Удовлетворительный эффект – умеренные или тяжелые объективные и субъективные симптомы, оставшиеся после лечения; отсутствие псевдомицелия и почкующихся форм *Candida*, лейкоцитарной реакции при микроскопии отделяемого влагалища, при культуральном исследовании отрицательный или рост *C. albicans* $\leq 10^3$ КОЕ/мл.

2. Неудовлетворительный эффект – отсутствие клинико-лабораторного эффекта от лечения или ухудшение субъективной и объективной симптоматики, положительные результаты культивирования, наличие выраженной лейкоцитарной реакции отделяемого влагалища.

Для проведения сравнений качественных признаков между группами использован критерий χ^2 ($\chi^2 = 1,69 <$ критического $\chi^2 = 3,93$; $p = 0,05$). Общая оценка терапевтического

Рис. 6. Общее количество лейкоцитов (а), количество жизнеспособных НГ (b), функционально-метаболический статус (с), фагоцитарная активность НГ (d) вагинального секрета при различных схемах лечения. *Отличие по показателям в группах 1 и 2; $p < 0,05$.

Fig. 6. The number of leukocytes (a), the number of viable NG (b), the functional-metabolic status (c), the phagocytic activity of NG, (d) VS under various treatment regimens. *Difference between groups 1 and 2; $p < 0.05$.

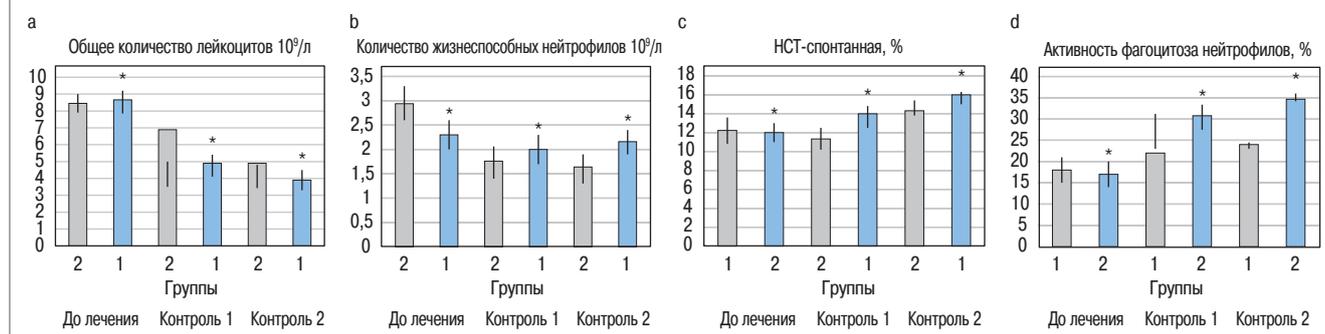


Таблица 1. Оценка терапевтического эффекта во время проведения контрольных исследований, n=50

Table 1. Evaluation of the therapeutic effect during the follow-up, n=50

Показатели оценки терапевтического эффекта	Контрольное исследование 1		Контрольное исследование 2	
	терапия флуконазолом, абс. (%)	терапия флуконазолом + Генферон® + Лактоном® абс. (%), χ^2	терапия флуконазолом, абс. (%)	терапия флуконазолом + Генферон® + Лактоном®, абс. (%), χ^2
Отличный	17 (34,0)	40 (80,0), $\chi^2=1,69$	17 (34,0)	44 (88,0), $\chi^2=2,61$
Хороший	20 (40,0)	10 (20,0), $\chi^2=1,78$	14 (28,0)	4 (8,0), $\chi^2=1,45$
Удовлетворительный	7 (14,0)	0 (0,0), $\chi^2=3,19$	11 (22,0)	2 (5,0), $\chi^2=3,09$
Неудовлетворительный	6 (12,0)	0 (0,0), $\chi^2=3,45$	6 (12,0)	0 (0,0), $\chi^2=1,56$
Всего	50 (100)	50 (100), $\chi^2=1,35$	50 (100)	50 (100), $\chi^2=1,89$

Примечание. p – достоверность различий по показателям между группами 1 и 2; $p < 0,05$.

эффекта во время проведения контрольного исследования представлена в табл. 1.

Анализ данных табл. 1 показал, что во время проведения 1-го контроля у женщин, лечившихся флуконазолом, регистрировалась меньшая клиническая эффективность как по результатам клинических и лабораторных исследований, так и по оценке самих пациенток. Комплексная терапия с интравагинальным применением препарата Генферон® приводила к достоверно более высокому проценту клинического излечения с нормализацией лейкоцитарной реакции, функционального статуса НГ, исчезновения лабораторных признаков и снижения высоких концентраций грибов *Candida* в вагинальном секрете.

Обсуждение

Частота развития КВВ после приема ингибиторов SGLT-2 составляла 15,8%, что дает общую заболеваемость 391,3/1000 человеко-лет (32,6/1000 человеко-месяцев) [22]. В других исследованиях показано, что уровень вагинальной колонизации *Candida* составлял 31%, частота симптоматического вагинита – 5–10% [3, 4, 8–11], а частота вагинита – 52–66/1000 человеко-лет [6]. Современная концепция терапевтического подхода заключается в элиминации патогенных факторов и активации репаративных процессов для устранения их негативных последствий и стимуляции резистентности. Подходы к терапии должны быть направлены на улучшение клинического состояния пациенток и нормализацию состояния факторов антимикробной защиты слизистых оболочек влагалища. Дефицит ИФН- α на поверхности слизистых оболочек и его роль в поддержании колонизационной резистентности предполагают использование рекомбинантных аналогов ИФН- α для терапии

данной патологии [23]. Комплексное воздействие препарата с антимикотическим действием и рекомбинантного ИФН- α повышает иммунологическую эффективность терапии ХРВВК при СД 2 [24]. Ограниченный ответ клинических симптомов и отрицательный результат культурального исследования после монотерапии флуконазолом у пациенток с СД 2 и ХРВВК объясняются высокой скоростью формирования резистентности к данному препарату и исходным состоянием иммунокомпроментированности, сопровождающим СД 2.

Анализ функциональной активности НГ вагинального секрета выявил дисфункции, выраженные в увеличении количества лейкоцитов в вагинальном секрете, повышении жизнеспособности изучаемых клеток, снижении активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов, нарушении кислородзависимого метаболизма, а также зарегистрировано достоверное угнетение спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности клеток вагинального секрета у пациенток с ХРВВК, что позволяет судить о достаточно длительном воздействии на НГ факторов, приводящих к дестабилизации локального иммунного гомеостаза. Наличие в составе Генферон® обезболивающего компонента бензокаина позволяет быстро нивелировать такие симптомы, как зуд, жжение в области вульвы, болезненность при мочеиспускании. Локальное применение таурина оказывает местный противовоспалительный эффект, что делает использование препарата Генферон® патогенетически оправданным. После лечения в контрольные точки исследования отмечены нормализация количества лейкоцитов, восстановление их кислородзависимого метаболизма в НСТ/НВТ-тесте, восстановление активности и интенсивности фагоцитарных реакций, протекающих в НГ вагинального секрета. Сочетание рекомбинантного ИФН- α и

активных компонентов препарата Генферон®, таких как таурин и бензокаин, повышает терапевтическую эффективность по сравнению с монотерапией системным антимикотиком, снижая выраженность воспалительных реакций за счет таурина, восстанавливая функционально-метаболический статус фагоцитов вагинального секрета, оказывая анестезирующее действие на вагинальную слизистую за счет бензокаина.

Полученные нами результаты показали, что комплексная терапия с применением рекомбинантного ИФН-α в составе препарата Генферон® усиливает защитные реакции в очаге воспаления за счет активации функций НГ, проявляющейся в нормализации общего числа лейкоцитов, увеличении активности и интенсивности фагоцитоза НГ, нормализации кислородзависимого метаболизма, что зарегистрировано во время проведения 1 и 2-го контроля. Полагаем, что применение препарата Генферон® приводит к ограничению вторичной альтерации в очаге повреждения слизистой (области вульвы и влагалища) и, как следствие, к снижению нейтрофильной инфильтрации. В свою очередь, ограничение воспалительной реакции в очаге повреждения слизистой препятствует гиперергическому характеру развития воспалительного процесса – эскалации сосудисто-экссудативных реакций, характерных для эпизода обострения ХРВБК, регистрируемых при проведении контрольных исследований.

Заключение

1. Этиологическими агентами ХРВБК у 79% (n=79) и 28% (n=28) женщин позднего репродуктивного возраста являются *C. albicans* и *C. glabrata* соответственно, которые в период манифестации заболевания обнаруживаются во влагалищном отделяемом в количестве более чем 10^4 КОЕ/мл, а у па-

циентов с субкомпенсированным СД 2 ХРВБК встречается достоверно чаще, что требует дополнительного мониторинга микробиологических показателей вагинальной микробиоты.

2. Хроническое рецидивирующее течение ВВК у женщин с СД 2 сопровождается повышением количества НГ в вагинальном секрете, снижением их фагоцитарной активности на 25,8%, НСТ-редуцирующей активности – на 35,2%, функционального резерва – на 23,0% относительно референсных значений.

3. Комплексная терапия ХРВБК с местным применением рекомбинантного ИФН-α2b, бензокаина и таурина в составе препарата Генферон® (суппозиторий) является эффективным методом повышения клинико-иммунологической эффективности.

4. Восстановление вагинальной микробиоты в период поддерживающей терапии ХРВБК с помощью вагинального применения *L. acidophilus* в составе препарата Лактонорм® способствует предотвращению обострения заболевания и увеличению продолжительности межрецидивного периода.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.А. Гизингер – поисково-аналитическая работа, проведение исследования, статистические расчеты, написание статьи; Е.Н. Андреева – поисково-аналитическая работа, написание статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution: O.A. Gizinger – search and analytical work, conducting research, statistical calculations, writing an article; E.N. Andreeva – search and analytical work, writing an article.

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РУДН (протокол №29 от 10.05.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (protocol №29 dated 10.05.2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- De Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal Candida colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis.* 2002;2:1. DOI:10.1186/1471-2334-2-1
- Коротких И.Н., Анисимова Т.В., Бригадирова В.Ю. Особенности лечения хронических кольпитов у женщин с сахарным диабетом. *Вестник новых медицинских технологий.* 2013;20(2):257-61 [Korotkih IN, Anisimova TV, Brigadirova VY. The features of treatment of chronic colpitis in the women with diabetes. *Journal of New Medical Technologies.* 2013;20(2):257-61 (in Russian)].
- Nowakowska D, Gaj Z, Nowakowska-Glab A, Wilczyński J. Częstość występowania zarazeń grzybami u kobiet ciężarnych i nieciężarnych z cukrzycą i bez cukrzycy. *Ginekolog Pol.* 2009;80(3):207-12 [Article in Polish].
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1720-32. DOI:10.1056/NEJMoa1504347
- Burekovic A, Dizdarevic-Bostandzic A, Godinjak A. Poorly Regulated Blood Glucose in Diabetic Patients-predictor of Acute Infections. *Med Arch.* 2014;68(3):163-6. DOI:10.5455/medarch.2014.68.163-166
- Yokoyama H, Nagao A, Watanabe S, Honjo J. Incidence and risk of vaginal candidiasis associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in real-world practice for women with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2019;10(2):439-45. DOI:10.1111/jdi.12912
- Bassyouni RH, Wegdan AA, Abdelmoneim A, et al. Phospholipase and Aspartyl Proteinase Activities of Candida Species Causing Vulvovaginal Candidiasis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Microbiol Biotechnol.* 2015;25(10):1734-41. DOI:10.4014/jmb.1504.04009
- Шляпников М.Е., Неганова О.Б., Портянникова Н.П. Микотический кольпит: этиология, патогенез, диагностика и клинико-лабораторная классификация (клиническая лекция). *Тольяттинский медицинский консилиум.* 2016;5-6:69-78 [Shlyapnikov ME, Neganova OB, Portyannikova NP. A mycotic colpitis: a etiology, pathogenetic mechanism, diagnosis and laboratory classification (clinical lecture). *Tol'yattinskii Meditsinskii Konsilium.* 2016;5-6:69-78 (in Russian)].
- Czaja CA, Rutledge BN, Cleary PA, et al. Urinary tract infections in women with type 1 diabetes mellitus: survey of female participants in the epidemiology of diabetes interventions and complications study cohort. *J Urol.* 2009;181(3):1129-34; discussion 1134-5. DOI:10.1016/j.juro.2008.11.021
- Гизингер О.А., Зиганшин О.Р., Шеметова М.А. Иммунный статус, система перекисного окисления липидов, факторы антиоксидантной защиты у больных с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. *Медицинская иммунология.* 2017;19(S):131 [Gizinger OA, Ziganshin OR, Shemetova MA.

- Immunnyj status, sistema perekisnogo okislenija lipidov, faktory antioksidantnoj zashhity u bol'nyh s recidivirujushhej herpesvirusnoj infekciej. *Medicinskaja Immunologija.* 2017;19(S):131 (in Russian)].
- Nash EE, Peters BM, Lilly EA, et al. A Murine Model of Candida glabrata Vaginitis Shows No Evidence of an Inflammatory Immunopathogenic Response. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147969. DOI:10.1371/journal.pone.0147969
 - Гизингер О.А., Семенова И.В., Никушкина К.В. Нарушения активности нейтрофилов, динамики дефенсинов и других антимикробных пептидов в вагинальном секрете женщин с урогенитальным кандидозами и способы их коррекции. *Успехи медицинской микологии.* 2013;11:81-4 [Gizinger OA, Semenova IV, Nikushkina KV. Narusheniya aktivnosti nejtrofilov, dinamiki defensinov i drugih antimikrobnnyh peptidov v vaginal'nom sekrete zhenshhin s urogenital'nym kandidozami i sposoby ih korrekcii. *Uspehi Medicinskoj Mikologii.* 2013;11:81-4 (in Russian)].
 - Conti HR, Shen F, Nayyar N, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J Exp Med.* 2009;206(2):299-311. DOI:10.1084/jem.20081463
 - Verma A, Gaffen SL, Swidergall M. Innate Immunity to Mucosal Candida Infections. *J Fungi (Basel).* 2017;3(4):60. DOI:10.3390/jof3040060
 - Nyirjesy P, Sobel JD. Genital mycotic infections in patients with diabetes. *Postgrad Med.* 2013;125(3):33-46. DOI:10.3810/pgm.2013.05.2650
 - Инфекции мочевыводящих путей у пациентов с почечной недостаточностью, после трансплантации почки, с сахарным диабетом и иммуносупрессией. Рекомендации Европейской ассоциации урологов. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;6:4-14 [Infekcii mochevuyvodjashhih putej u pacientov s pochechnoj nedostatocnost'ju, posle transplantacii pochki, s saharnym диабетом i immunosupressiej. Rekomendacii Evropejskoj asociacii urologov. *Effektivnaja Farmakoterapija.* 2015;6:4-14 (in Russian)].
 - Goswami D, Goswami R, Banerjee U, et al. Pattern of Candida species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal candidiasis and their response to single dose oral Fluconazole therapy. *J Infect.* 2006;52(2):111-7. DOI:10.1016/j.jinf.2005.03.005
 - Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1-187. DOI:10.15585/mmwr.rr7004a1
 - Урогенитальный кандидоз. Клинические рекомендации Российского общества дерматологов, венерологов и косметологов (РОДВК). 2020 [Urogenital'nyj kandidoz. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskogo obshchestva dermatologov, venerologov i kosmetologov (RODVK). 2020 (in Russian)].
 - Fünfstück R, Nicolle LE, Hanefeld M, Naber KG. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol.* 2012;77(1):40-8. DOI:10.5414/cn107216
 - Овденко М.Б. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения Бестима в комплексной терапии хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск. 2006 [Ovdenko MB. Kliniko-immunologicheskaja otsenka effektivnosti primeneniia Bestima v kompleksnoi terapii khronicheskogo retsidiviruiushchego kandidoznogo vul'vovaginita u zhenshhin. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Cheliabinsk. 2006 (in Russian)].
 - Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57. DOI:10.1056/NEJMoa1812389
 - Kohler S, Zeller C, Iliev H, Kaspers S. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I-III Clinical Trials. *Adv Ther.* 2017;34(7):1707-26. DOI:10.1007/s12325-017-0573-0
 - Кравченко Е.Н., Набока М.В. Эффективность оригинального комбинированного препарата рекомбинантного интерферона альфа в лечении бактериального вагиноза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2016;15(2):9-14 [Kravchenko EN, Naboka MV. Efficacy of the original combined interferon-based medication in the treatment of bacterial vaginosis. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2016;15(2):9-14 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received:

12.03.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Особенности эпителиально-мезенхимального перехода в эктопическом эндометрии у пациенток с экстрагенитальным эндометриозом различной локализации

Е. Казаку¹, Е. Зота¹, М.А. Варданын^{✉2}, Р. Нигуляну¹, Р. Претула¹, А.В. Асатурова², Л.С. Ежова², А.С. Бадлаева²

¹Государственный университет медицины и фармакологии им. Николая Тестемитану, Кишинев, Молдавия;

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

Аннотация

Обоснование. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) является консервативным механизмом в процессе морфогенеза и органогенеза. ЭМП обеспечивает клетки миграционными и инвазивными свойствами, что является необходимым условием для формирования эндометриодных гетеротопий.

Цель. Подтвердить наличие признаков ЭМП при разных типах эндометриоза.

Материалы и методы. За период 2012–2017 гг. нами проанализировано 43 случая экстрагенитального эндометриоза различной локализации: аппендикс (n=3), ободочная кишка (n=5), тонкая кишка (n=1), передняя брюшная стенка после кесарева сечения (n=24) и паховая грыжа (n=10). Выполнено гистологическое и иммуногистохимическое исследование на парафиновых срезах с использованием моноклональных антител к E-кадгерину и поликлональных антител к виментину. Результаты. В результате проведенного исследования получены средние значения отношения экспрессии E-кадгерина к виментину в железистых и стромальных клетках эндометриодных имплантов: брюшины малого таза – 10,3 балла, в колоректальном инфильтрате – 9,1 балла, в червеобразном отростке – 8,6 балла, в подвздошной кишке – 5,5 балла, в грыжевом мешке – 4,2 балла. Выявлена низкая экспрессия E-кадгерина одновременно по отношению к экспрессии виментина ($p < 0,05$). Заключение. Результаты нашего исследования подтвердили участие ЭМП в патогенезе экстрагенитального эндометриоза, с одной стороны, и с другой – подтверждают его инвазивный потенциал в изученных локализациях.

Ключевые слова: эндометриоз, эпителиально-мезенхимальный переход, экстрагенитальный эндометриоз

Для цитирования: Казаку Е., Зота Е., Варданын М.А., Нигуляну Р., Претула Р., Асатурова А.В., Ежова Л.С., Бадлаева А.С. Особенности эпителиально-мезенхимального перехода в эктопическом эндометрии у пациенток с экстрагенитальным эндометриозом различной локализации. Гинекология. 2024;26(2):159–164. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202799

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Features of epithelial-mesenchymal transition in ectopic endometrium in patients with extragenital endometriosis of various localizations. Observational study

Eugeniu Cazacu¹, Eremei Zota¹, Mariam A. Vardanyan^{✉2}, Radu Niguleanu¹, Ruslan Pretula¹, Aleksandra V. Asaturova², Larisa S. Ezhova², Alina S. Badlaeva²

¹Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacology, Chisinau, Moldova;

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

Abstract

Background. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a conserved mechanism in the process of morphogenesis and organogenesis. EMT provides cells with migratory and invasive properties, which is a necessary condition for the formation of endometrioid heterotopias.

Aim. To confirm the presence of EMT features in different types of endometriosis.

Materials and methods. During a period of five years (2012–2017) we analyzed 43 cases of extragenital endometriosis: appendix (3 case), colon (5 cases), ileum (1 case), abdominal scar endometriosis after caesarean section (24 cases), and inguinal hernia (10 cases). The material was processed according to histological and immunohistochemical technique using monoclonal E-cadherin and polyclonal Vimentin antibodies to assess local invasiveness.

Results. In peritoneal endometriosis, the ratio of E-cadherin to Vimentin expression was 10.3, in the colon = 9.1, in the appendix 8.6, in the ileum 5.5, in the hernial sac 4.2. Thus, in diffuse infiltrative forms of endometriosis, the lesion phenotype is characterized by low expression of E-cadherin, while expression of Vimentin is at a high level ($p < 0.05$).

Conclusion. The results of our study confirmed involvement of the epithelial-mesenchymal transition process in the pathogenesis of extragenital endometriosis lesions, on the one hand, and they certify its invasive potential in these localizations, on the other hand.

Keywords: endometriosis, epithelial to mesenchymal transition process, extragenital endometriosis

For citation: Cazacu E, Zota E, Vardanyan MA, Niguleanu R, Pretula R, Asaturova AV, Ezhova LS, Badlaeva AS. Features of epithelial-mesenchymal transition in ectopic endometrium in patients with extragenital endometriosis of various localizations. Observational study. Gynecology. 2024;26(2):159–164.

DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202799

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Варданын Мариам Ашотовна – аспирант каф. общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mv132013@mail.ru

Казаку Евгений – ассистент каф. патологической анатомии Государственного университета медицины и фармакологии им. Николая Тестемитану. E-mail: eugeniu.cazacu@usmf.md

[✉]Mariam A. Vardanyan – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mv132013@mail.ru; ORCID: 0009-0002-4619-1431

Eugeniu Cazacu – Assistant, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacology. E-mail: eugeniu.cazacu@usmf.md; ORCID: 0000-0003-2893-6401

Введение

Эндометриоз – это доброкачественное заболевание, характеризующееся наличием эндометриальных желез и стромы вне полости матки [1].

Эндометриоз поражает 6–10% (около 190 млн) женщин репродуктивного возраста [2]. Средний возраст женщин, которым поставлен диагноз эндометриоз, составляет 28 лет [3].

Несмотря на то, что предложены различные теории, объясняющие развитие эндометриоза, его происхождение до сих пор остается неясным.

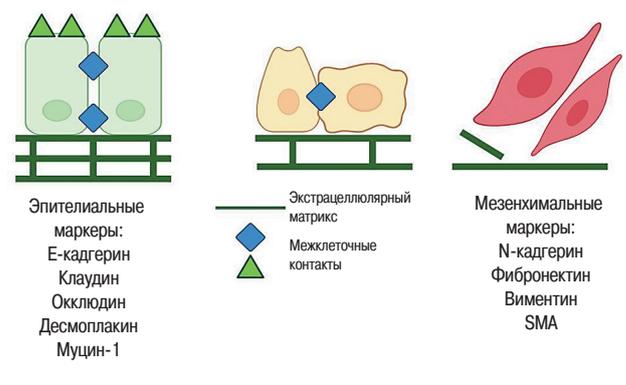
Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – это биологический процесс фенотипического изменения клетки эпителиального типа с ее трансформацией в клетку мезенхимального типа. Это явление впервые описала Элизабет Хэй [4], которая назвала его «эпителиально-мезенхимальной трансформацией» и предположила, что на ранних стадиях эмбрионального развития эпителиальные клетки могут «трансформироваться» в клетки с мезенхимальным фенотипом. В последующий период времени термин «эпителиально-мезенхимальная трансформация» заменен термином ЭМП, что подразумевает обратимость процесса и не приводит к путанице с опухолевой трансформацией [5]. У эмбриона за счет ЭМП клетки с эпителиальным фенотипом приобретают двигательную активность и колонизируют новые территории [6].

Известно, что эпителиальные клетки плотно прилегают друг к другу за счет образования специализированных межклеточных соединений: нексусов, десмосом, адгезивных и запирающих контактов [6]. Благодаря прочным соединениям эпителиальная ткань состоит из плотно собранных неподвижных клеток, расположенных на базальной мембране, отделяющей эпителий от соединительной ткани. Последняя образована клетками мезенхимального фенотипа, лишенными специализированных соединений, оторванными друг от друга и способными перемещаться через межклеточный матрикс, которым они окружены (рис. 1) [7].

В образовании этих соединений участвуют мембранные белки: окклюдины и клаудины [8]. В фиксировании прилегающих зон важную роль играют кадгерин – трансмембранные белки, обеспечивающие кальцийзависимую межклеточную адгезию [9]. В адгезии эпителиальных клеток участвует E-кадгерин [10]. Десмосомы представляют собой прочные соединения, состоящие из подмембранных цитоплазматических пластинок, имеющих форму диска («пуговицы»). Основными белками десмосомальных пла-

Рис. 1. Основной механизм ЭМП [7].

Fig. 1. The main mechanism of the epithelial-mesenchymal transition (EMT) [7].



стинок являются десмоплакин, плакофилин и плакоглобин [11]. Подмембранная поверхность пластинок взаимодействует с десмосомальными кадгеринами, десмоглеином и десмохонином [9], а цитоплазматическая поверхность – с промежуточными кератиновыми филаментами цитоскелета [11, 12].

Мезенхимальные эмбриональные клетки и фибробласты из постнатального периода представляют собой веретенообразные клетки с цитоплазматическими отростками (псевдоподиями и филоподиями), с передне-задней полярностью («голова-хвост»), способные перемещаться через межклеточный матрикс [13, 14]. Эти клетки не образуют упомянутые типы межклеточных соединений, специфичных для эпителиальных клеток, и отличаются от них другим типом промежуточных филаментов цитоскелета, образованных белком виментином [15]. Кроме того, мезенхимальные клетки содержат на своей поверхности другой тип трансмембранного белка – N-кадгерин [16].

При ЭМП эпителиальные клетки постепенно теряют межклеточные соединения и разрушают межклеточный матрикс, в конечном итоге превращаясь в мезенхимальные клетки. Фенотип и функциональные маркеры ЭМП включают потерю таких эпителиальных маркеров, как E-кадгерин, десмоплакин, муцин-1, окклюдин и клаудин, взамен приобретаемая N-кадгерин, SMA, виментин, фибронектин и др.

Зота Еремия – проф. каф. патологической анатомии Государственного университета медицины и фармакологии им. Николая Тестемитану.
E-mail: eremei.zota@usmf.md

Нигуляну Радун – доц. каф. патологической анатомии Государственного университета медицины и фармакологии им. Николая Тестемитану.
E-mail: Radu.niguleanu@usmf.md

Претула Руслан – доц. каф. патологической анатомии Государственного университета медицины и фармакологии им. Николая Тестемитану.
E-mail: ruslan.pretula@usmf.md

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

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

Бадлаева Алина Станиславовна – канд. мед. наук, науч. сотр. 1-го патолого-анатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».
E-mail: a_badlaeva@oparina4.ru

Eremai Zota – Prof., Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacology. E-mail: eremei.zota@usmf.md; ORCID: 0000-0003-1365-2633

Radu Niguleanu – Assoc. Prof., Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacology. E-mail: Radu.niguleanu@usmf.md; ORCID: 0000-0002-6797-6142

Ruslan Pretula – Assoc. Prof., Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacology. E-mail: ruslan.pretula@usmf.md; ORCID: 0000-0002-4785-3647

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

Alina S. Badlaeva – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_badlaeva@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-5223-9767

Феномен ЭМП происходит в несколько стадий, некоторые из которых могут проходить одновременно. Эпителиальные клетки, которые становятся чувствительными к сигналам, индуцирующим ЭМП, теряют специализированные соединения и апикально-базальную полярность [6]. Одновременно или на следующем этапе в эпителиальных клетках происходит существенная перестройка цитоскелета с заменой кератиновых филаментов на виментиновые [11, 17]. За этим следуют дегградация субэпителиальной базальной мембраны и миграция реструктурированных клеток в глубину ткани [6]. Молекулярные механизмы, участвующие в ЭМП, еще не полностью изучены, но имеется достаточно данных, доказывающих, что запуска экспрессии виментина достаточно, чтобы изменить форму и адгезивные свойства эпителиальных клеток для последующего приобретения способности к передвижению [15, 18].

Фенотипические изменения при ЭМП вызваны перепрограммированием экспрессии разных генов, в этом участвуют различные транскрипционные факторы – клеточные белки, которые получают молекулярные сигналы из микросреды, после чего ингибируют или стимулируют активность определенных генов [19]. К примеру, сигналы эстрогенов активируют рецепторы к эстрогену, которые действуют как факторы транскрипции [20].

Многочисленные факторы клеточной микросреды, участвующие в пролиферации и дифференцировке клеток, могут индуцировать ЭМП [6, 21]. Трансформирующий фактор роста β , Wnt, Fgf активируют факторы транскрипции гена *Snail*, которые, в свою очередь, ингибируют секрецию гена, кодирующего белок E-кадгерин [12, 22] и инициируют секрецию виментина [23].

Три разных типа ЭМП

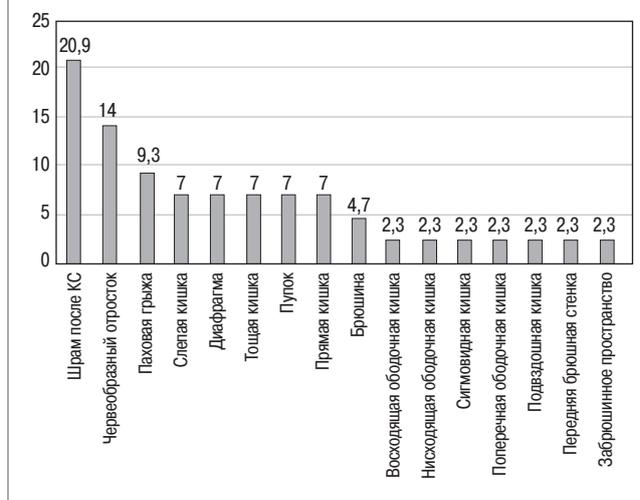
Биологическое значение ЭМП различно, поэтому предложено разделить данный феномен на три различных типа, классификация принята после дискуссий, проведенных в рамках симпозиумов, посвященных ЭМП в Польше (2007 г.) и США (2008 г.) [14, 24].

Первый тип ЭМП характерен для имплантации и развития эмбриона, формирования органов и тканей, проявляется в образовании клеток с общим мезенхимальным фенотипом, которые не вызывают фиброз и не распространяются на большие дистанции путем интравазации. ЭМП 2-го типа связан с регенерацией зрелых тканей и фиброзом органов при хроническом воспалении. ЭМП 3-го типа обнаруживается в неопластических эпителиальных клетках при инвазивной карциноме в очаге первичной опухоли, в данном случае эпителиальные клетки приобретают мезенхимальные фенотипические свойства и становятся способными к инвазии, интравазации и метастазированию [25, 26].

Инвазивный аспект, продемонстрированный при микроскопическом исследовании эндометриоза, обусловлен изменением фенотипа эпителия под действием ЭМП [27, 28], при котором эпителиальные клетки теряют межклеточные соединения, меняют цитоскелет и становятся подвижными. Процессу инвазии способствуют металлопротеиназы, которые влияют на коллаген и обладают способностью индуцировать ЭМП [7, 29]. Таким образом, значение ЭМП при экстрагенитальном эндометриозе остается спорным. Необходимость новых исследований в данной области обусловлена большой гетерогенностью эндометриоза различной локализации, связанной с большой морфологической и эволюционной изменчивостью. Постоянное изучение данного феномена продиктовано существующим скептицизмом относительно значения ЭМП при эндометриозе.

Рис. 2. Распределение больных с экстрагенитальным эндометриозом в зависимости от локализации состояния (%).

Fig. 2. Distribution of patients with extragenital endometriosis depending on the localization of the lesions (%).



Учитывая огромное значение ЭМП в различных патологических процессах, а также разногласия относительно значения этого явления при развитии эндометриоза, мы решили провести собственное исследование с целью подчеркнуть наличие признаков ЭМП при разных типах эндометриоза [18, 28, 30].

Материалы и методы

Исследование проведено в период с 2012 по 2017 г. в муниципальных клиниках Кишинева (Республика Молдова) и города Крайовы (Румыния), в гинекологическом и хирургическом отделениях. В исследование включены пациентки в возрасте от 19 до 56 лет (средний возраст пациенток составил $39,7 \pm 9,9$ года; Md – 38,0, IQ 32,0–47,0 года) с экстрагенитальным эндометриозом различной локализации.

Пациентки проживали в Республике Молдова ($n=33$; 76,7%; 95% доверительный интервал – ДИ 62,7–87,4) и Румынии ($n=10$; 23,3%; 95% ДИ 12,6–37,3). Меньшая часть больных проживали в сельской местности (30,2%; 95% ДИ 18,1–44,9), большинство были городскими жителями (69,8%; 95% ДИ 55,1–81,9).

Наиболее частыми локализациями экстрагенитального эндометриоза являлись рубец после кесарева сечения – КС (20,9%; 95% ДИ 10,9–34,7), аппендикс (14,0%; 95% ДИ 6,0–26,5), паховая грыжа (9,3%; 95% ДИ 3,2–20,6), слепая кишка (7,0%; 95% ДИ 2,0–17,5), диафрагма (7,0%; 95% ДИ 2,0–17), тощая кишка – 3 (7,0%; 95% ДИ 2,0–17,5), пупочная область (7,0%; 95% ДИ 2,0–17,5), прямая кишка (7,0%; 95% ДИ 2,0–17,5), брюшина (4,7%; 95% ДИ 1,0–14,1). Остальные локализации (восходящая ободочная кишка, нисходящая ободочная кишка, сигмовидная кишка, поперечная ободочная кишка, подвздошная кишка, передняя брюшная стенка и забрюшинное пространство) обнаружены у 2,3% (95% ДИ 0,3–10,4); рис. 2.

Для постановки диагноза использовали парафиновые блоки, соответствующие постоперационному материалу. При помощи микротомы с блоков получены срезы толщиной 3–5 мкм (3–5 μm), которые позже окрашены стандартно (гематоксилином и эозином). Окрашенные срезы изучены двумя врачами-патологоанатомами для постановки и подтверждения диагноза «эндометриоз».

Для изучения экспрессии белков ЭМП применялся иммуногистохимический (ИГХ) метод. ИГХ-реакции проводились стандартным методом по рекомендациям производителя с применением срезов толщиной 4 мкм (μm) на аппаратах MACH 4 MICRO-POLYMER-HRP (Biocare Medical; M4U534). На I этапе проведена оценка экспрессии маркера Е-кадгерина (клон NCH-38; Dako), на II этапе – оценка точечной цитоплазматической экспрессии виментина (клон PA1-16759; ThermoFisher). Позитивным считалось окрашивание частей клеток в коричневый (при применении буфера DAB) и красный (при применении буфера Vulcan Fast Red) цвета соответственно. Для оценки результатов экспрессии использовался полуколичественный метод с оценкой в баллах по шкале Allred по формуле: Общий балл (TS) = показатель пропорции (PS) + показатель интенсивности (IS), TS=0–8. Оценка пропорции осуществлялась следующим образом:

- 1) оценка доли клеток с окрашенными ядрами: 0 – отсутствует; 1 балл – >0 до 1/100; 2 балла – >1/100–1/10; 3 балла – от >1/10 до 1/3; 4 балла – от 1/3 до 2/3; 5 баллов – от 2/3 до 1);
- 2) оценка интенсивности (IS): 0 – экспрессия отсутствует; 1 балл – слабая выраженность окраски; 2 балла – средняя выраженность окраски; 3 балла – выраженная окраска. ИГХ-экспрессию в цитоплазме (С), клеточной мембране (Мс) и ядре (N) оценивали в зависимости от интенсивности: С+/Мс+/N+ (слабая экспрессия); С++/Мс++/N++ (умеренная экспрессия); С+++/Мс+++/ N+++ (интенсивное выражение). Для статистического анализа мы использовали критерий конкордантности χ^2 , значения $p < 0,05$ считались значимыми.

Результаты

Полуколичественный анализ имеющих положительную реакцию на Е-кадгерин показал преобладание результата в двух исследованных случаях, при этом не учитывались случаи, продемонстрировавшие негативную экспрессию данного маркера.

Поскольку экспрессия присутствовала как на мембранном, так и на цитоплазматическом уровне, мы изучили каждый случай эндометриоза отдельно и попытались соотнести данные значения с некоторыми морфологическими параметрами.

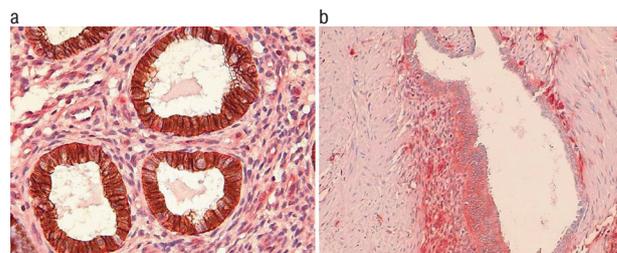
Согласно полученным результатам мы заметили снижение мембранной экспрессии Е-кадгерина при эндометриозе после КС, тогда как цитоплазматическая экспрессия оставалась выраженной. Таким образом, мембранная экспрессия оказалась наиболее высокой при кишечных формах эндометриоза (рис. 3, а). Положительная цитоплазматическая экспрессия виментина присутствовала во всех изученных образцах, но являлась особенно выраженной в случаях эндометриоза при паховой грыже (рис. 3, б).

В данном исследовании мы не обнаружили достоверной разницы в степени экспрессии мезенхимальных маркеров у больных эндометриозом. По результатам анализа более выраженная экспрессия маркера Е-кадгерина зафиксирована при эндометриозе желудочно-кишечного тракта и выраженная экспрессия маркера виментина – при эндометриозе передней брюшной стенки после КС, а также при паховой грыже.

Положительная экспрессия маркера Е-кадгерина выявлена как на мембранном, так и на цитоплазматическом уровне в 85,6% случаев эндометриоза. Согласно результатам, которые представлены на рис. 2, мы заметили снижение мембранной экспрессии Е-кадгерина в тех случаях, ког-

Рис. 3. Экспрессия ИГХ-маркеров – Е-кадгерин (коричневый) / виментин (красный), $\times 40$: а – на представленном фото видно, что экспрессия маркера Е-кадгерина постепенно снижается по направлению к границе со стромой органа, где присутствует поражение; б – положительная цитоплазматическая экспрессия виментина в железах, находящихся в непосредственном контакте со стромой органа, где выявлено поражение.

Fig. 3. IHC marker expression – E-cadherin (brown) / vimentin (red), $\times 40$: а – the presented photo shows the E-cadherin expression gradually decreasing towards the border with the stroma of the involved organ; б – positive cytoplasmic expression of vimentin in the glands in direct contact with the stroma of the involved organ.



да патологический процесс сопровождается воспалением, кровоизлияниями и некрозом.

Виментин экспрессировался положительно во всех исследованных образцах, отмечена цитоплазматическая реакция, особенно выраженная на уровне стромы в случаях эндометриоза передней брюшной стенки. Подавляющее большинство случаев положительной паренхиматозной экспрессии находится в пределах 2 баллов (85% случаев) и только в 8 случаях балл равен 3. Одним из критериев можно считать величину экспрессии маркеров в зависимости от топографического расположения поражения: более выраженная положительная реакция выявлена при глубоких поражениях по сравнению с поверхностными.

При одновременной ИГХ-оценке маркеров, специфичных для ЭМП (Е-кадгерин/виментин), в экстрагенитальных очагах эндометриоза выявлены следующие средние значения: отношение экспрессии Е-кадгерина к виментину (пропорциональный показатель) составил $3,95 \pm 0,8$; Md – 4,0, IQ: 3,0–5,0 (от 3 до 5), балл интенсивности Е-кадгерина/виментина – $2,49 \pm 0,6$; Md – 3,0, IQ: 2,0–3,0 (от 1 до 3) и суммарный балл Е-кадгерин/виментин – $6,44 \pm 0,9$; Md – 6,0, IQ: 6,0–7,0 (от 5 до 8); рис. 4, табл. 1.

Статистически значимая экспрессия Е-кадгерина и виментина коррелирует следующим образом: экспрессия Е-кадгерина оказалась более выраженной, а экспрессия виментина менее выраженной при кишечных формах эндометриоза. В случаях эндометриоза рубцов после КС и при паховой грыже уровень экспрессии Е-кадгерина являлся менее выраженным, тогда как экспрессия виментина преобладала, демонстрируя высокий потенциал инвазивности.

Обсуждение

Полученные данные позволяют предположить, что перитонеальный эндометриоз может иметь более выраженный инвазивный характер наряду с повышенной экспрессией мезенхимальных маркеров и по сравнению с поражениями кишечника [31–34].

Хотя уникальные характеристики трех различных типов ЭМП еще не ясны, их функциональные различия очевидны. Принимая во внимание то, что эндометриоз является хроническим гинекологическим заболеванием и имеет от-

Рис. 4. Средние значения маркеров ЭМП у больных с экстрагенитальным эндометриозом.

Fig. 4. Mean values of EMT markers in patients with extragenital endometriosis.

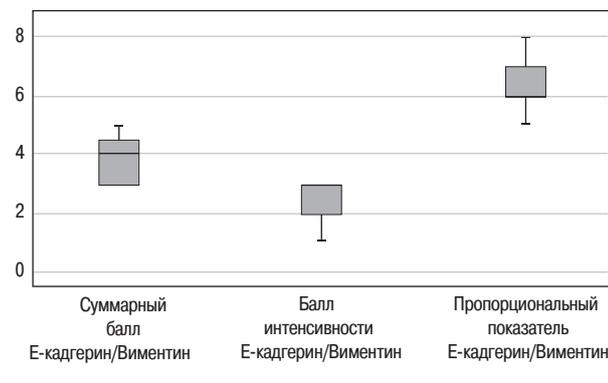


Таблица 1. ИГХ-оценка инвазивности очагов экстрагенитального эндометриоза методом исследования маркеров ЭМП (панель Е-кадгерин/виментин). Для статистического анализа использовали критерий конкордантности χ^2 , значения $p < 0,05$ считались значимыми.

Table 1. IHC assessment of the invasiveness of extragenital endometriosis lesions based on EMT marker testing (panel E-cadherin/vimentin). For statistical analysis, we used a concordance test χ^2 , and p values < 0.05 were considered significant.

Клинико-морфологическая характеристика	Переменные	Е-кадгерин/Виментин	
		средний балл	значение p (χ^2)
Возраст, лет	<40 (n=32)	8,3	0,45
	>40 (n=11)	8,4	
Локализация	Железы (n=42)	8,2	0,68
	Строма (n=44)	9,2	
Расположение	Брюшина малого таза (n=34)	10,3	0,005
	Толстая кишка (n=5)	9,1	
	Червеобразный отросток (n=5)	8,6	
	Подвздошная кишка (n=1)	5,5	
	Грыжа (n=4)	4,2	
Дополнительные морфологические характеристики	Некроз (n=6)	4,3	0,35
	Кровоизлияния (n=41)	5,6	
	Воспаление (n=25)	3,5	

носителю невысокий риск злокачественной прогрессии, предполагают, что в этот процесс могут быть вовлечены ЭМП 2 и 3-го типа. Как упоминалось выше, эндометриоз представляет собой процесс восстановления и регенерации тканей и гистологически характеризуется наличием плотной фиброзной ткани, которая окружает очаги поражения. Она более выражена при глубоком инфильтративном эндометриозе и примерно в 10–15% случаев эндометриоза образует плотные рубцы. Основываясь на этих данных, мы можем, с одной стороны, предположить, что ЭМП 2-го типа может быть вовлечен в процесс фиброза при эндометриозе, так как он участвует в хронических воспалительных реакциях. С другой стороны, одной из наиболее важных характеристик, отделяющих эндометриоз от других патологий, является его инвазивный потенциал, который схож

со способностью метастазов злокачественных опухолей, характеризующих ЭМП 3-го типа [28, 35]. Несомненно, ЭМП должен в будущем стать одной из точек терапевтического приложения для лечения эндометриоза, поскольку его модуляция способна в значительной степени сократить площадь и глубину поражения [36].

Заключение

В подавляющем большинстве случаев эндометриоза, особенно при диффузно-инфильтративных формах, возникающих в частности после КС, фенотип поражений характеризуется низкой экспрессией Е-кадгерина, тогда как экспрессия виментина находится на высоком уровне. Такой фенотип доказывает участие в патологическом процессе ЭМП. Для сравнения, существуют различия в экспрессивности маркеров между поверхностными и глубокими поражениями, причем глубокие гораздо более инвазивны, что объясняется экспрессией соответствующих ИГХ-маркеров.

Результаты нашего исследования подтвердили роль ЭМП в патогенезе экстрагенитального эндометриоза и доказывают его инвазивный потенциал в данных локализациях.

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. Е. Зота, Р. Нигуляну – концепция и дизайн исследования; Е. Казаку, Е. Зота, Р. Нигуляну, Р. Претула – сбор и обработка материала; Е. Казаку, М.А. Варданян – статистическая обработка данных, написание текста статьи; А.В. Асатурова, Л.С. Ежова, А.С. Бадлаева – редактирование и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. E. Zota, R. Niguleanu – conception and design of the study; E. Cazacu, E. Zota, R. Niguleanu, R. Pretula – collection and processing of material; E. Cazacu, M.A. Vardanyan – statistical analysis, drafting of the manuscript; A.V. Asaturova, L.S. Ezhova, A.S. Badlaeva – editing of the manuscript and final approval of the version to be submitted.

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 Государственного университета медицины и фармакологии им. Николае Тестемитану (протокол №63 – №58 от 16.03.2017). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacology (protocol №63 – №58 dated 16.03.2017). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Clement PB. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(4):241-60. DOI:10.1097/PAP.0b013e3180ca7d7b
2. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382:1244-56.
3. Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2018;131(3):557-71. DOI:10.1097/AOG.0000000000002469
4. Hay EB. Organization and fine structure of epithelium and mesenchyme in the developing chick embryo. In: Epithelial-mesenchymal interactions. R Fleischmajer and RE Billingham, editors. Williams and Wilkins. Baltimore, Maryland, USA, 1968; p. 31-55.
5. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications in fibrosis. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1776-84.
6. Aclouque H, Adams M, Fishwick K, et al. Epithelial-mesenchymal interaction: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1438-49.
7. Yang YM, Yang WX. Epithelial-to-mesenchymal transition in the development of endometriosis. *Oncotarget*. 2017;8(25):41679-89. DOI:10.18632/oncotarget.16472
8. Forster C. Tight junctions and the modulation of barrier function in disease. *Histochem Cell Biol*. 2008;130(1):55-70.
9. Hulpiau P, van Roy F. Molecular evolution of the cadherin superfamily. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(2):349-69.
10. Walker JL, Menko A, Khalil S, et al. Diverse roles of E-cadherin in the morphogenesis of submandibular gland. *Dev Dyn*. 2008;237(11):3126-41.
11. Al-Amoudi A, Castano-Diez D, Devos DP, et al. The three-dimensional molecular structure of the desmosomal plaque. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(16):6480-5. DOI:10.1073/pnas.1019469108
12. Acepan D, Petzold C, Gumper I, et al. Plakoglobin is required for effective intermediate filament anchorage to desmosomes. *J Invest Dermatol*. 2008;128(11):2665-75.
13. Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2010;15(2):117-34.
14. Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1429-37.
15. Mendez MG, Kojima SI, Goldman RD. Vimentin induces changes in cell, motility, and adhesion, during the epithelial to mesenchymal transition. *FASEB J*. 2010;24(6):1838-51.
16. Turley EA, Veisoh M, Radisky DC, Bissell MJ. Mechanisms of disease: epithelial-mesenchymal transition-does cellular plasticity fuel neoplastic progression? *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(5):280-90.
17. Lee J, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights signaling, development and disease. *J Cell Biol*. 2006;172(7):973-81.
18. Xiong Y, Liu Y, Xiong W, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α -induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells may contribute to the development of endometriosis. *Hum Reprod*. 2016;31(6):1327-38.
19. Pawson T. Signal transduction – a conserved pathway from the membrane to the nucleus. *Developmental Genet*. 1993;14(5):333-8.
20. Osborne CK, Scchiff R, Fuqua SA, Shou J. Estrogen receptor: current understanding of its activation and modulation. *Clin Cancer Res*. 2001;7(Suppl. 12):43388-421.
21. Bartley J, Jülicher A, Hotz B, et al. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) seems to be regulated differently in endometriosis and the endometrium. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(4):871-81.
22. Carver EA, Jiang R, Lan Y, et al. The mouse snail gene in codes a key regulator of epithelial-mesenchymal transition. *Mol Cell Biol*. 2001;26(13):8148-8.
23. Olmeda D, Jorda M, Peinado H, et al. Snail silencing effectively suppresses tumor growth and invasiveness. *Oncogene*. 2007;26(13):1862-74.
24. Moreno-Bueno G, Cubillo E, Sarrío D, et al. Genetic profiling of epithelial cells expressing E-cadherin repressors reveals a distinct role for Snail and E47 factors in epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res*. 2006;66(19):9543-56.
25. De Wever O, Pauwels P, De Craene B, et al. Molecular and pathological signatures of epithelial-mesenchymal transition at the cancer invasion front. *Histochem Cell Biol*. 2008;130(3):481-94.
26. Huang Y, Fernandez SV, Goodwin S, et al. Epithelial to mesenchymal transition in human breast epithelial cells transformed by 17 β -estradiol. *Cancer Res*. 2007;67(23):11147-57.
27. Vicovac L, Aplin JD. Epithelial-mesenchymal transition during trophoblast differentiation. *Acta Anat (Basel)*. 1996;156(3):202-16.
28. Hugo H, Ackland ML, Blick T, et al. Epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions in carcinoma progression. *J Cell Physiol*. 2007;213:374-83.
29. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(2):131-42.
30. Cano A, Perez-Moreno MA, Rodrigo I, et al. The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. *Nat Cell Biol*. 2000;2:76-83. DOI:10.1038/35000025
31. Proestling K, Birner P, Gamperl S, et al. Enhanced epithelial to mesenchymal transition (EMT) and upregulated MYC in ectopic lesions contribute independently to endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:75.
32. Sachiko M, Darcha Cl. Epithelial to mesenchymal transition like and mesenchymal to epithelial transition-like processes might be involved in the pathogenesis of pelvic endometriosis. *Human Reproduction*. 2012;27(3):712-21.
33. Gaetje R, Kotzian S, Herrmann G, et al. Nonmalignant epithelial cells, potentially invasive in human endometriosis, lack the tumor suppressor molecule E-cadherin. *Am J Pathol*. 1997;150(2):461-7.
34. Zeitvogel A, Baumann R, Starzinski-Powitz A. Identification of an invasive, N-cadherin-expressing epithelial cell type in endometriosis using a new cell culture model. *Am J Pathol*. 2001;159(5):1839-52. DOI:10.1016/S0002-9440(10)63030-1
35. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1420-8.
36. Radisky ES, Radisky GC. Matrix metallo-proteinase-induced epithelial-mesenchymal transition in breast. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2010;15(2):201-12.

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Хронический эндометрит. Местные прооксидантные, антиоксидантные и иммунометаболические нарушения

О.А. Гизингер^{✉1}, Ю.А. Сорокин², В.Е. Радзинский¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²АО «Группа компаний «Медси»», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить локальные особенности процессов липопероксидации, антиоксидантной защиты, состояния матриксных металлопротеиназ при хроническом эндометрите (ХЭ).

Материалы и методы. Обследованы 80 женщин в возрасте 29,33±6,71 года (min-max [24–36]) с гистологически и иммуногистохимически подтвержденным ХЭ и репродуктивными потерями в анамнезе (1-я группа). Контрольную группу составили 30 пациенток без подтвержденного результатами гистохимического исследования ХЭ и отсутствием репродуктивных потерь в анамнезе, страдающих бесплодием трубно-перитонеального генеза в возрасте 30,11±6,9 года (min-max [24–37]; 2-я группа). Всем 110 пациенткам проведена трансвагинальная эхография органов малого таза, выполнено гистологическое, иммуногистохимическое исследование проб эндометрия. Проанализирована активность факторов липопероксидации: первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в гептановой и изопропанольной фракциях аспирата полости матки, ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза, каталазы, глутатионпероксидаза, дезоксирибонуклеаза I – ДНКазы) спектрофотометрическим методом, состояние матриксных металлопротеиназ-2, -9 изучено с помощью проточной флуориметрии.

Результаты. У пациенток 1-й группы по данным трансвагинальной эхографии органов малого таза М-эхо – 6,29±1,22 мм, 2-й группы – 9,10±1,15 мм. При ХЭ выявлено нарушение прооксидантных и активности антиоксидантных факторов в эндометрии у женщин с ХЭ и репродуктивными потерями в анамнезе. В гептановой фракции фенольного экстракта концентрация первичных продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов) оказалась на 12,98% выше, чем в контроле, содержание вторичных продуктов перекисного окисления липидов (кетодиенов) – выше на 15,45%, конъюгированных триенов – на 18,67% выше значений в контрольной группе, что свидетельствует об усилении перекисного окисления липидов мембран клеток эндометрия при ХЭ. В изопропанольной фазе производится детекция продуктов липопероксидации ацильных остатков фосфолипидов. В изопропанольной фракции липидного экстракта количество диеновых конъюгатов оказалось выше, кетодиенов – на 24,32% и конъюгированных триенов – на 26,14%. Зарегистрировано повышение активности ферментов супероксиддисмутаза на 23,98%, каталазы – на 14,34%, глутатионпероксидазы – на 12,39%, ДНКазы – в 2,9 раза относительно показателей 2-й группы.

Заключение. ХЭ сопровождается изменениями в системе прооксидантных и антиоксидантных факторов, содержания продуктов тканевого ремоделирования. Усиление лейкоцитарной инфильтрации, нарушение баланса первичных, вторичных и конечных продуктов липопероксидации, ферментов супероксиддисмутаза, каталазы, глутатионпероксидазы, ДНКазы, экспрессии матриксных металлопротеиназ-2, -9 – патогенетические изменения, лежащие в основе оксидативного стресса в эндометрии.

Ключевые слова: хронический эндометрит, эндометрий, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, дезоксирибонуклеаза I, матриксные металлопротеиназы-2, -9

Для цитирования: Гизингер О.А., Сорокин Ю.А., Радзинский В.Е. Хронический эндометрит. Местные прооксидантные, антиоксидантные и иммунометаболические нарушения. Гинекология. 2024;26(2):165–170. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202800

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г

Актуальность исследования патогенетических изменений при хроническом эндометрите (ХЭ) обусловлена тем, что данная патология негативно сказывается на репродуктивном здоровье женщин, является важнейшей медицинской и социальной проблемой. Воспалительный процесс в эндометрии сопровождается оксидативным стрессом, на фоне которого регистрируется дисбаланс факторов прооксидантной и антиоксидантной защиты [1]. Гипоксия тканей, нарушение активности ферментов антиоксидантной защиты при избытке факторов липопероксидации способствуют запуску воспалительных реакций и синтезу провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1, 6. При ХЭ имеет место цепь патогенетических событий, которые приводят к нарушению имплантации плодного яйца и проблемам с зачатием [2]. На молекулярном

уровне гипоксия тканей эндометрия приводит к нарушению процесса окислительного фосфорилирования на уровне мембран митохондрий, которое снижает количество аденозинтрифосфата (АТФ) – вещества, критически важного для реализации метаболических процессов в клетках эндометрия [3], уменьшает индукцию молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, способствующих направленной миграции нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов к месту воспаления. Недостаток АТФ ведет к нарушению работы Ca²⁺-зависимых аденозинтрифосфатаз, дезоксирибонуклеаз, накоплению внутриклеточного кальция, инициирует запуск внутриклеточных воспалительных каскадов, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, усиление выработки активных форм кислорода (АФК) [4]. Роль АФК состоит в присоединении электронов к кислороду в ходе перекисного окисления

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гизингер Оксана Анатольевна – д-р биол. наук, проф., каф. микробиологии им. В.С. Киктенко Медицинского института. ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: OGizinger@gmail.com

Сорокин Юрий Александрович – рук. центра репродуктивного здоровья Консультативно-диагностического центра «Медси» на Солянке АО «ГК «Медси». E-mail: Sorokin.YuA@medsigroup.ru

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

[✉]Oksana A. Gizinger – D. Sci. (Biol.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: OGizinger@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9302-0155

Yury A. Sorokin – Head of the Center for Reproductive Health, Medsi group JSC. E-mail: Sorokin.YuA@medsigroup.ru; ORCID: 0000-0001-9305-323X

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

Chronic endometritis. Local prooxidant, antioxidant and immunometabolic disorders. An open-label, prospective, randomized study

Oksana A. Gizinger^{✉1}, Yury A. Sorokin², Viktor E. Radzinskiy¹

¹Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Medsi group JSC, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine local features of lipoperoxidation processes, antioxidant defense, state of matrix metalloproteinases in chronic endometritis.

Materials and methods. Eighty women aged 29.33±6.71 (min-max [24–36]) with histologically and immunohistochemically confirmed chronic endometritis and a history of reproductive losses were examined (group 1). The control group consisted of 30 patients without chronic endometritis confirmed by the results of a histochemical study and no history of reproductive losses, suffering from infertility of tubal-peritoneal origin at the age of 30.11±6.9 years (min-max [24–37]; group 2). All 130 patients underwent transvaginal echography of the pelvic organs, and histological and immunohistochemical examination of endometrial samples was performed. The activity of lipid peroxidation factors was analyzed: primary, secondary and final products of lipid peroxidation in heptane and isopropanol fractions of uterine cavity aspirate, enzymes of the antioxidant system: superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, deoxyribonuclease I (DNase), by spectrophotometric method, remodeling factors – matrix metalloproteinases MMP-2, -9 by flow fluorimetry.

Results. In patients of group 1, according to transvaginal echography of the pelvic organs, M-echo was 6.29±1.22 mm, in group 2 – 9.10±1.15 mm. In chronic endometritis, disruption of pro-oxidant and activity of antioxidant factors in the endometrium in women with chronic endometritis and a history of reproductive losses. In the heptane fraction of the phenolic extract, the concentration of primary products of lipid peroxidation (diene conjugates) was 12.98% higher than in the control, the content of secondary products of lipid peroxidation (ketodienes) was higher by 15.45%, conjugated trienes by 18.67% higher than the values in the control group, which indicates increased lipid peroxidation of endometrial cell membranes during CE. In the isopropanol phase, the products of lipid peroxidation of phospholipid acyl residues are detected. In the isopropanol fraction of the lipid extract, the amount of diene conjugates was higher, ketodienes by 24.32% and conjugated trienes by 26.14%. An increase in the activity of the enzymes superoxide dismutase by 23.98%, catalase by 14.34%, glutathione peroxidase by 12.39%, and DNase by 2.9 times was recorded compared to the indicators of group 2.

Conclusion. Chronic endometritis is accompanied by changes in the system of pro-oxidant and antioxidant factors, the content of tissue remodeling products. The pathogenetic changes underlying oxidative stress in the endometrium may be increased leukocyte infiltration, imbalance of primary, secondary and end products of lipid peroxidation, enzymes superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, deoxyribonuclease I (DNase), expression of matrix metalloproteinases-2, -9.

Keywords: chronic endometritis, endometrium, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, deoxyribonuclease I, matrix metalloproteinases-2, -9

For citation: Gizinger OA, Sorokin YuA, Radzinskiy VE. Chronic endometritis. Local prooxidant, antioxidant and immunometabolic disorders. An open-label, prospective, randomized study. *Gynecology*. 2024;26(2):165–170. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202800

липидов (ПОЛ). Основным источником свободных радикалов при воспалении эндометрия является НАДФН-оксидаза гексозомонофосфатного цикла [5, 6]. В процессе реализации оксидативного стресса наблюдается ряд патогенетических событий: снижение чувствительности рецепторов на фоне недостаточного эффекта прогестерона, воспалительная реакция эндометрия на плодное яйцо [7]. При численном превосходстве патогенной или условно-патогенной флоры или их недостаточно эффективной элиминации регистрируется гиперпродукция цитокинов: ИЛ-1, фактора некроза опухоли α , ИЛ-8, в результате нарушается активность металлопротеиназ, деструктивно воздействующих на внеклеточный матрикс и формирующих оксидативные нарушения [8]. Активация свободнорадикальных реакций и накопление вторичных продуктов ПОЛ – кетонов и малонового диальдегида вызывают снижение окислительно-восстановительных процессов и синтеза АТФ в митохондриях, нехватку энергии, угнетение гликолиза, изменение биосинтеза белков, ДНК, конфигурации эндоплазматического ретикулина, нарушение структурно-функциональной организации эпителиальных клеток [9]. Не менее интересным является еще один механизм возникновения оксидативного стресса в эндометрии, в основе которого лежит активация стресс-лимитирующих систем: метаболитов азота (NO), нарушение ферментной активности эндотелиальной eNOS и индуцибельной iNOS NO-синтазы [10]. Регуляция процессов свободнорадикального окисления осуществляется механизмами антиоксидантной защиты, состоящей из ферментативного и неферментативного звеньев [11]. Супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ), глутатионпероксидаза обеспечивают защиту от повреждающего действия АФК.

Эти ферменты составляют ферментативное звено антиоксидантной системы, инактивирующие супероксид анион-радикал. СОД – представитель металлопротеиназ, катализирующих реакцию дисмутации супероксидных радикалов: $(O_2^{\cdot-}) + (O_2^{\cdot-}) + 2H + H_2O_2 + O_2$ и ферменты, разрушающие неорганические и органические перекиси: КАТ, глутатион-зависимые пероксидазы и трансферазы. В условиях физиологической нормы в системе оксиданты–антиоксиданты сохраняется равновесие. Нарушение баланса в пользу оксидантов как раз и приводит к развитию «оксидативного стресса», который характеризуется избыточной продукцией АФК и недостаточной активностью ферментов антиоксидантной защиты. Неконтролируемая генерация АФК и их производных вызывает повреждение белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран эпителиоцитов, приводя к развитию патологического состояния эндометрия с активацией клеточных факторов врожденной антимикробной защиты – фагоцитов. В результате активации фагоцитов меняется их функционально-метаболический статус, усиливается процесс выработки АФК, запускающих процессы свободнорадикального окисления [12]. На данном этапе возможен запуск порочного патогенетического круга. Стимулированные фагоциты продуцируют супероксиды, принимающие участие в модификации белковых макромолекул, подвергаются процессу апоптоза с деградацией собственной ДНК. Модификация белков под действием ферментов, в частности ДНКазы, меняет модификацию макромолекул, например окисление арахидоновой кислоты, приводит к появлению хемоаттрактантов, увеличивающих направленную миграцию фагоцитов, что усиливает воспалительный процесс [13]. Гистологически процесс характеризуется ин-

фильтрацией слизистой оболочки воспалительными элементами: лимфоцитами, плазмацитами, нейтрофильными гранулоцитами, наличием клеток с нарушением дифференцировки, ремоделированием тканей [14, 15]. Процесс ремоделирования включает деградацию, поляризацию эпителия, отек и фиброз подслизистого слоя с накоплением продуктов внеклеточного матрикса, появлением клеток с резистентностью к апоптозу, повышенной инвазивностью, гиперпродукцией ферментов внутриклеточного матрикса – матриксных металлопротеиназ (ММП), накопление которых является одним из важных параметров, характеризующих патологический процесс [16]. Семейство ММП состоит более чем из 26 протеолитических ферментов, ответственных за внеклеточную деградацию при воспалении, индукции фактора роста эндотелия сосудов – основного индуктора ангиогенеза. Роль ММП в патогенезе заболеваний репродуктивной системы женщины многообразна, но мало изучена. Предполагается, что в основе их действия лежит влияние на процессы клеточных взаимодействий посредством протеолитического процессинга провоспалительных цитокинов, С3b белков системы комплемента, рецепторов к цитокинам, белкам ингибиторам и активаторам системы комплемента. Биологическая активность ММП регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ. Баланс между ММП и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ определяет процессы продукции и деградации биологически активных метаболитов воспаления. Для успешной имплантации и неосложненного протекания беременности необходим баланс физиологического уровня ММП. В исследованиях *in vivo* показано, что ХЭ ассоциируется с пониженной тканевой экспрессией ММП-2 и ММП-9 [17]. Оба фермента гидролизуют желатин различных типов коллагенов и ряд белков соединительнотканного матрикса [18]. Установлено, что адекватные уровни экспрессии ММП-2 и ММП-9 в эндометрии необходимы для успешной имплантации и дальнейшего положительного развития беременности [19–21], а нормализация активности ММП может стать стратегией снижения интенсивности воспаления в эндометрии.

Цель исследования – определить локальные особенности процессов липопероксидации, антиоксидантной защиты, состояния ММП при ХЭ.

Материалы и методы

За период с 2021 по 2022 г. проведено открытое проспективное рандомизированное исследование с участием 80 женщин в возрасте $29,33 \pm 6,71$ года (min-max [24–36]) с гистологически и иммуногистохимически подтвержденным ХЭ и маточным фактором бесплодия (1-я группа). Контрольную группу (2-я группа) составили 30 пациенток без подтвержденного результатами гистохимического исследования ХЭ и отсутствием репродуктивных потерь в анамнезе, страдающих бесплодием трубно-перитонеального генеза, в возрасте $30,11 \pm 6,9$ года (min-max [24–37]). Всем 110 пациенткам проведена трансвагинальная эхография органов малого таза, выполнено гистологическое, иммуногистохимическое исследование проб эндометрия. Исследование проведено в соответствии с решением Комитета по этике Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН (протокол №2 от 25 ноября 2021 г.). Критерии включения в исследование: подписание информированного согласия и наличие возможности выполнять назначенные исследования, наличие лабораторно верифицированного методом иммуногистохимического анализа ХЭ (N71.1 хроническая воспалительная, ХЭ, гипоплазия эндометрия при толщине эндометрия $6,29 \pm 1,22$ мм, присутствие фиброзных включений в эндо-

метрии в период предполагаемого «окна имплантации». Критерии исключения: возраст <18 лет и $>40,95 \pm 4,62$ года, онкологические заболевания, соматические болезни в стадии декомпенсации. Критерии невключения: женщины старше 45 лет, находящиеся в процессе антибиотико/химиотерапии, гормонотерапии или иммунотерапии; имеющие эндокринные нарушения, острую бактериальную/вирусную инфекцию, отсутствие ремиссии хронической инфекции органов женской репродуктивной системы; отсутствие ремиссии хронического заболевания; обострение аллергического заболевания; отсутствие понимания сути исследования. Критерии исключения: обострение хронического заболевания, любые оперативные вмешательства за период проведения исследования, выявление у больных онкологических заболеваний любой локализации в период проведения исследования. Иммуногистохимическое исследование проводили на серийных парафиновых срезах стромы и желез эндометрия с использованием двухэтапного стрептавидин-биотин-пероксидазного метода с демаскировкой антигена и применением набора моноклональных и поликлональных антител. Результаты рецепторной реакции к эстрогенам и прогестеронам идентифицированы по ядерному или мембранно-ядерному окрашиванию и расчету соотношения окрашенных клеток. Экспрессия рецепторов CD20⁺, CD56⁺, CD138⁺ оценена путем подсчета клеток с положительными пероксидазными и биотинными метками (просмотр 11 ± 1 поля зрения светового микроскопа). Получение образцов внутриматочных смывов осуществлялось перед назначением стимуляции суперовуляции на 19–21-й день менструального цикла. В полость матки через одноразовый пластиковый катетер диаметром 2 мм вводилось $2,9 \pm 0,2$ мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия, после 1 мин экспозиции содержимое было аспирировано и использовано для проведения диагностических мероприятий. Изучены показатели ПОЛ изопропанол- и гептан-растворимых первичных (диеновых конъюгатов), вторичных (кетодиенов) и конечных продуктов (сопряженных триенов) и активность ферментов СОД, КАТ, глутатионпероксидазы, ДНКазы спектрофотометрическим методом. ММП определяли с использованием набора Luminex Performance Human MMP Magnetic Panel (3-Plex; R&D Systems, США) методом проточной флуориметрии, результаты выражали в нг/мл. Перед проведением исследования аспират полости матки освобождался от клеточного дебриса путем центрифугирования при 10 000 об/мин 10 мин. Исследование являлось комплексным, поэтапным, с использованием описательных, диагностических, аналитических приемов и элементами анализа Data Science. Размер выборки, представленный в исследовании, заранее не рассчитывался, нулевая гипотеза отклонена при $p > 0,05$. Все данные, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке (программа Statistica 8.0 for Windows). Для проверки количественных показателей на нормальность распределения исследовали критерий Колмогорова–Смирнова; если данные за нормальное распределение отсутствовали, то значимость различий между показателями основной и контрольной групп определяли с помощью критерия Манна–Уитни. При уровне значимости $p < 0,05$ различия между группами приняты как достоверные.

Результаты

Анализ анамнестических данных обследованных выявил наличие болезненных и обильных менструаций у пациенток с ХЭ (93,10%). Средний возраст менархе у женщин с ХЭ составил $12,66 \pm 0,13$ года, в контрольной группе средний

возраст находился в интервале 12,31±0,17 года. На момент обследования нарушения менструального цикла выявлены у 20 (25,0%) женщин с ХЭ и у 3 (10,0%) женщин контрольной группы ($p<0,05$). Заболевания репродуктивных органов воспалительного генеза регистрировались в анамнезе в обеих группах, более высокая частота отмечена у больных ХЭ, данная патология встречалась у 60 пациенток, что составило 75%. Все пациентки, у которых регистрировались инфекции, передающиеся половым путем – 60 (75,0%) больных ХЭ, – получали соответствующее лечение согласно клиническим рекомендациям.

Толщина эндометрия в 1-й группе составила 4 [5,34–7,74] мм, во 2-й группе – 10,87 [9,23–11,10] мм ($p<0,05$); $p=0,012$. Содержание рецепторов CD138⁺ в строме эндометрия у женщин с ХЭ – 12,56 и находилось в интервале значений [11,12–13,56] мм, в контрольной группе – 0,53 [0–0,86] мм, ($p<0,05$); $p=0,025$. У пациенток 1-й группы зарегистрирован дисбаланс соотношения иммуногистохимических маркеров воспаления эндометрия в виде изменения соотношения рецепторов и эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в 2,51 раза, что свидетельствовало о развитии патологических событий на уровне эндометрия, конечным итогом которых является хроническое воспаление, сопровождаемое оксидативным стрессом. Кроме того, у пациенток 1-й группы отмечено достоверно более значимое по сравнению со 2-й группой нарушение экспрессии рецепторов CD20⁺, CD56⁺, CD138⁺.

Результаты исследования показали наличие изменений и степени активности процессов перекисного окисления в первичных (гидроперекиси липидов), вторичных (кетодиены и сопряженные триены) и конечных продуктах – ПОЛ-шиффовых оснований ПОЛ в гептановой и изопропаноловой фракциях липидного экстракта аспирата полости матки. Усиление свободнорадикального окисления проявлялось активацией процессов липопероксидации при нарушении активности ферментов антиоксидантной защиты.

В гептановой фазе липидного экстракта детектируются продукты перекисления ацильных остатков неполярных липидов (жиры, эфиры холестерина, свободные жирные кислоты). В гептановой фракции фенольного экстракта концентрация первичных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов) оказалась на 12,98% выше, чем в контроле ($p=0,0014$), содержание вторичных продуктов ПОЛ (кетодиенов) – выше на 15,45% ($p=0,0026$), конъюгированные триены на 18,67% выше значений в контрольной группе, что свидетельствует об усилении ПОЛ мембран клеток эндометрия при ХЭ.

В изопропаноловой фазе проведена детекция продуктов липопероксидации ацильных остатков фосфолипидов. В изопропаноловой фракции липидного экстракта количество диеновых конъюгатов оказалось выше, кетодиенов – на 24,32% ($p=0,0037$) и конъюгированных триенов – на 26,14% ($p=0,0042$). Таким образом, у женщин с ХЭ выявлено локальное нарушение процессов ПОЛ по сравнению с контрольной группой.

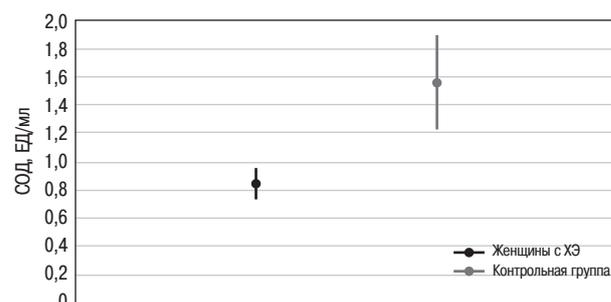
Важность изучения ферментов антиоксидантной системы СОД, КАТ и глутатионпероксидазы продиктована их ролью в поддержании баланса между процессами ПОЛ и защиты от окислительного стресса. Среди ферментных систем, регулирующих процессы воспаления, особую роль играет дезоксирибонуклеаза I (ДНКаза).

Ее особая роль при ХЭ состоит в регуляции фрагментации ДНК фагоцитирующих клеток: моноцитов, макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов и эпителиальных клеток (рис. 1–4) [21].

Анализ результатов содержания MMP-2 и MMP-9 позволил констатировать следующее: в аспиратах полости матки при ХЭ определяется статистически достоверное повыше-

Рис. 1. Активность СОД в аспиратах полости матки.

Fig. 1. Superoxide dismutase activity in uterine aspirates.



Примечание. Здесь и далее в рис. 2–4. Отличие между 1 и 2-й группой статистически значимо ($p<0,05$).

Рис. 2. Активность КАТ в аспиратах полости матки.

Fig. 2. Catalase activity in uterine aspirates.

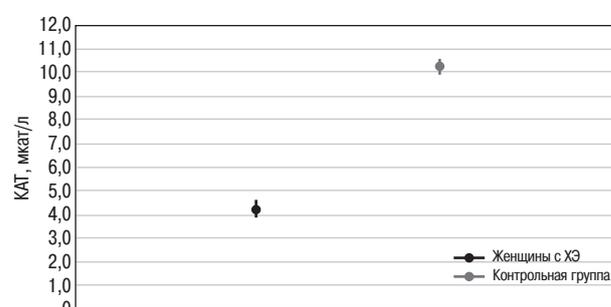
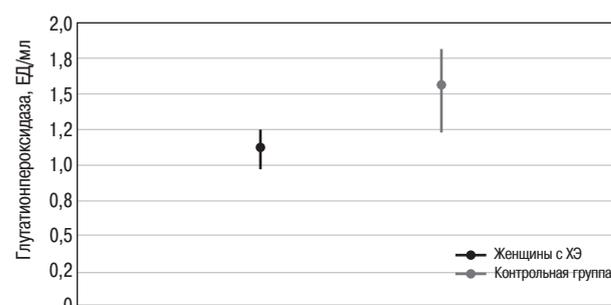


Рис. 3. Активность глутатионпероксидазы в аспиратах полости матки.

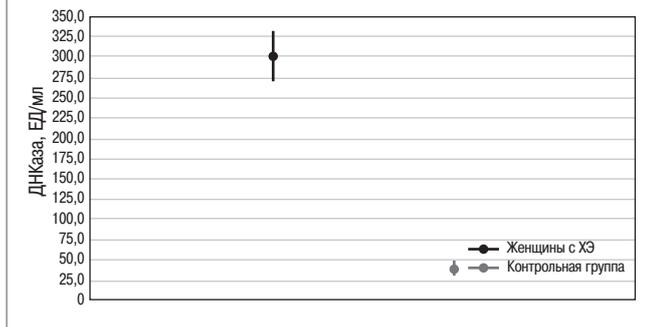
Fig. 3. Glutathione peroxidase activity in uterine aspirates.



ние MMP-2 ($p=0,0027$) и значительное, более чем в 3 раза, увеличение MMP-9 ($p=0,0026$). По содержанию MMP-2 и MMP-9 выявлены незначительные, но достоверные различия между показателями у женщин с ХЭ и показателями группы контроля, более выраженные по содержанию MMP-9 (табл. 1).

Обсуждение

У пациенток с ХЭ выявлено нарушение количества ER и PR, отмечалось смещение экспрессии ER и PR в сторону пролиферативной фазы, истощение рецепторного аппарата со снижением ER в раннюю секреторную фазу, преобладающие факторы липопероксидации над активностью ферментов антиоксидантной защиты. Воспалительный процесс и

Рис. 4. Активность ДНКазы в аспиратах полости матки.**Fig. 4. DNAase activity in uterine aspirates.****Таблица 1. Содержание MMP-2, MMP-9 в аспиратах полости матки при ХЭ****Table 1. The content of matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9 in aspirates of the uterine cavity in chronic endometritis**

Исследуемый показатель, нг/мл	Основная группа (пациентки с ХЭ, n=80)	Контрольная группа (n=30)
MMP-2	1,79 [0,74–0,97]	1,55 [1,23–1,89] ($p<0,05$); $p=0,005$
MMP-9	0,22 [0,18–0,30]	0,06 [0,03–0,05] ($p<0,05$); $p=0,0015$

Примечание. Отличие между группами пациенток статистически значимо при $p<0,05$.

оксидативные нарушения влияют на экспрессию ER, CD20⁺, CD56⁺, CD138⁺ в стромальном и железистом компоненте эндометрия [20]. Различия свободнорадикальных процессов проявились в более высоком содержании первичных гептанов и изопропанол-растворимых продуктов ПОЛ. Их интенсивное образование в гептановой фракции указывает на активацию начального звена (стадии) ПОЛ – стадии инициации процесса с образованием диеновых конъюгатов. Увеличение их содержания указывает на большую интенсивность воздействия прооксидантных факторов, например АФК, сопровождающих воспалительный процесс в эндометрии. В изопропанольной фракции – на процессы окислительной деструкции. Регистрируемые нарушения приводят к негативному патогенетическому событию – нарушению метилирования белков-промоторов NOXA 10, NOXA 11, которое ведет к нарушению рецептивности эндометрия.

Во внутриматочном содержимом более чем в 9 раз повышается количество фермента ДНКазы ($p=0,0014$). Можно предположить, что подобные изменения связаны с активацией механизма программированной клеточной смерти, в которой ДНКаза является ключевым ферментом и маркером деградации ДНК [21]. Выявлен прирост продуктов перекисления липидов как в гептановой, так и изопропанольной фракциях липидного экстракта аспириата полости матки. Результатом данного процесса является оксидативный стресс. У пациенток с ХЭ зарегистрировано повышение MMP-9 (желатиназа В), активность которой регулируется продукцией провоспалительных цитокинов. Основной функцией MMP-9, в меньшей степени MMP-2, является ремоделирование ткани, разрушение таких белков внеклеточного матрикса как эластин, фибриллин, ламинин, желатин, коллагены IV, V, XI и XVI типа, активация различных факторов роста – pro-TGF- β и pro-TNF- α [22, 23].

Заключение

Данные о повышенных концентрациях MMP-2, MMP-9 и нарушении баланса содержания прооксидантных и антиоксидантных факторов в содержимом полости матки подтверждают роль местного воспалительного процесса, нарушения структуры внеклеточного матрикса в механизмах развития патологического процесса эндометрия и ХЭ. Весьма незначительное количество научных работ, в которых опубликованы данные о значимости MMP-2, MMP-9 в хронических воспалительных процессах эндометрия, свидетельствуют о необходимости продолжения исследований в данной области.

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. 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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН (протокол №2 от 25 ноября 2021 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (protocol №2 dated 25.11.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Шершин Р.Ш. Окислительный стресс: Биохимические и патофизиологические аспекты. М.: Наука, 2001 [Zenkov NK, Men'shikova EB, Shershin RSH. Okislitel'nyi stress: Biokhimicheskie i patofiziologicheskie aspekty. Moscow: Nauka, 2001 (in Russian)].
2. Xu BF, Sun XX, Feng Y, et al. Mechanism of hypoxia inducing factor-1 α in low endometrial receptivity. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2011;46(5):355-9.
3. Molina NM, Sola-Leyva A, Saez-Lara MJ, et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? *Biomolecules*. 2020;10(4):593.

4. Kitaya K, Ishikawa T. Chronic endometritis: simple can be harder than complex? *Fertil Steril*. 2021;115(6):1443-4. DOI:10.1016/j.fertnstert.2021.03.023
5. Лызикова Ю.А. Уровень гемоксигеназ как показание для коррекции микробиома эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом. *Охрана материнства и детства*. 2021;1:5-9 [Lyzikova YuA. Uroven' gemoksigenaz kak pokazaniie dlia korrektsii mikrobioma endometrii u patsiyentok s khronicheskim endometritom. *Okhrana Materinstva i Detstva*. 2021;1:5-9 (in Russian)].
6. Wu B, Wu Y, Tang W. Heme catabolic pathway in inflammation and immune disorders. *Front Pharmacol*. 2019;10:1-15.
7. Kogan EA, Demura TA, Vodianoĭ VIa, Shurshalina AV. Molecular and morphological aspects of endometrial receptivity disorders at chronic endometritis. *Arkh Patol*. 2017;74(3):15-7.
8. Кириллова Н.В., Спасенкова О.М., Платонова А.Г. Исследование прооксидантной активности и некоторых показателей гипофизарно-гонадной системы у больных, страдающих хроническим эндометритом. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020;1:66-9 [Kirillova NV, Spasenkova OM, Platonova AG. Study of prooxidant activity and some indicators of the pituitary-gonadal system in patients suffering from chronic endometritis. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii*. 2020;1:66-9 (in Russian)].
9. Dikalov SI. Role of mitochondrial oxidative stress in hypertension American journal of physiology. *Heart Circ Physiol*. 2013;305(10):H1417-27.
10. Rupel K, Zupin L, Colliva A, et al. Photobiomodulation at Multiple Wavelengths Differentially Modulates Oxidative Stress In Vitro and In Vivo. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:6510159. DOI:10.1155/2018/6510159
11. Сазонова Т.Г., Архипенко Ю.В. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2007;3:2-18 [Sazonova TG, Arkhipenko YuV. Znachenie balansa prooksidantov i antioksidantov – ravnoznachnykh uchastnikov metabolizma. *Patologicheskaja Fiziologija i Eksperimental'naja Terapija*. 2007;3:2-18 (in Russian)].
12. Лызикова Ю.А., Зиновкин Д.А., Воропаев Е.В. Значение определения GPER1, HO-1, HO-2 в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(3):168-74 [Lyzikova YuA, Zinovkin DA, Voropaev EV. Importance of GPER1, HO-1, HO-2 expression in the endometrium in patients with chronic endometritis. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):168-74 (in Russian)]. DOI:10.51523/2708-6011.2021-18-3-21
13. Szade A, Szade K, Mahdi M, Jozkowicz A. The role of heme oxygenase-1 in hematopoietic system and its microenvironment. *Cell Mol Life Sci*. 2020;78(10):4639-51.
14. Галкина Д.Е., Макаренко Т.А. Современные представления об этиологии патогенетических механизмов хронического эндометрита. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(1):115-26 [Galkina DE, Makarenko TA. Current concepts on etiology of the pathogenetic mechanisms related to chronic endometritis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(1):115-26 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.362
15. Сорокин Ю.А., Гизингер О.А., Радзинский В.Е. Клинико-иммунологическое обоснование ультразвуковой кавитации в комплексе
- ном лечении бесплодия при хроническом эндометрите. *Гинекология*. 2022;24(5):355-61 [Sorokin YuA, Gizinger OA, Radzinsky VE. A clinical and immunological rationale for ultrasonic cavitation use in the complex treatment of infertility in chronic endometritis. *Gynecology*. 2022;24(5):355-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.5.201866
16. Kuwabara Y, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza CN, et al. Role of matrix metalloproteinase-2 in eosinophil-mediated airway remodeling. *Front Immunol*. 2018;9:2163. DOI:10.3389/fimmu.2018.02163
17. Рогова Л.Н., Тихаева К.Ю., Григорьева Н.В., Ермилов В.В. Влияние магнийсодержащей композиции на интенсивность перекисидации, магниевый баланс и показатели воспалительной клеточной инфильтрации у крыс с экспериментальным хроническим воспалением эндометрия. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015;2(54):127-30 [Rogova LN, Tikhayeva KY, Grigorieva NV, Ermilov VV. The effects of magnesium preparations on the intensity of peroxidation, magnesium balance and indicators of inflammatory cell infiltration in rats with experimental chronic inflammation of the endometrium. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2015;2(54):127-30 (in Russian)].
18. Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*. 1999;274(31):21491-4. DOI:10.1074/jbc.274.31.21491
19. Соболева Г.М., Шурушалина А.В., Сухих Г.Т. Активность матриксных металлопротеиназ -2 и -9 в сыворотке крови. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины: ежемесячный международный научный теоретический журнал РАМН*. 2006;141(2):210-3 [Soboleva GM, Shurshalina AV, Sukhikh GT. Aktivnost' matriksnykh metalloproteinaz -2 i -9 v syvorotke krovi. *Biulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny: Izhemesyachnyi Mezhdunarodnyi Nauchno-Teoreticheskii Zhurnal RAMN*. 2006;141(2):210-3 (in Russian)].
20. Третьякова Я.Н., Лихачева В.В., Зорина В.Н., и др. Анализ белкового состава внутриматочных смывов в прогнозе эффективности программ ЭКО при хроническом эндометрите. *Проблемы репродукции*. 2017;23(4):74-80 [Tretyakova YaN, Likhacheva VV, Zorina VN, et al. The content of proteins in intrauterine lavage for prognosis of efficiency of the IVF program in chronic endometritis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(4):74-80 (in Russian)].
21. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA-fragmentation. *J Cell Biol*. 1992;119(3):493-501.
22. Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., и др. Особенности содержания матриксных металлопротеиназ 2, 3, 9 и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ 1, 2, 3, 4 во внутриглазной жидкости пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(4):86-92 [Chernykh VV, Konenkov VI, Ermakova OV, et al. Features of the level of matrix metalloproteinase-2, -3, -9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1, -2, -3, -4 in the aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(4):86-92 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2021-4-86-92
23. Nissinen L, Kähäri V.M. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(8):2571-80. DOI:10.1016/j.bbagen.2014.03.007

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024

Изучение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у беременных с бронхиальной астмой в качестве мониторинга контроля заболевания и предикции астма-ассоциированных акушерских осложнений

А.А. Пащенко^{✉1,2}, Ю.Э. Доброхотова¹, Д.С. Фомина^{2,3}

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

Аннотация

Цель. Определить клиническую значимость уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex) для оптимизации контроля бронхиальной астмы (БА) у беременных с целью снижения астма-ассоциированных акушерских осложнений.

Материалы и методы. Проведено когортное сравнительное исследование с участием 80 беременных в III триместре беременности на фоне БА с разными степенью тяжести течения и уровнем контроля с оценкой частоты астма-ассоциированных акушерских осложнений. Основная группа – 40 пациенток с проспективным определением уровня контроля БА и активности воспаления на фоне терапии ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС) + β_2 -агонистом длительного действия с помощью исследования показателей уровня NOex. Группа сравнения включала 40 пациенток, находящихся на терапии ИГКС+ β_2 -агонист длительного действия либо монотерапия ИГКС со стандартными методами амбулаторного наблюдения беременности на фоне БА (без определения уровня NOex). Инструментальное обследование представлено определением суррогатного неинвазивного маркера воспаления – NOex, который определялся с помощью портативного прибора для определения NOex (NIOX MONO; Aerocrine AB, Швеция).

Результаты. Исследование NOex продемонстрировало наличие плохо контролируемого воспаления слизистой дыхательных путей у 22,5% пациенток в начале III триместра, средние показатели NOex составили $18,75 \pm 2,86$ ppb. Определена сильная корреляционная связь между значениями уровня NOex и показателями систолического артериального давления в III триместре у пациенток из основной группы ($R_s=0,84$; $R_{s, 0,05}=0,31$). Снижение средних показателей NOex ($14,87 \pm 1,65$ ppb) у беременных произошло в результате изменения объема фармакотерапии ИГКС и проведения мероприятий по вопросам контроля строгой приверженности пациенток противоастматической терапии. Достижение полного контроля БА в результате скринингового определения показателей NOex и подбора оптимальной противоастматической терапии сопровождалось снижением в 2 раза частоты астма-ассоциированных гипертензивных нарушений и оперативных родоразрешений у беременных из основной группы.

Заключение. Современные подходы к наблюдению и терапии беременных с БА должны базироваться на исследовании субклинического воспаления слизистой дыхательных путей. Скрининговый метод определения уровня биомаркера воспаления слизистой эпителия бронхиального дерева – NOex позволяет определить уровень контроля БА, отвечает требованиям максимальной безопасности и малоинвазивности для использования у беременных.

Ключевые слова: бронхиальная астма, беременность, оксид азота, акушерские осложнения

Для цитирования: Пащенко А.А., Доброхотова Ю.Э., Фомина Д.С. Изучение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у беременных с бронхиальной астмой в качестве мониторинга контроля заболевания и предикции астма-ассоциированных акушерских осложнений. Гинекология. 2024;26(2):171–175.

DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202689

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Высокие показатели распространенности бронхиальной астмы (БА) среди женщин активного репродуктивного возраста становятся все более актуальной междисциплинарной проблемой в медицинской практике врачей – акушеров-гинекологов и профильных специалистов, подчеркивая медико-социальную значимость проблемы. По данным мировой литературы, БА является наиболее распространенным хро-

ническим заболеванием дыхательной системы во время беременности [1]. Каждая 5-я беременность реализуется на фоне атопии, лидирующие позиции занимают аллергические заболевания с респираторными симптомами, а именно БА и аллергический ринит [2, 3]. V. Murphy в своих работах отмечает ухудшение течения БА во время гестации у 45% пациентов [4]. По данным проспективных исследований J. Namazy и соавт., ухудшение течения астмы на фоне беременности

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Пащенко Александр Александрович – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач – акушер-гинеколог родового отделения ГБУЗ «ГКБ №52». E-mail: al.pashenko2018@yandex.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», засл. врач РФ. E-mail: Pr.Dobrohotova@mail.ru

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц., Московский городской научно-практический центр аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: daria_fomina@mail.ru; SPIN code: 3023-4538

[✉]Alexander A. Pashchenko – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University, obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital №52. E-mail: al.pashenko2018@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0202-2740

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

Daria S. Fomina – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., City Clinical Hospital №52, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: daria_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

To study the level of nitric oxide in exhaled air in pregnant women with bronchial asthma as a monitoring of disease control and prediction of asthma-associated obstetric complications: Observational comparative study

Alexander A. Pashchenko^{✉1,2}, Yulia E. Dobrokhotova¹, Daria S. Fomina^{2,3}

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

²City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

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

Abstract

Aim. To determine the clinical significance of the level of nitric oxide in exhaled air (NOex) for optimizing the control of bronchial asthma (BA) in pregnant women in order to reduce asthma-associated obstetric complications.

Materials and methods. A cohort comparative study was conducted with the participation of 80 pregnant women in the third trimester of pregnancy against the background of asthma with varying degrees of severity and level of control, with an assessment of the frequency of asthma-associated obstetric complications. The main group consisted of 40 patients with a prospective determination of the level of BA control and inflammatory activity against the background of inhaled glucocorticosteroid + long-acting β_2 -agonist using a study of nitric oxide levels in exhaled air. The comparison group included 40 patients undergoing therapy with inhaled glucocorticosteroids + long-acting β_2 -agonist or monotherapy with inhaled glucocorticosteroids with standard methods of outpatient monitoring of pregnancy against the background of asthma (without determining the level of NOex). The instrumental examination was presented by the determination of a surrogate noninvasive marker of inflammation – nitric oxide in exhaled air was determined using a portable NOex detection device (NIOX MONO; Aerocrine AB, Sweden).

Results. The study of nitric oxide in exhaled air demonstrated the presence of poorly controlled inflammation of the mucous membrane of the respiratory tract in 22.5% of patients at the beginning of the third trimester, the average NOex values were – 18.75 ± 2.86 ppb. A strong correlation was determined between the values of nitric oxide levels in exhaled air and systolic blood pressure in the third trimester in patients from the main group ($R_s=0.84$; $R_{s, 0.05}=0.31$). Decrease in NOex averages (14.87 ± 1.65 ppb) in pregnant women, it occurred as a result of changes in the volume of pharmacotherapy with inhaled glucocorticosteroids and measures to control the strict adherence of patients to anti-asthmatic therapy. Achieving complete control of asthma as a result of screening determination of nitric oxide in exhaled air and selection of optimal anti-asthmatic therapy was accompanied by a 2-fold decrease in the frequency of asthma-associated hypertensive disorders and surgical deliveries in pregnant women from the main group.

Conclusion. Modern approaches to the monitoring and therapy of pregnant women with asthma should be based on the study of subclinical inflammation of the mucous membrane of the respiratory tract. The screening method for determining the level of a biomarker of inflammation of the bronchial tree epithelial mucosa – nitric oxide in exhaled air allows to determine the level of BA control, meets the requirements of maximum safety and minimally invasive for use in pregnant women.

Keywords: bronchial asthma, pregnancy, nitric oxide, obstetric complications

For citation: Pashchenko AA, Dobrokhotova YuE, Fomina DS. To study the level of nitric oxide in exhaled air in pregnant women with bronchial asthma as a monitoring of disease control and prediction of asthma-associated obstetric complications: Observational comparative study. *Gynecology*. 2024;26(2):171–175. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202689

выявлено в 30% случаев [1]. По результатам международных многоцентровых исследований и данным метаанализов, неконтролируемое течение БА достоверно связано с риском возникновения перинатальных осложнений (рождение маловесных детей, плацентарная недостаточность, асфиксия новорожденных, перинатальная смертность) и гипертензивных нарушений во время беременности [5–7].

Современный арсенал терапевтических подходов, профиль безопасности основных лекарственных препаратов делают возможным достижение хорошего уровня клинко-функционального контроля БА во время беременности при условии правильного подбора объема терапии и ее продолжительности. Однако клинко-функциональная оценка зачастую не предполагает оценку воспаления, на подавление которого направлена патогенетическая противоастматическая терапия. Наличие противопоказаний для проведения бронхоконстрикторных тестов во время беременности ограничивает возможность оценки уровня гиперреактивности бронхов как дополнительного индикатора активности воспаления.

Многие исследователи отмечают наличие возрастающих концентраций биомаркеров воспаления, индуцируемых Th-2-иммунным ответом, до возникновения клинических симптомов обострения БА. Активация Th-2-воспалительного каскада ассоциирована с высвобождением высоких концентраций интерлейкина-13 клетками CD4, который специфически индуцирует мРНК-синтазу оксида азота в эпителиальных клетках бронхиального дерева, что подтверждается результатами исследований *in vivo* у лабораторных животных [8, 9]. В этой связи целесообразно про-

ведение скрининговой оценки активности воспаления у беременных с БА безопасным и малоинвазивным методом инструментальной диагностики, таким как определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex), использование которого в клинической практике будет направлено на достижение контроля заболевания и благоприятный исход беременности для матери и ребенка.

Цель исследования – определить клиническую значимость уровня NOex для оптимизации контроля БА у беременных с целью снижения астма-ассоциированных акушерских осложнений.

Материалы и методы

В исследование включены 80 пациенток в III триместре беременности на фоне БА с разными степенью тяжести течения и уровнем контроля.

Исследование включало проспективный этап с определением уровня контроля БА и активности воспаления на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) + β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) с помощью исследования уровня NOex в основной группе пациенток, которая включала 40 беременных с БА. Показатели уровня NOex устанавливали с помощью портативного прибора для определения NOex (NIOX MONO; Aerocrine AB, Швеция). Измерения проводились в утренние часы. Для каждого измерения использовали специальные одноразовые бактериально-вирусные фильтры-загубники. Пациента просили взять прибор в руки, затем сделать полный спокойный выдох и плотно обхватить загубник фильтра губами, сделать

Рис. 1. Распределение беременных по уровню NOex, оцененному во время визита включения в исследование.

Fig. 1. Distribution of pregnant women according to NOex levels assessed at the study inclusion visit.

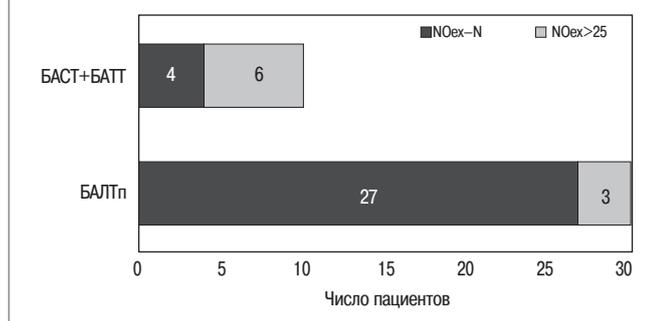
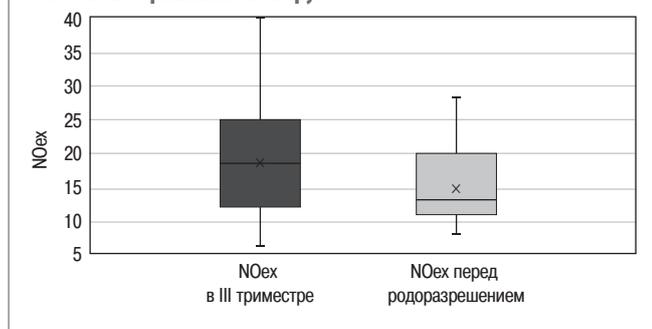


Рис. 2. Показатели уровня NOex у беременных в основной группе в начале III триместра и перед родоразрешением после коррекции фармакотерапии.

Fig. 2. NOex levels in pregnant women in the main group at the beginning of the third trimester and before delivery after correction of pharmacotherapy.



спокойный глубокий вдох через прибор, после чего спокойно и достаточно медленно выдохнуть в прибор. Прибор разрешен для измерения уровня оксида азота Российским респираторным обществом. Функционирование прибора основано на работе электрохимического сенсора, который не требует специальной механической калибровки.

Все беременные из основной группы проходили обследование и лечение в Московском городском научно-практическом центре аллергологии и иммунологии и родоразрешены в родильном доме ГБУЗ «ГКБ №52».

Ретроспективно изучены обменные медицинские карты и истории родов 40 пациенток с БА, которые включены в группу сравнения. Группа сравнения включала пациенток, находившихся на терапии ИГКС+ДДБА либо монотерапии ИГКС со стандартными методами амбулаторного наблюдения беременности на фоне БА (без определения уровня NOex).

По тяжести течения заболевания в III триместре беременности выделены следующие когорты пациенток:

- 30 пациенток с легким персистирующим течением (БАЛТп) в основной группе и группе сравнения;
- 10 пациенток со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания (БАСТ+БАТТ) в основной группе и группе сравнения.

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica 7.0 (Statsoft, США). Параметры распределения выборки оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическую обработку качественных признаков выполняли с применением

критерия χ^2 . Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент Спирмена. Критерием статистической достоверности получаемых результатов считали общепринятую в медицине величину $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Первым этапом исследования стало определение уровня NOex в начале III триместра беременности и перед родоразрешением в основной группе беременных с целью оценки уровня контроля БА и подбора оптимальной дозы ИГКС. На визите включения в начале III триместра средние показатели уровня NOex составили $18,75 \pm 2,86$ ppb. Уровень $NOex \geq 25$ ppb верифицирован у 9 (22,5%) беременных. При анализе возможных причин клинически значимого высокого уровня NOex отмечено, что у 5 (12,5%) пациенток визит включения проводился в сезон палинации растений, к пыльце которых выявлена сенсibilизация; у 4 (13,3%) пациенток выявлены низкая приверженность лечению и нарушение техники ингаляции (рис. 1).

На основании показателей неинвазивной оценки воспаления слизистой дыхательных путей (уровень NOex) пациенткам проведена коррекция фармакотерапии с назначением оптимального дозирования комбинации ИГКС+ДДБА в качестве базисной терапии, т.е. переходом на более высокую ступень GINA 2023 г. После проведения «Астма-школы» с консультацией беременных по соблюдению правильной техники ингаляции, оценки приверженности лечению, консультации по соблюдению гипоаллергенного быта пациенткам назначена явка на прием врача-аллерголога через 14 дней. Полный контроль заболевания на фоне модифицированной терапии БА диагностирован у всех беременных в основной группе в конце III триместра. Средние показатели уровня NOex составили $14,87 \pm 1,65$ ppb, клинически значимого повышения уровня $NOex \geq 25$ ppb не зарегистрировано ни у одной пациентки (рис. 2).

Вторым этапом исследования стала оценка частоты встречаемости астма-ассоциированных акушерских осложнений. Гипертензивные нарушения наблюдались у 8 (20,0%) беременных в основной группе и у 18 (45,0%) беременных из группы сравнения. Тяжелая форма преэклампсии верифицирована только у беременной из группы сравнения.

По результатам исследования гипертензивные расстройства во время беременности достоверно чаще встречались в группе сравнения у пациенток без оценки мониторинга воспаления по результатам изучения уровня NOex ($p=0,033$) и коррекции фармакотерапии с назначением оптимальной дозировки ИГКС (табл. 1).

Недостаточный уровень контроля БА у беременных из основной группы определен по клинически значимому показателю уровня $NOex \geq 25$ ppb у 9 (22,5%) пациенток, из них 8 (20,0%) пациенткам диагностировали впервые выявленные гипертензивные нарушения во время беременности. В исследовании продемонстрировано наличие сильной корреляционной связи между показателями уровня NOex у пациенток из основной группы и показателями артериального давления (АД) в начале III триместра беременности с помощью непараметрического корреляционного анализа ($R_s=0,84$; $R_{s, 0,05}=0,31$); рис. 3.

При анализе частоты оперативных родоразрешений путем операции кесарева сечения (КС) получены достоверные различия в исследуемых группах ($p=0,05$). Роды путем операции КС проведены у 9 (22,5%) пациенток в основной группе, у 17 (42,5%) – в группе сравнения (см. табл. 1; рис. 4). Среди показаний к экстремному родоразрешению превалировал диагноз «дистресс плода» у 3 (7,5%) пациенток в ос-

Таблица 1. Акушерские осложнения у беременных с БА в III триместре

Table 1. Obstetric complications in pregnant women with bronchial asthma in the third trimester

Степень тяжести БА	п	Гестационная артериальная гипертензия, абс. (%) (I)	Умеренная преэклампсия, абс. (%) (II)	Тяжелая преэклампсия, абс. (%) (III)	Оперативные роды (КС), абс. (%)
БАЛТп (основная группа)	1	30	5 (16,6)	0 (0)	4 (13,3)
БАСТ+БАТТ (основная группа)	2	10	2 (30,0)	1 (10,0)	5 (50,0)
Все пациентки (основная группа)	3	40	7 (17,5)	1 (10,0)	9 (22,5)
БАЛТп (контрольная группа)	4	30	10 (33,3)	2 (6,6)	10 (33,3)
БАСТ+БАТТ (контрольная группа)	5	10	3 (30,0)	2 (20,0)	7 (70,0)
Все пациентки (контрольная группа)	6	40	13 (32,5)	4 (10,0)	17 (42,5)
Достоверность различий χ^2, p		$3(I+II) - 6(I+II+III) \chi^2=4,52; p=0,033$			$3-6 \chi^2=3,65; p=0,05$

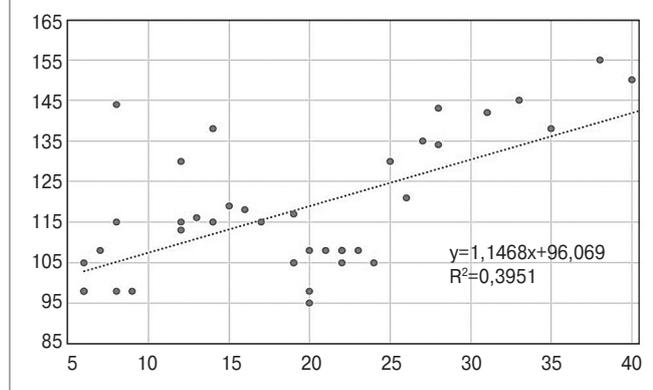
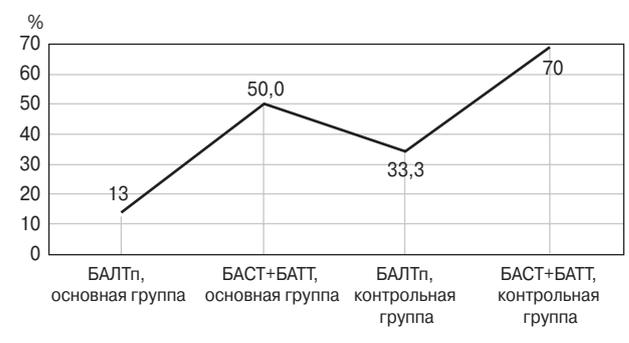
Рис. 3. Корреляция между оценкой уровня NOex и повышением АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. у беременных в основной группе.Fig. 3. Correlation between NOex level assessment and elevation of AD $\geq 140/90$ mmHg in pregnant women in the main group.

Рис. 4. Частота родов путем операции КС у пациенток в исследуемых группах.

Fig. 4. Frequency of births by cesarean section in patients in the study groups.



новой группе и 9 (22,5%) пациенток в группе сравнения. Среди показаний к оперативному родоразрешению в группе контроля также наблюдались: нарушение сократительной деятельности матки – у 5 (12,5%) беременных, рубец на матке после предыдущей операции КС – у 2 (5%) беременных, отсутствие эффекта от родовозбуждения окситоцином – у 1 (2,5%) беременной. Обращает на себя внимание, что у беременных в группе сравнения с недостаточной оценкой уровня контроля БА большинство оперативных родов проведено в экстренном порядке по показаниям острый дистресс плода (22,5%) и нарушении сократительной деятельности матки (12,5%); см. рис. 4.

Обсуждение

Нами поставлена задача поиска маркера, вовлеченного в воспалительный процесс при БА, исследование которого во время беременности будет отвечать максимальной безопасности и неинвазивности для динамического наблюдения уровня контроля заболевания и своевременного подбора оптимальной дозы ИГКС для базисной терапии беременных с БА. Исследование NOex продемонстрировало увеличение показателя у 22,5% пациенток в начале III триместра из основной группы, т.е. у беременных выявлено наличие плохо контролируемого воспаления слизистой дыхательных путей, средние показатели NOex составили $18,75 \pm 2,86$ ppb. Определена сильная корреляционная связь между значениями уровня NOex и показателями систоли-

ческого АД в III триместре у пациенток из основной группы ($R_s=0,84$; $R_{s,0.05}=0,31$). Снижение средних показателей NOex ($14,87 \pm 1,65$ ppb) у беременных из основной группы произошло в результате изменения объема фармакотерапии ИГКС и после проведения мероприятий по вопросам контроля соблюдения правильной техники и строгой приверженности беременных ингаляционной противовоспалительной терапии, что подтверждается также данными отечественных и зарубежных исследований [10–13].

При анализе частоты встречаемости впервые выявленных во время беременности гипертензивных нарушений и частоты оперативных родов получены статистически достоверные различия между исследуемыми группами беременных ($p=0,033$; $p=0,05$). В группе сравнения гипертензивные расстройства встречались у 18 (45,0%) беременных, а наибольшее число оперативных родоразрешений проведено в экстренном порядке, среди показаний к операции доминировал острый дистресс плода (22,5%). Таким образом, в проведенном нами исследовании доказано, что отсутствие мониторинга воспаления слизистой дыхательных путей во время беременности сопряжено с высоким риском потери контроля над симптомами БА и развитием астма-ассоциированной артериальной гипертензии, а также увеличением частоты экстренных оперативных родов вследствие острой гипоксии плода.

Скрининговый метод исследования биомаркера субклинического воспаления (уровень NOex) позволил превентивно подобрать оптимальную дозировку ИГКС, что привело к достижению полного контроля БА и снижению

астма-ассоциированных гестационных осложнений в 2 раза у пациенток, включенных в основную группу исследования. Скрининговый метод исследования биомаркера может также определяться в качестве дополнительного индикатора приверженности назначенной терапии глюкокортикостероидными препаратами [14].

Заключение

Современные подходы к наблюдению и терапии беременных с БА должны базироваться на исследовании субклинического воспаления слизистой дыхательных путей. Скрининговый метод определения уровня биомаркера воспаления слизистой эпителия бронхального дерева – NOex позволяет установить уровень контроля БА, отвечает требованиям максимальной безопасности и малоинвазивности для использования у беременных. Показатели уровня оксида азота могут использоваться в клинической практике для модификации терапии ИГКС с целью достижения полного контроля БА и снижения частоты астма-ассоциированных акушерских осложнений.

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

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

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

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

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

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

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

- Namazy JA, Schatz M. Chronic Management of Asthma During Pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023;43(1):65-85. DOI:10.1016/j.iac.2022.09.001
- Fazel N, Kundi M, Jensen-Jarolim E, et al. Quality of life and asthma control in pregnant women with asthma. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):415. DOI:10.1186/s12890-021-01797-9
- Пашченко А.А., Доброхотова Ю.Э., Фомина Д.С., Пашченко М.Г. Непредсказуемый сценарий течения аллергических заболеваний респираторной системы у беременных. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(2):122-8 [Pashchenko AA, Dobrokhotova YuE, Fomina DS, Pashchenko MG. Uncontrolled course of respiratory allergic diseases in pregnant women. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(2):122-8 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2022-5-2-122-128
- Murphy VE. Asthma in pregnancy – Management, maternal comorbidities, and long-term health. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;85(Pt A):45-56. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2022.06.005
- Kemppainen M, Lahesmaa-Korpinen AM, Kauppi P, et al. Maternal asthma is associated with increased risk of perinatal mortality. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197593. DOI:10.1371/journal.pone.0197593
- Wang M, He W, Li M, et al. Maternal asthma and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Hypertens Pregnancy.* 2020;39(1):12-24. DOI:10.1080/10641955.2019.1693591
- Lao TT, Annie Hui SY. The obstetric aspects of maternal asthma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;85(Pt A):57-69. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2022.08.005
- Escamilla-Gil JM, Fernandez-Nieto M, Acevedo N. Understanding the Cellular Sources of the Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Its Role as a Biomarker of Type 2 Inflammation in Asthma. *Biomed Res Int.* 2022;2022:5753524. DOI:10.1155/2022/5753524
- Matsunaga K, Kuwahira I, Hanaoka M, et al. An official JRS statement: The principles of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement and interpretation of the results in clinical practice. *Respir Investig.* 2021;59(1):34-52. DOI:10.1016/j.resinv.2020.05.006
- Chambers CD, Krishnan JA, Alba L, et al. The safety of asthma medications during pregnancy and lactation: Clinical management and research priorities. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(6):2009-20. DOI:10.1016/j.jaci.2021.02.037
- Boulet LP, Reddel HK, Bateman E, et al. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J.* 2019;54(2):1900598. DOI:10.1183/13993003.00598-2019
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Available at: www.ginasthma.org. Accessed: 15.01.2024.
- Доброхотова Ю.Э., Фомина Д.С., Пашченко А.А., и др. Беременность на фоне бронхиальной астмы. Наиболее актуальные вопросы (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2021;27(3):78-85 [Dobrokhotova YuE, Fomina DS, Pashchenko AA, et al. Asthma among pregnant. The most actual problems of management asthma during pregnancy (a systematic review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2021;27(3):78-85 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20212703178
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., и др. Пути улучшения диагностики и лечения больных бронхиальной астмой врачами первичного звена. *Пульмонология.* 2019;29(4):457-67 [Avdeev SN, Aisanov SR, Belevskiy AS, et al. A strategy for improvement in diagnosis and treatment of bronchial asthma in primary care. *Pulmonologiya.* 2019;29(4):457-67 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.11.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024

Комплексная противорецидивная терапия различных вариантов течения склеротического лишена вульвы

Е.В. Колесникова^{✉1}, А.В. Жаров^{1,2}, Н.В. Мингалева¹, М.А. Пенжоян¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Аннотация

Цель. Разработать и оценить эффективность комплексной терапии склеротического лишена вульвы (СЛВ), учитывающей клинико-иммунологический вариант (КИВ) заболевания.

Материалы и методы. В рандомизированном проспективном исследовании приняли участие 292 пациентки 20–70 лет с различными КИВ течения СЛВ: атрофическим (n=101), склерозирующим (n=154), склероатрофическим (n=37), а также 35 женщин с СЛВ из группы сравнения той же возрастной категории. На основе клинико-иммунологических и морфологических особенностей течения СЛВ разработана комплексная противорецидивная терапия, эффективность которой оценивали через год наблюдения в сравнении со стандартной терапией (СТ) пациенток (из группы сравнения) в виде анализа количества рецидивов заболевания и результатов опроса о качестве жизни (КЖ) женщин с заболеваниями вульвы (Vulvar Quality of Life Index Questionnaire – VQLI).

Результаты. У больных со склерозирующим вариантом СЛВ обосновано применение топических глюкокортикоидов короткими курсами в периоды обострения заболевания, у пациенток со склероатрофическим вариантом – топических ингибиторов кальциневрина, при атрофическом варианте – белково-пептидного комплекса из лейкоцитов крови свиней, содержащего интерлейкин-1, 6, фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста, фактор, угнетающий миграцию макрофагов (в виде вагинальных суппозиторий и крема-бальзама с ланолином). Пациенткам с любым вариантом СЛВ назначено выполнять бытовые и гигиенические рекомендации, ежедневно применять эмоленги, профилактические дозы витаминов А и Е, а также витамин D для коррекции его дефицита или недостаточности, проводить по показаниям локальную ферментотерапию, направленную на профилактику или борьбу с рубцовыми изменениями. Локальные эстрогены назначали только женщинам с гениоуринарным менопаузальным синдромом в период пери- и постменопаузы. Разработанная комплексная противорецидивная терапия СЛВ показала большую клиническую эффективность относительно СТ в виде уменьшения эпизодов обострения заболевания в 3,7 раза, а также достоверного ($p=0,001$) снижения в 1,3 раза негативного влияния СЛВ на КЖ пациенток основной клинической группы (15,4 балла по оценке VQLI – слабое влияние на КЖ) в сравнении с СТ, где средний балл составил 27,6, что соответствовало сильному негативному влиянию заболевания на КЖ.

Заключение. Полученные результаты исследования подтверждают рациональность выделения КИВ СЛВ и необходимость учета их особенностей при выборе эффективной терапии заболевания. Правильно подобранная комплексная, поддерживающая терапия СЛВ позволяет значительно повысить КЖ пациенток, свести к минимуму количество рецидивов, предотвратить развитие осложнений заболевания, в том числе, вероятно, и риск злокачественной трансформации.

Ключевые слова: патология вульвы, склеротический лишай, иммунопатогенез, глюкокортикоиды, цитокилотерапия, ингибиторы кальциневрина, качество жизни
Для цитирования: Колесникова Е.В., Жаров А.В., Мингалева Н.В., Пенжоян М.А. Комплексная противорецидивная терапия различных вариантов течения склеротического лишена вульвы. Гинекология. 2024;26(2):176–184. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202663

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

В настоящее время склеротический лишай (СЛ) рассматривают как хронический воспалительный дерматоз, который обычно поражает аногенитальную область у женщин, мужчин и детей [1, 2]. Однако наиболее часто заболевание возникает у женщин, причем в любом возрасте (от детского до постменопаузального периода), а до 40% из них отмечают появление симптомов СЛ вульвы (СЛВ) в репродуктивном возрасте [3–5]. При этом прогрессирующая атрофия, фиброзирование и склерозирование тканей вульвы со временем приводят к ее рубцеванию и сексуальной дисфункции, значительно снижая качество жизни (КЖ)

женщин [3]. Кроме того, имеется определенный риск неопластической злокачественной трансформации СЛВ, составляющий, по данным разных авторов, 3,5–7% [6, 7].

К сожалению, по-прежнему контрверсионными остаются взгляды на патогенез, диагностику и лечение СЛВ [3]. Большинство исследователей рассматривают СЛ как многофакторное, иммуноопосредованное заболевание с генетическими и аутоиммунными механизмами в его основе [2, 8]. При этом иммунопатогенез заболевания включает в себя в первую очередь активацию аутоиммунного воспаления и окислительного стресса с образованием атрофических

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Колесникова Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: jokagyno@rambler.ru

Жаров Александр Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ, ГБУЗ ККБ №2. E-mail: zharov.1966@yandex.ru

Мингалева Наталья Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: mingalevan008@yandex.ru

Пенжоян Милена Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства, гинекологии и перинатологии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: m.penzhoyan@yandex.ru

[✉]Ekaterina V. Kolesnikova – Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. E-mail: jokagyno@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6537-2572

Alexandr V. Zharov – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Regional Clinic Hospital №2. E-mail: zharov.1966@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5460-5959

Natalia V. Mingaleva – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. E-mail: mingalevan008@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5440-3145

Milena A. Penzhoyan – Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. E-mail: m.penzhoyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0371-5629

Complex anti-relapse therapy of various variants of the course of the vulvar lichen sclerosis: A randomized prospective study

Ekaterina V. Kolesnikova^{✉1}, Alexandr V. Zharov^{1,2}, Natalia V. Mingaleva¹, Milena A. Penzhoyan¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

²Regional Clinical Hospital №2, Krasnodar, Russia

Abstract

Aim. To develop and evaluate the effectiveness of complex therapy of vulvar lichen sclerosis (VLS), considering the clinical and immunological variant (CIV) of the disease. **Materials and methods.** A randomized prospective study included 292 patients 20-70 years old with different CIVs of the VLS course: atrophic (n=101), sclerosing (n=154), scleroatrophic (n=37), as well as 35 females with VLS in the comparison group of the same age category. Based on the clinical, immunological, and morphological features of the VLS course, a complex anti-relapse therapy was developed, the effectiveness of which was evaluated after a year of follow-up in comparison with the standard of care (SoC) of patients (from the comparison group) based on the number of disease relapses and the results of the Vulvar Quality of Life Index Questionnaire (VQLI) survey of women with vulvar diseases.

Results. In patients with the sclerosing variant of VLS, short courses of topical glucocorticoids during exacerbations are justified; in patients with the scleroatrophic variant – topical calcineurin inhibitors, in the atrophic variant – a protein-peptide complex from porcine blood leukocytes (vaginal suppositories and cream-balsam with lanolin) containing interleukin-1, 6, tumor necrosis factor α , transforming growth factor, macrophage migration inhibitory factor. Patients with any variant of VLS are instructed to follow household and hygienic recommendations, use emollients daily, take prophylactic doses of vitamins A, E, and D to correct its deficiency or insufficiency, as well as use local enzyme therapy, as indicated, aimed at preventing or treatment of cicatricial changes. Local estrogens were prescribed only to women with genitourinary menopausal syndrome in the peri- and postmenopausal period. The developed complex anti-relapse therapy of VLS showed greater clinical efficacy compared to SoC: 3.7-fold decrease in episodes of disease exacerbation, as well as a significant ($p=0.001$) 1.3-fold decrease in the negative effect of VLS on the QoL of patients in the main clinical group (15.4 points according to the VQLI assessment – a mild effect on QoL) compared to SoC with the average score of 27.6, which corresponded to a strong negative effect of the disease on QoL.

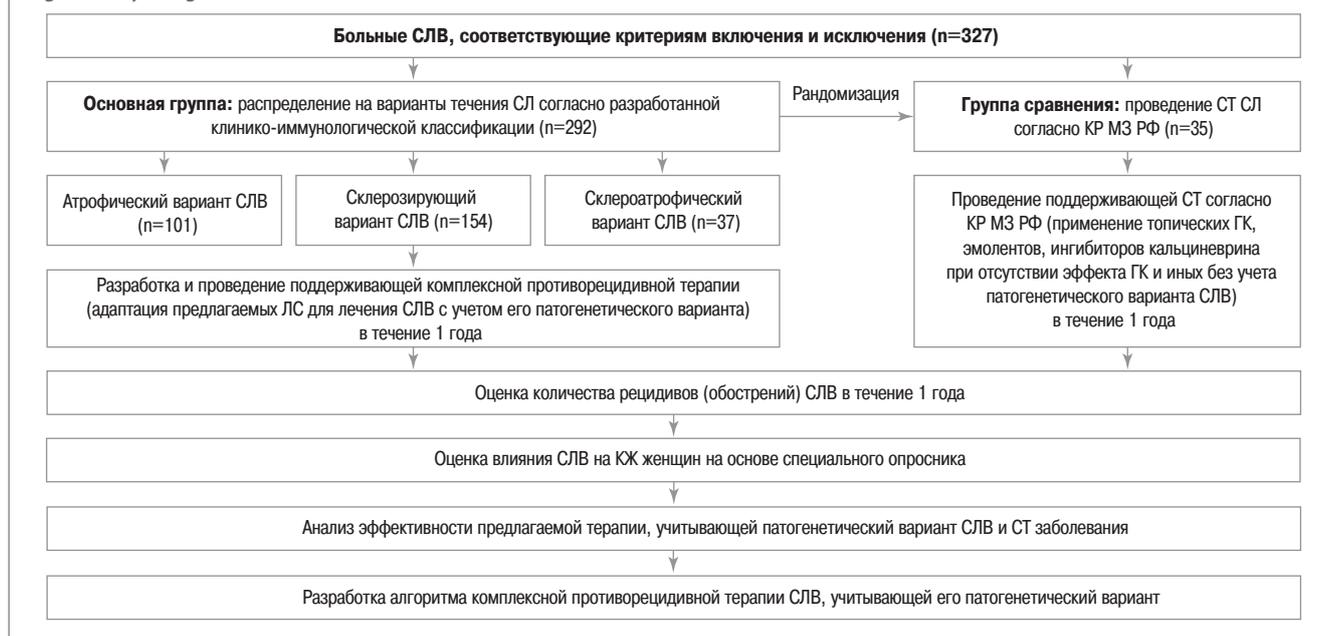
Conclusion. The results of the study support the distinction of VLS CIVs and the need to consider their features when choosing an effective therapy for the disease. Properly selected complex, supportive therapy of VLS can significantly increase the QoL of patients, minimize the number of relapses, and prevent the development of complications, including, probably, the risk of malignant transformation.

Keywords: vulvar diseases, lichen sclerosis, immunopathogenesis, glucocorticoids, cytokine therapy, calcineurin inhibitors, quality of life

For citation: Kolesnikova EV, Zharov AV, Mingaleva NV, Penzhoyan MA. Complex anti-relapse therapy of various variants of the course of the vulvar lichen sclerosis: A randomized prospective study. *Gynecology*. 2024;26(2):176–184. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202663

и/или склеротических изменений в тканях [3, 8]. В актуальных клинических рекомендациях (КР) Минздрава России (МЗ РФ) от 2020 г. «Лишай склеротический и атрофический» указывается на отсутствие общепринятой классификации СЛВ, а также стандартизации в подходах к лечению данного заболевания. Согласно рекомендациям European Guideline for the Management of Vulval Conditions 2021 г. все пациентки с СЛВ нуждаются в лечении, причем даже в случае бессимптомного течения заболевания [1]. Однако эффективные схемы лечения, позволяющие достичь полного выздоровления, отсутствуют. Предлагается множество методик, лекарственных схем и физиотерапевтических методов, направленных на купирование обострения СЛ и пролонгирование периода ремиссии. Вместе с тем данные методы не всегда оказывают должного терапевтического эффекта, нередко приводя лишь к усугублению тяжести заболевания. Таким примером может служить усугубление атрофии вульвы при использовании топических глюкокортикоидов (ГК) как препаратов терапии СЛВ 1-й линии [1, 9]. Так, в литературе встречаются весьма противоречивые данные об эффективности ГК в лечении СЛВ, свидетельствующие как о позитивных [9–11], так и о негативных результатах в виде истончения кожи, реакции рикошета, рубцевания тканей, реактивации грибковой и папилломавирусной инфекции [12–15]. *Ингибиторы кальциневрина* рассматривают в качестве препаратов терапии СЛВ 2-й линии, которые обладают меньшим эффектом в сравнении с топическими ГК и в основном показаны в случаях полного отсутствия эффекта от ГК [3, 16, 17]. Однако нередко при применении данной группы препаратов отмечается развитие или усиление зуда вульвы, а также выраженное жжение, что нередко требует отмены лечения [18].

С учетом иммунопатогенеза заболевания зарубежные авторы рассматривают возможность локального применения у больных СЛВ препаратов, содержащих цитокины и факторы роста, направленные на усиление репарации эпителия [19]. Некоторые отечественные авторы также описали опыт применения подобных средств при СЛВ, однако и здесь результаты оказались неоднозначными. Так, в своей работе Е.А. Межевитинова и соавт. (2023 г.) применяли у больных СЛВ в составе комплексной терапии крем на основе ланолина, содержащий витаминно-минеральный белково-пептидный (цитокиновый) комплекс (БПК) Суперлимф, в результате чего имело место статистически более значимое снижение степени выраженности патологического процесса при сочетании данного препарата с ГК в сравнении с монотерапией ГК [20]. Кроме того, в отечественном исследовании 2023 г. применение указанного комплексного препарата в виде одновременного использования вагинальных суппозиториях 25 ЕД и крема-бальзама с ланолином на кожу вульвы оказалось эффективным у 90% постменопаузальных больных СЛВ с жалобами на сухость вульвы, вульводинию и склонность к образованию трещин (признаки атрофии), однако применение данной схемы у больных СЛВ с преимущественными жалобами на зуд вульвы (склероз) оказалось неэффективным [21]. Столь непредсказуемые, иногда противоположные результаты лечения СЛВ связаны, возможно, с тем, что при назначении лечения не учитываются особенности клинического течения и иммунопатогенеза заболевания, т.е. всем пациенткам, независимо от варианта СЛВ, назначается одна и та же терапия. В результате у одних наблюдается улучшение состояния, в то время как у других патологические процессы на вульве лишь усугубляются. При назначении стандартной терапии (СТ) не учитываются активность аутоиммунного

Рис. 1. Дизайн исследования.**Fig. 1. Study Design.**

воспаления и особенности цитокинового профиля больных СЛВ, тогда как именно патогенетическая терапия является максимально точечной и эффективной. Последнее, наряду с неоднозначностью номенклатурной принадлежности и отсутствием в настоящее время единой классификации СЛВ, стало основанием для разработки клинико-иммунологической классификации заболевания, выделяющей 3 его патогенетических варианта: атрофический, склерозирующий и склероатрофический [22, 23]. С учетом особенностей клинического течения и различия в иммунопатогенезе выделенных вариантов СЛВ возникает потребность в разработке дифференцированного подхода к выбору терапевтических средств для лечения больных с разными вариантами течения СЛВ.

Цель исследования – разработать и оценить эффективность комплексной терапии СЛВ, учитывающей клинико-иммунологический вариант (КИВ) заболевания.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 327 больных СЛВ, соответствующих критериям включения и исключения, которых случайным образом распределили (методом простого случайного рандомизирования, или неограниченной рандомизации) на 2 параллельные группы: *основную исследуемую группу* (292 больных СЛВ, которым планировали провести терапию с учетом КИВ заболевания) и *группу сравнения* (35 больных СЛВ, которым планировали провести СТ СЛВ согласно КР МЗ РФ «Лишай атрофический и склеротический»). *Критерии включения в исследование*: возраст 20–70 лет; наличие клинически и гистологически верифицированного диагноза СЛВ; наличие информированного согласия пациенток на исследование. *Критерии исключения на момент проведения исследования*: наличие вирусных инфекций (вируса папилломы человека, вируса простого герпеса и иных); наличие инфекций, передаваемых половым путем; наличие острого воспалительного процесса (в том числе вульвита и вагинита); наличие онкологического процесса; наличие тяжелой декомпенсированной соматической патологии, в том числе аутоиммунной; беременность; нежелание пациентки участвовать в исследовании.

Больных из основной исследуемой группы распределили на группы с различными КИВ СЛВ: атрофическим (n=101), склерозирующим (n=154) и склероатрофическим (n=37).

КИВ СЛВ определяли клинически с применением шкалы оценки объективных и субъективных клинических признаков СЛВ, а также на основе результатов иммунологического исследования с оценкой содержания в плазме крови больных фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона γ (ИФН- γ), интерлейкина (ИЛ)-10, 20 и 23 [22–24]. Дизайн проводимого исследования приведен на рис. 1.

Комплексную противорецидивную терапию (КПТ) больных из основной исследуемой группы проводили в течение 1 года наблюдений. КПТ разработали на основе адаптации имеющихся лекарственных средств, применяемых при СЛВ, с учетом клинико-иммунологических особенностей течения заболевания. Применяли крем клобетазола пропионат 0,05%, мазь такролимуса моногидрата 0,1 г, БПК из лейкоцитов крови свиней, эмоленты, в частности растительное (льняное) масло в виде его аппликаций на область вульвы перед сном либо любые другие, оптимально подходящие пациентке, витамины (А, Е, D) в профилактических и лечебных дозах согласно инструкции к применению, а также по показаниям локальные формы эстриола в виде мази 1 мг/г и локальную ферментотерапию (бовгиалуронидаза азоксимер в виде суппозиторий 3000 МЕ). Пациентки из группы сравнения получали в течение 1 года СТ СЛВ без учета КИВ заболевания (топические ГК, эмоленты, ингибиторы кальциневрина при отсутствии эффекта ГК и иные) [16]. Возможность применения используемых препаратов подтверждали указанием их в КР МЗ РФ от 2020 г. «Лишай склеротический и атрофический» (топические ГК, ингибиторы кальциневрина, эмоленты, витаминотерапия, бовгиалуронидаза азоксимер) и официальной инструкции к применению (локальные препараты эстриола при наличии генитоуринарного менопаузального синдрома – ГУМС).

Оценку эффективности КПТ больных СЛВ, учитывающей его КИВ, проводили путем анализа количества рецидивов заболевания в течение 1 года относительно пациенток из группы сравнения, а также на основании результатов

Таблица 1. Адаптированный опросник КЖ пациенток с заболеваниями вульвы (VQLI)
Table 1. Adapted QoL questionnaire for patients with vulvar diseases (VQLI)

Вопрос	Варианты ответа			
	очень сильно	сильно	слабо	совсем нет
Как сильно Вас беспокоит зуд и/или боль, и/или жжение в области вульвы?	3	2	1	0
Насколько сильно Вы смущаетесь либо испытываете стеснение из-за симптомов СЛВ?	3	2	1	0
Насколько сильно состояние вульвы влияет на восприятие Вашего тела либо чувство собственного достоинства?	3	2	1	0
Насколько сильно Вы переживаете из-за проблем, связанных с СЛВ?	3	2	1	0
Насколько сильно проблема, связанная с СЛВ, влияет на выбор Вами одежды (нижнее белье, джинсы, спортивная одежда и т.п.)?	3	2	1	0
Насколько сильно проблемы, связанные с СЛВ, влияют на Ваш сон?	3	2	1	0
Насколько сильно проблема, связанная с СЛВ, мешает Вам ходить по магазинам, ухаживать за собой или своей семьей, заниматься домом и садом?	3	2	1	0
Насколько сильно проблема, связанная с СЛВ, мешает Вам посещать социальные или развлекательные мероприятия (рестораны, бары), заниматься спортом, встречаться с людьми и т.п.?	3	2	1	0
Насколько сильно проблема, связанная с СЛВ, мешает Вам сконцентрироваться на работе или учебе?	3	2	1	0
Насколько сильно проблема, связанная с СЛВ, мешает Вашим отношениям с партнером или мешает Вам вступить в романтические отношения с потенциальным партнером?	3	2	1	0
Насколько сильно проблема, связанная СЛВ, мешает вашей сексуальной жизни? (снижение либидо, снижение частоты секса, боль при сексе и/или удовольствие от секса и т.п.)?	3	2	1	0
	очень часто	часто	редко	совсем нет
Как часто Вы сталкиваетесь с беспокойством по поводу секса?	3	2	1	0
Как часто Вы беспокоитесь о долгосрочных последствиях для здоровья вульвы? (например, беспокойство по поводу возможных проблем с зачатием и вынашиванием, развития рака)	3	2	1	0
Как часто вы испытываете боль при мочеиспускании и/или непереносимость тепла, и/или выделения из влагалища?	3	2	1	0
	очень сильные	сильные	несильные	совсем нет
Насколько сильные неудобства доставляет Вам лечение СЛВ? (например, одежда загрязнялась мазями, продолжительность, стоимость, неудобство лечения)	3	2	1	0

опроса о КЖ пациенток с заболеваниями вульвы (Vulvar Quality of Life Index Questionnaire – VQLI) с применением адаптированного опросника (табл. 1) [25].

Опросник пациентки заполняли самостоятельно в письменном виде. Интерпретацию результатов опроса проводили по следующему принципу: минимальное значение индекса – 0 баллов, максимальное – 45. Результат 0–5 баллов рассматривали как минимальное влияние на КЖ пациентки, 6–13 – слабое, 14–23 – среднее, 24–37 и 38–45 – очень сильное.

Статистические методы включали использование программного обеспечения Microsoft Excel 2016 с применением статистической программы GraphPad Prism 6.0. Для сравнения групп по количественным признакам использовали непараметрический t-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В процессе исследования разработан алгоритм ведения больных СЛВ на основе адаптации существующих стандартных терапевтических методов лечения и применения других патогенетически обоснованных препаратов с учетом КИВ заболевания. При выборе терапии учитывали полученные ранее данные об особенностях клинических проявлений, цитокинового статуса и результатов гистологического исследования биоптатов вульвы пациенток с различными вариантами СЛВ, а также данные мировой и отечественной научной литературы о механизмах действия, эффективности и побочных эффектах лекарственных средств, используемых в лечении заболевания.

Так, для склерозирующего варианта СЛВ достоверно ($p < 0,01$) характерна максимальная выраженность аутоиммунного воспаления (наибольшее, относительно нормы, увеличение уровня провоспалительных ИЛ-20, 23, ФНО- α и ИФН- γ , снижение противовоспалительного ИЛ-10) наряду с отсутствием либо минимально выраженной атрофией

кожи, с наиболее выраженным фиброзом и склерозом тканей вульвы, сопровождающихся сильным зудом вульвы (в 10,8 раза реже атрофического варианта; $p = 0,001$), что обосновало при данном варианте заболевания применение локальных ГК (короткими курсами до 2 нед при возникновении обострения), в связи с их выраженным противовоспалительным и иммунодепрессивным действием, высокой эффективностью в отношении зуда вульвы и частым побочным действием в виде развития или усугубления атрофии кожи [12, 23, 24, 26–28].

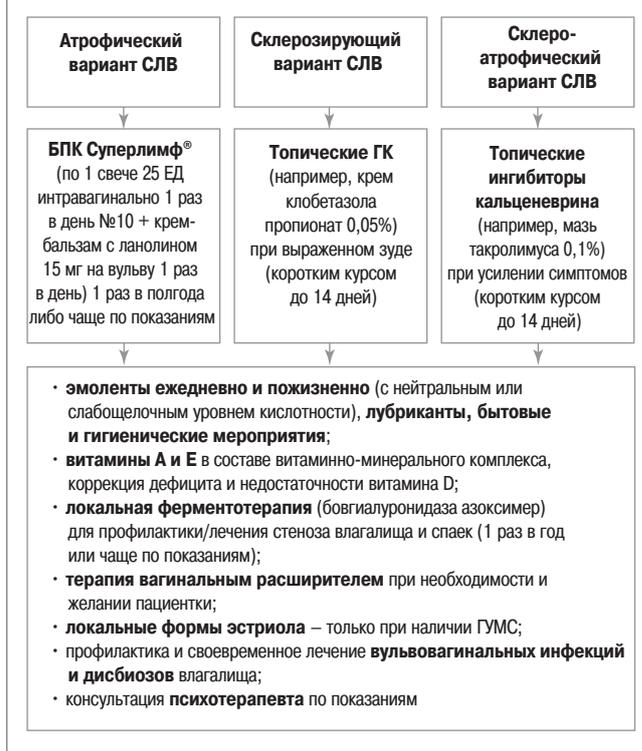
Вместе с тем для склероатрофического варианта СЛВ характерны как склероз (с ярко-выраженной депигментацией кожи – в 3,7 раза чаще склерозирующего варианта), так и атрофия кожи вульвы (окончательная стадия атрофии встречается в 1,6 раза чаще, чем при атрофическом варианте), а также меньшая выраженность аутоиммунного воспаления в сравнении со склерозирующим вариантом, в частности достоверное увеличение относительно нормы ИЛ-20, 23 и ИФН- γ в 2,3 ($p < 0,015$), 1,3 ($p < 0,018$) и 1,1 раза ($p < 0,03$) соответственно [23, 24, 26]. Данные особенности склероатрофического варианта СЛВ обосновали отдать предпочтение в терапии обострений не локальным ГК, а топическим ингибиторам кальциневрина, обладающим менее сильным, чем ГК, иммуносупрессивным эффектом, но достаточным противовоспалительным действием, а также в отличие от ГК не вызывающим атрофию кожи вульвы и способным снижать риск рубцевания тканей вульвы [29–31].

В то же время для атрофического варианта СЛВ характерна минимальная выраженность аутоиммунного воспаления и статистически значимого ($p < 0,012$) снижения уровня провоспалительных ФНО- α (в 2,8 раза) и ИФН- γ (в 2,1 раза относительно нормы), менее выраженного, в сравнении с другими вариантами, увеличения ИЛ-23 (в 1,2 раза относительно нормы), а также тенденции к снижению концентрации ИЛ-20, в отличие от повышения его уровня при других

вариантах заболевания [23]. Последнее во многом объясняет наличие выраженной атрофии тканей вульвы при данном варианте заболевания (в 1,6 раза чаще склерозирующего и в 1,5 раза чаще склероатрофического), а также отсутствие склеротических изменений тканей вульвы, яркой депигментации кожи и тяжелого зуда вульвы в 100% случаев [24, 26]. Указанные клинико-иммунологические особенности атрофического варианта течения СЛВ подразумевают не только низкую эффективность топических ГК и ингибиторов кальциневрина, но и усугубление исходно имеющейся иммуносупрессии с повышением риска вторичного инфицирования, а также еще большее усиление атрофии тканей вульвы при применении топических ГК. В качестве альтернативы при данном варианте заболевания выбран БПК из лейкоцитов крови свиней, относящийся к фармакотерапевтической группе «Стимулятор репарации тканей», в состав которого входят провоспалительные цитокины (ИЛ-1, 6 и ФНО- α), а также трансформирующий фактор роста (ТФР) и фактор, угнетающий миграцию макрофагов (МИФ)*. Согласно результатам многочисленных исследований данный БПК способен активировать фагоцитоз, индуцировать противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, снижать развитие воспалительных реакций в коже и слизистых оболочках, а также он обладает антиоксидантной активностью, стимулирует регенерацию и эпителизацию кожи, слизистых оболочек, обладает достоверно высокой активностью в отношении вирусных (вируса папилломы человека, вируса простого герпеса 1 и 2-го типа) и бактериальных инфекций, модулируя локальный цитокиновый баланс и способствуя восстановлению микробиоценоза репродуктивного тракта [32–36]. В научной литературе имеются данные о двояком эффекте ТФР и МИФ, входящих в состав препарата Суперлимф, в зависимости от исходной активности цитокинов кожи. Так, МИФ оказывает стимулирующее влияние на синтез ФНО- α , ИЛ-1 β , 6, 8 и ИФН- γ , что может положительно влиять на состояние кожи при атрофическом варианте СЛВ, но усугубить патологические процессы при склерозирующем и склероатрофическом вариантах заболевания [37]. Кроме того, МИФ необходим для поддержания врожденного иммунитета кожи и способствует ее противоопухолевой защите [38]. В то же время известно, что ТФР, являясь основным регулятором биосинтеза внеклеточного матрикса кожи (ЕСМ), способствует ускоренному заживлению и стимулирует регенерацию кожи, а его недостаток приводит к снижению синтеза неколлагена и уменьшению общего количества коллагена в дерме, что актуализирует его важность при атрофическом варианте течения СЛВ [39–41]. Вместе с тем в коже с выраженным аутоиммунным воспалением избыток ТФР- β 1 может дополнительно стимулировать активацию фибробластов, ингибировать активность коллагеназы и вызывать аномальную деградацию коллагена, что ограничивает применение препаратов, содержащих ТФР, при склерозирующем и склероатрофическом вариантах СЛВ [42]. Все сказанное согласуется с необходимостью дифференцированного подхода к терапии СЛВ, а также подтверждает рациональность применения БПК именно при атрофическом варианте СЛВ (в проведенном исследовании препарат назначали пациенткам с атрофическим вариантом СЛВ в период обострения заболевания в виде комбинации интравагинального применения суппозиториев 25 ЕД в течение 10 дней и наружного применения на область вульвы

Рис. 2. Алгоритм КПТ СЛВ с учетом его КИВ.

Fig. 2. The algorithm of complex anti-relapse therapy of the vulvar lichen sclerosis based on its clinical and immunological variant.



крема-бальзама с ланолином, содержащего БПК, 15 г 2 раза в день в течение 10–20 дней).

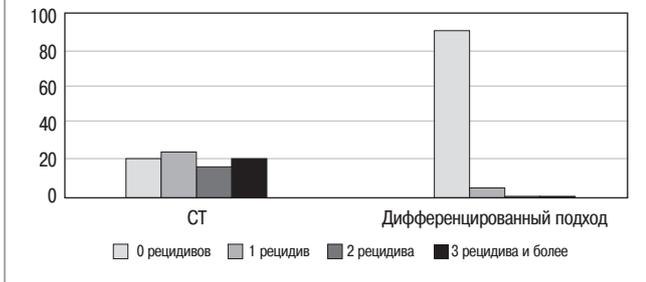
Общими для всех больных из основной группы (с любым вариантом СЛВ) стали рекомендации по ежедневному и пожизненному применению увлажняющих средств (эмолентов) и лубрикантов (при половых контактах), обязательному приему в профилактических дозах витаминов А и Е, а также коррекции выявленного дефицита витамина D. Не менее важным условием стало обязательное выполнение бытовых, гигиенических и интимных рекомендаций по уходу за вульвой: не использовать мочалки, грубые бумажные полотенца, влажные туалетные салфетки и др.; принимать душ, а не ванну, очищать вульву 1 раз в день; использовать фармацевтические средства для интимной гигиены без отдушек, для сухой и чувствительной кожи, с нейтральным или слабощелочным уровнем кислотности; исключить ношение тесного нижнего белья из синтетических тканей, с грубыми швами или кружевами, а также с узкой ластовицей («стрингов» и т.п.); спать без нижнего белья; при стирке белья использовать гипоаллергенные моющие средства; исключить бритье и другие виды депиляции волос в области вульвы, допуская их удаление только в области лобка и зоны «бикини».

По показаниям (рубцовые изменения вульвы и стеноз входа во влагалище) пациенткам с любым вариантом СЛВ рекомендовано применение локальной ферментной терапии, для чего выбран отечественный ферментный лекарственный препарат бовгиалурионидаза азоксимер, обладающий гиалурионидазной (ферментативной) активностью, а также хелатирующим, антиоксидантным, иммуномодулирующим и умеренно выраженным противовоспалительным

*Инструкция по применению препарата Суперлимф. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/superlymph__30595. Ссылка активна на 14.07.2023.

Рис. 3. Сравнительная оценка количества рецидивов СЛВ в течение 1 года у пациенток при стандартном и дифференцированном комплексном лечении, %.

Fig. 3. Comparative assessment of the number of VLS relapses within 1 year in patients with standard and differentiated complex treatment, %.



действием, который в зависимости от исходного уровня повышает либо снижает синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α [43], что обосновывает его применение у пациенток с любым вариантом течения СЛВ. Применение при проведении КППТ локальных форм эстриола предлагали лишь в случае наличия у больных СЛВ симптомов ГУМС, что согласуется с данными мировой литературы [44, 45]. Алгоритм КППТ СЛВ, с учетом его КИВ, представлен на рис. 2.

Разработанный дифференцированный подход к КППТ применяли у пациенток основной исследуемой группы (с различными вариантами СЛВ) в течение 1 года, после чего провели сравнительную оценку его эффективности в сравнении с СТ СЛВ, не учитывающей вариант течения заболевания.

Полученные результаты исследования показали, что у большинства (97,3%) пациенток из основной исследуемой группы в течение года наблюдения не отмечено ни одного эпизода рецидива заболевания, в то время как в группе сравнения, с традиционным лечением, рецидив СЛВ отсутствовал лишь у 1/4 больных, а у другой 1/4 было более 3 эпизодов обострения в течение 1 года (рис. 3).

Кроме того, анализ результатов анкетирования о КЖ женщин с заболеваниями вульвы показал, что среднее значение VQLI среди исследуемых в группе сравнения с СТ СЛВ составило 27,6 балла, что соответствует сильному влиянию заболевания на КЖ пациенток. В то же время в основной группе среднее значение VQLI составило 15,4 балла, что свидетельствует о слабом влиянии СЛВ на КЖ у данных пациенток. При этом наличие СЛВ оказывало более сильное

влияние (средний балл по VQLI – 22,0) на КЖ пациенток со склероатрофическим вариантом течения СЛВ (табл. 2).

Обсуждение

Основными целями предлагаемой КППТ являлись снижение количества обострений (рецидивов), предотвращение развития осложнений СЛВ и, как результат, повышение КЖ пациенток с возможным снижением риска малигнизации заболевания. При адаптации стандартных схем ведения больных СЛВ, с учетом полученных данных об особенностях клинического, иммунологического и морфологического характера изменений при различных вариантах заболевания, принято решение о возможности применения топических ГК у больных со склерозирующим вариантом СЛВ и локальных ингибиторов кальциневрина у пациентов со склероатрофическим вариантом СЛВ, в то время как при атрофическом варианте применение препаратов из обеих групп, по нашему мнению, является нецелесообразным и может усугубить патологические процессы в тканях вульвы. В качестве альтернативы при данном варианте заболевания патогенетически обосновано применение БПК из антимикробных пептидов и цитокинов. Представленные в литературе результаты применения БПК при СЛВ согласуются с полученными нами данными о необходимости дифференцированного подхода к терапии СЛВ, а также подтверждают рациональность применения данного БПК именно при атрофическом варианте СЛВ. Используемые при всех вариантах СЛВ эмоленты снижают испарение влаги, замещают дефицит жиров в эпидермисе собственными липидами и служат эффективным вспомогательным средством для облегчения таких симптомов, как зуд и жжение, а при атрофическом варианте СЛВ постоянное применение эмолентов также снижает риск развития синехий и сращений в области вульвы и преддверия влагалища [46]. Только длительное и ежесуточное применение эмолентов может способствовать замедлению прогрессирования СЛВ и снижению риска развития синехий и сращений в области вульвы и преддверия влагалища. Более того, как показано в исследовании 2022 г., водно-липидные эмоленты не уступают по своей эффективности эстриол-содержащим кремам у женщин с вульвовагинальной атрофией (в отношении сухости вульвы и диспареунии) [47]. Выбор витаминов (А, Е и D) в составе комплексной терапии СЛВ основан на их лечебном и профилактическом действии на патологические процессы в коже. Так, витамин D принимает важное участие в регуляторных механизмах врожденного и адаптивного иммунитета, регулируя баланс цитокинов и влияя на выработку антимикробных пептидов, а также играет важную роль в

Таблица 2. Показатели КЖ пациенток с СЛВ по опроснику VQLI через 1 год от начала терапии

Table 2. Quality of life indicators of patients with vulvar lichen sclerosus according to the VQLI questionnaire after 1 year from the start of therapy

Баллы	Основная группа (n=292), n (M \pm m), %			Группа сравнения (n=35), n (M \pm m), %
	атрофический СЛ	склерозирующий СЛ	склероатрофический СЛ	
0–5 баллов – минимальное влияние на КЖ	52 (51,4 \pm 0,92)	45 (29,2 \pm 1,57)	3 (8,1 \pm 0,58)	1 (2,8 \pm 0)
6–13 баллов – слабое влияние на КЖ	37 (36,6 \pm 0,84)	58 (37,6 \pm 2,51)	2 (5,4 \pm 0,71)	3 (8,57 \pm 1,0)
14–23 балла – среднее влияние на КЖ	9 (8,9 \pm 0,44)	37 (24,02 \pm 3,14)	7 (18,9 \pm 0,79)	8 (22,8 \pm 3,72)
24–37 баллов – сильное влияние на КЖ	3 (2,97 \pm 0,58)	10 (6,49 \pm 3,97)	21 (56,7 \pm 1,28)	18 (51,4 \pm 5,52)
38–45 баллов – очень сильное влияние на КЖ	0	4 (2,59 \pm 1,0)	4 (10,8 \pm 0,96)	5 (14,2 \pm 1,0)
Всего	101	154	37	35
Среднее значение (баллы)	4,7	13,3	22,0	27,6
Итого (средний балл)		15,4 (p=0,001)		27,6 (p=0,001)

патогенезе атопической экземы, псориаза, системной красной волчанки, витилиго, меланомы и других заболеваний кожи [48, 49]. Способность витамина D регулировать клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток также обосновывает целесообразность его применения у пациенток с СЛВ. В то же время витамин Е, являющийся мощным антиоксидантом, обладает противовоспалительным действием, а исследования последних лет указывают на сниженный его уровень в сыворотке крови больных витилиго, псориазом, атопическим дерматитом и другими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями кожи [50–52]. Ретиноиды также играют важную регулируемую роль в коже, а дефицит витамина А приводит к изменениям в эпителиальных тканях, замещая простые эпителиальные клетки многослойным ороговевающим эпителием [53], что также обосновывает его применение у больных СЛВ. Применение локальных форм эстриола лишь в случае наличия у больных СЛВ симптомов ГУМС обосновано тем, что СЛВ является генетически детерминированным аутоиммунным хроническим воспалительным дерматозом, а также имеющимся данными о его превалирующем дебюте заболевания в репродуктивном периоде наряду с отсутствием значимой связи между гормональным фоном женщины и развитием заболевания [44, 45].

Решение не включать в КИПТ СЛВ предлагаемые в настоящее время *физioterпевтические методы* лечения основано в первую очередь на отсутствии высококачественных доказательств в поддержку использования лазера, фототерапии, ультразвука и тем более плазмотерапии и аутолипофилинга для лечения СЛВ, а также ввиду отсутствия данных об отдаленных последствиях и побочных эффектах применения подобных методов [1, 45]. Кроме того, необходимо учитывать аутоиммунный патогенез заболевания и отсутствие достоверных данных о влиянии перечисленных методов на аутоиммунные процессы в тканях вульвы, не говоря уже о выявленном в нашем исследовании различии в иммунопатогенезе различных вариантов течения СЛВ. Кроме того, с учетом имеющихся данных о негативном влиянии травматизации тканей вульвы на риск развития или усугубления симптомов СЛВ, плазмотерапия и аутолипофилинг, подразумевающие проведение инъекций непосредственно в пораженные ткани вульвы (травматизация), вероятно, могут способствовать обратному эффекту и усилению аутоиммунных процессов [54–56]. При этом отсутствие точных данных о содержании во вводимых в ткани вульвы образцах аутоплазмы или жировой ткани количества и качества цитокинов, факторов роста и других иммуноактивных веществ, по нашему мнению, не гарантирует точный исход проводимой терапии и, в зависимости от варианта СЛВ, в некоторых случаях может не только усугубить активность аутоиммунного воспаления, но и спровоцировать усиленный коллагеноз и фиброз тканей (особенно при склеротическом и склероатрофическом вариантах СЛВ). Хирургическое же лечение СЛВ, например вульвэктомия (в том числе с применением реконструктивных пластических методик), криохирургия и лазерная абляция, обосновано только в случае тяжелых осложнений СЛ, таких как выраженный стеноз входа во влагалище, задержка мочи, синехии вульвы, трансформация в дисплазию и рак вульвы. Кроме того, хирургическое лечение неизбежно приводит к образованию рубцов и характеризуется высокой частотой рецидивов исходной патологии [57].

Рациональность и большая эффективность представленной КИПТ СЛВ относительно СТ подтверждены более редкими (в 3,7 раза относительно группы сравнения) эпизодами обострения заболевания в течение года, а также достоверно

($p=0,001$) более низким (в 1,3 раза) негативным влиянием СЛВ на КЖ пациенток основной клинической группы (15,4 балла по оценке VQLI – слабое влияние на КЖ) в сравнении с СТ, где средний балл составил 27,6 и соответствовал сильному негативному влиянию заболевания на КЖ женщин.

Заключение

Разработанная в результате исследования КИПТ СЛВ, учитывающая вариант течения заболевания, позволяет снизить количество рецидивов заболевания и повысить КЖ пациенток по сравнению с СТ. Подобный результат обусловлен индивидуальным подходом к ведению пациенток, в зависимости от особенностей клинического течения, иммунопатогенеза патологического процесса в тканях вульвы, а также наличия осложнений заболевания. Полученные результаты исследования открывают перспективы для проведения углубленных иммунологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований СЛВ, направленных на максимальное расширение знаний о механизмах его развития, и, возможно, разработки молекулярно-таргетной терапии заболевания с учетом его патогенетических вариантов.

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 прочитали и одобрили финальную версию перед публикацией. Е.В. Колесникова, А.В. Жаров – разработка концепции; Е.В. Колесникова – дизайн исследования, написание текста; Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, М.А. Пенжоян – сбор и обработка материала, проведение исследования; Е.В. Колесникова, Н.В. Мингалева – подготовка и редактирование текста; А.В. Жаров, Н.В. Мингалева – утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors read and approved the final version before publication. E.V. Kolesnikova, A.V. Zharov – concept development; E.V. Kolesnikova – study design, text writing; E.V. Kolesnikova, A.V. Zharov, M.A. Penzhoyan – collection and processing of material, conducting research; E.V. Kolesnikova, N.V. Mingaleva – preparation and editing of the text; A.V. Zharov, N.V. Mingaleva – approval of the final version of the article.

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (протокол №103 от 12.10.2021).

Ethics approval. The protocol of the study was approved by the local ethics committee of Kuban State Medical University (protocol №103 dated 12.10.2021).

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. Van der Meijden WI, Boffa MJ, Ter Harmsel B, et al. 2021 European guideline for the management of vulval conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(7):952-72. DOI:10.1111/jdv.18102
2. Singh N, Ghatage P. Etiology, Clinical Features, and Diagnosis of Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review. *Obstet Gynecol Int*. 2020;2020:7480754. DOI:10.1155/2020/7480754
3. Krarf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar Lichen Sclerosus: Current Perspectives. *Int J Womens Health*. 2020;12:11-20. DOI:10.2147/IJWH.S191200
4. Fergus KB, Lee AW, Baradaran N, et al. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Treatment of Lichen Sclerosus: A Systematic Review. *Urology*. 2020;135:11-9. DOI:10.1016/j.urology.2019.09.034
5. Ranum A, Pearson DR. The impact of genital lichen sclerosus and lichen planus on quality of life: A review. *Int J Womens Dermatol*. 2022;8(3):e042. DOI:10.1097/JW9.0000000000000042
6. Corazza M, Borghi A, Gafà R, et al. Risk of vulvar carcinoma in women affected with lichen sclerosus: results of a cohort study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(10):1069-71. DOI:10.1111/ddg.13961
7. Shi L, Liu J, Zhang H, et al. Vulvar lichen sclerosus progressing to squamous cell carcinoma due to the poor compliance for the follow-up after ALA-PDT. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022;40:103171. DOI:10.1016/j.pdpdt.2022.103171
8. Tran DA, Tan X, Macri CJ, et al. Lichen Sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci*. 2019;15(7):1429-39. DOI:10.7150/ijbs.34613
9. Mashayekhi S, Flohr C, Lewis FM. The treatment of vulval lichen sclerosus in prepubertal girls: a critically appraised topic. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):307-16. DOI:10.1111/bjd.15202
10. Chi CC, Wang SH, Kirtschig G. Safety of Topical Corticosteroids in Pregnancy. *JAMA Dermatol*. 2016;152(8):934-5. DOI:10.1001/jamadermatol.2016.1009
11. Borghi A, Odorici G, Scuderi V, et al. Measuring perceived benefit and disease-related burden in patients affected with vulvar lichen sclerosus after a standard topical corticosteroid treatment. Results from a cohort study using Pictorial Representation of Illness and Self-measure and Dermatology Life Quality Index. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14334. DOI:10.1111/dth.14334
12. Sidhu G, Preuss CV. Triamcinolone. StatPearls. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544309>. Accessed: 26.04.2023.
13. Abraham A, Roga G. Topical steroid-damaged skin. *Indian J Dermatol*. 2014;59(5):456-9. DOI:10.4103/0019-5154.139872
14. Coondoo A, Phiske M, Verma S, Lahiri K. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(4):416-25. DOI:10.4103/2229-5178.142483
15. Gabros S, Nessel TA, Zito PM. Topical Corticosteroids. StatPearls. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532940>. Accessed: 06.05.2023.
16. Лишай склеротический и атрофический. 2020: клинические рекомендации (протокол лечения). Режим доступа: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii>. Ссылка активна на 15.11.2021 [Lishai skleroticheskii i atroficheskii. 2020: klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia). Available at: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii>. Accessed: 15.11.2021 (in Russian)].
17. Papini M, Russo A, Simonetti O, et al. Diagnosis and management of cutaneous and anogenital lichen sclerosus: recommendations from the Italian Society of Dermatology (SIDeMaST). *Ital J Dermatol Venereol*. 2021;156(5):519-33. DOI:10.23736/S2784-8671.21.06764-X
18. Alharbi A, Khobrani A, Noor A, et al. Risk of Lichen Sclerosus and Lichen Planus in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1). DOI:10.3390/ijerph20010580
19. Goldstein AT, Burrows LJ, Belkin ZR, et al. Safety and efficacy of human fibroblast lysate cream for vulvar lichen sclerosus: a randomized placebo-controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(7):847-9. DOI:10.2340/00015555-2052
20. Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н., Кепша М.А., и др. Склероатрофический лишай вульвы. Комплексный подход к лечению. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(6):46-53 [Mezhevitinova EA, Prilepskaya VN, Kepscha MA, et al. Vulvar lichen sclerosus. A comprehensive approach to treatment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2023;22(6):46-53 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2023-6-46-53
21. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Бурденко М.В., и др. Склероатрофический лишай: этиология, клиника, лечение. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(2):109-14 [Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Burdenko MV, et al. Scleroatrophic lichen: etiology, clinic, treatment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2023;22(2):109-14 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2023-2-109-114
22. Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А., Жаров А.В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты фоновых заболеваний вульвы. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):38-41 [Kolesnikova EV, Penzhoyan GA, Zharov AV. Clinico-morphological and immunological aspects underlying diseases of the vulva. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019;7(2):38-41 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2019-12004
23. Колесникова Е.В., Жаров А.В., Харитонов И.А., и др. Цитокиновые маркеры вариантов склеротического лишая у женщин. *Медицинская иммунология*. 2020;22(3):551-6 [Kolesnikova EV, Zharov AV, Kharitonova IA, et al. Cytokine markers for different variants of sclerotic lichen in women. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(3):551-6 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-CMF-1864
24. Жаров А.В., Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А., Аникина Г.А. Варианты клинического течения склеротического лишая наружных половых органов у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(5):92-9 [Zharov AV, Kolesnikova EV, Penzhoyan GA, Anikina GA. Variants of the clinical course of sclerotic external genitalia in women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(5):92-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush20222205192
25. Saunderson RB, Harris V, Yeh R, et al. Vulvar quality of life index (VQLI) – A simple tool to measure quality of life in patients with vulvar disease. *Australas J Dermatol*. 2020;61(2):152-7. DOI:10.1111/ajd.13235
26. Колесникова Е.В., Жаров А.В., Тодоров С.С., и др. Морфологические особенности различных вариантов течения склеротического лишая вульвы. *Вестник Российского университета дружбы народов*. 2023;27(1):17-38 [Kolesnikova EV, Zharov AV, Todorov SS, et al. Morphological features of various variants of the course of scleroatrophic lichen of the vulva. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):17-38 (in Russian)]. DOI:10.22363/2313-0245-2023-27-1-17-38
27. Johnstone WM 3rd, Honeycutt JL, Deck CA, Borski RJ. Nongenomic glucocorticoid effects and their mechanisms of action in vertebrates. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2019;346:51-96. DOI:10.1016/bs.ircmb.2019.03.004
28. Cole TJ, Short KL, Hooper SB. The science of steroids. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(3):170-5. DOI:10.1016/j.siny.2019.05.005
29. Anderson K, Ascanio NM, Kinney MA, et al. A retrospective analysis of pediatric patients with lichen sclerosus treated with a standard protocol of class I topical corticosteroid and topical calcineurin inhibitor. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(1):64-6. DOI:10.3109/09546634.2015.1054777
30. Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):84-91. DOI:10.1016/j.jaad.2014.02.019
31. Simms-Cendan J, Hoover K, Marathe K, Tyler K. NASPAG Clinical Opinion: Diagnosis and Management of Lichen Sclerosus in Pediatric and Adolescent Patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2022;35(2):112-20. DOI:10.1016/j.jpog.2021.09.008
32. Пестрикова Т.Ю., Исмаилова А.Ф., Юрасова Е.А., Тульвинская О.С. Тактика персонифицированного ведения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки различной степени тяжести. *Гинекология*. 2022;24(2):150-6 [Pestrikova TYu, Ismailova AF, Yurasova EA, Tulvinskaya OS.

- Personalized tactics in cervical intraepithelial neoplasia of the cervix of varying severity. *Gynecology*. 2022;24(2):150-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.2.201468
33. Ровинская ОВ, Зароченцева НВ, Краснополский ВИ, и др. ВПЧ-ассоциированные поражения купола влагалища у женщин после гистерэктомии. *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. 2022(1):52-8 [Rovinskaya OV, Zarochentseva NV, Krasnopolsky VI, et al. HPV-associated lesions of the dome of the vagina in women after hysterectomy. *Colposcopy Issues & Genital Infections*. 2022(1):52-8 (in Russian)]. DOI:10.46393/27826392_2022_1_52
34. Айсаяева Б.М., Дикке Г.Б., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х. Эффективность коррекции цитокинового компонента локального иммунитета в лечении рецидивирующего бактериального вагиноза, ассоциированного с герпетической инфекцией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(4):29-37 [Aisaeva BM, Dikke GB, Abusueva ZA, Khashaeva TKh. Efficiency of correction of cytokine component in local immunity in the treatment of recurrent bacterial vaginosis associated with herpes infection. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(4):29-37 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-4-29-37
35. Селина Н.Н., Роговская С.И., Созаева Л.Г., и др. Индукторы мукозального иммунитета в комбинации с радиоволновой эксцизией шейки матки при лечении пациенток с тяжелыми интраэпителиальными поражениями шейки матки. Клинические и иммунологические аспекты. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(2):107-13 [Selina NN, Rogovskaia SI, Sozaeva LG, et al. Inductors of mucosal immunity in combination with radiowave cervical excision in the treatment of patients with high-grade cervical intraepithelial lesions. Clinical and immunological aspects. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(2):107-13 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush2018182107-113
36. Свиричевская Е.В., Матушевская Е.В. Роль цитокинов в патогенезе и лечении герпесвирусных заболеваний. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(1):115-20 [Svirshchevskaya EV, Matushevskaya EV. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of herpesvirus diseases. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2018;17(1):115-20 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma2018171115-120
37. Caltabiano R, De Pasquale R, Piombino E, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) and Its Homologue d-Dopachrome Tautomerase (DDT) Inversely Correlate with Inflammation in Discoid Lupus Erythematosus. *Molecules*. 2021;26(1). DOI:10.3390/molecules26010184
38. Brocks T, Fedorchenko O, Schliermann N, et al. Macrophage migration inhibitory factor protects from nonmelanoma epidermal tumors by regulating the number of antigen-presenting cells in skin. *FASEB J*. 2017;31(2):526-43. DOI:10.1096/fj.201600860R
39. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Куканова Е.О., Орлова О.А. Молекулярные механизмы снижения функциональной активности клеток кожи при ее старении. *Успехи физиологических наук*. 2016;47(2):62-76 [Khavinson VKh, Linkova NS, Kukanova EO, Orlova OA. Molecular Mechanisms of Functional Activity Decreasing of the Skin Cells With Its Aging. *Usp Fiziol Nauk*. 2016;47(2):62-76 (in Russian)].
40. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9). DOI:10.3390/ijms20092126
41. Moreau JM, Dhariwala MO, Gouirand V, et al. Regulatory T cells promote innate inflammation after skin barrier breach via TGF- β activation. *Sci Immunol*. 2021;6(62). DOI:10.1126/sciimmunol.abg2329
42. Li X, Zhai Y, Xi B, et al. Pinocembrin Ameliorates Skin Fibrosis via Inhibiting TGF- β Signaling Pathway. *Biomolecules*. 2021;11(8). DOI:10.3390/biom11081240
43. Кондратьева Ю.С., Филинова С.О. Ферментные препараты в терапии склероатрофического лишена наружных половых органов у женщин. *Бюллетень медицинской науки*. 2017;4(8):56-60 [Kondratieva YuS, Filinova SO. Enzyme preparation in therapy for lichen sclerosis in the female external genital organs. *Bulletin of Medical Science*. 2017;4(8):56-60 (in Russian)]. DOI:10.31684/2541-8475.2017.4(8).56-60
44. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis, 2018. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):839-53. DOI:10.1111/bjd.16241
45. Игнатовский А.В., Агакишизаде Н.Э. Склероатрофический лишень вульвы и генитоуринарный синдром: вопросы диагностики и лечения. *Медицинский алфавит*. 2019;1(7):39-41 [Ignatovsky AV, Agakishizade NE. Scleroatrophic lichen of the vulva and genitourinary syndrome: issues of diagnosis and treatment. *Medical Alphabet*. 2019;1(7):39-41 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-39-41
46. Kang SY, Um JY, Chung BY, et al. Moisturizer in Patients with Inflammatory Skin Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7). DOI:10.3390/medicina58070888
47. Garcia de Arriba S, Grüntkemeier L, Häuser M, et al. Vaginal hormone-free moisturising cream is not inferior to an estriol cream for treating symptoms of vulvovaginal atrophy: Prospective, randomised study. *PLoS One*. 2022;17(5):e0266633. DOI:10.1371/journal.pone.0266633
48. Mariz HA, Sato EI, Cardoso PRG, et al. Vitamin D Presented In Vitro Immunomodulatory Property on T Lymphocyte-Related Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus. *Inflammation*. 2023;46(2):730-8. DOI:10.1007/s10753-022-01768-0
49. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):223-35. DOI:10.1007/s40257-017-0323-8
50. Mohd Zaffarin AS, Ng SF, Ng MH, et al. Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:9961-74. DOI:10.2147/IJN.S276355
51. Liu X, Yang G, Luo M, et al. Serum vitamin E levels and chronic inflammatory skin diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261259. DOI:10.1371/journal.pone.0261259
52. Michalak M. Plant-Derived Antioxidants: Significance in Skin Health and the Ageing Process. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2). DOI:10.3390/ijms23020585
53. VanBuren CA, Everts HB. Vitamin A in Skin and Hair: An Update. *Nutrients*. 2022;14(14). DOI:10.3390/nu14142952
54. Tasker F, Kirby L, Grindlay DJC, et al. Laser therapy for genital lichen sclerosis: A systematic review of the current evidence base. *Skin Health Dis*. 2021;1(3):e52. DOI:10.1002/ski2.52
55. Vishwanath T, Ghate S, Shinde G, et al. Koebnerization of Lichen Sclerosis Et Atrophicus at Insulin Injection Sites – A Rare Case with Dermoscopic Features. *Indian J Dermatol*. 2021;66(2):224. DOI:10.4103/ijd.IJD_634_18
56. De Giorgi V, Scarfi F, Silvestri F, et al. Genital piercing: A warning for the risk of vulvar lichen sclerosis. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14703. DOI:10.1111/dth.14703
57. Lyons ME, Goldman JJ. Vulvar-Vaginal Reconstruction. *StatPearls*. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568772>. Accessed: 06.05.2023.

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024

Функциональное состояние печени и эндотелия у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом

И.А. Булатова^{✉1}, Т.П. Шевлюкова², И.Л. Гуляева¹, А.А. Соболев^{1,3}, В.В. Хасанова²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

³ООО «Клиника женского здоровья», Пермь, Россия

Аннотация

Цель. Оценить функциональное состояние печени и эндотелия у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом (ММС) в зависимости от степени ожирения. **Материалы и методы.** Обследованы 70 пациенток с ММС с ожирением разной степени среднего возраста 49,9±1,1 года и 30 практически здоровых женщин без ожирения и патологии печени среднего возраста 47,3±2,6 года (группа сравнения), находившихся в раннем периоде постменопаузы. Всем женщинам проводилось биометрическое и лабораторно-инструментальное обследование, включавшее оценку биометрических показателей, определение уровня эстрадиола в крови, биохимических маркеров цитолиза и холестаза, маркеров эндотелиальной дисфункции, оценку реакции микрососудистого тонуса с расчетом индекса тепловой вазодилатации (вазодилатации), ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и расчет индекса стеатоза Hepatic steatosis index (HSI).

Результаты. У всех пациенток с ММС имелись гиноидный тип ожирения и гипостроения. Более значимо уровень эстрадиола снижался при переходе в 1-ю степень ожирения ($p=0,001$). По данным УЗИ и индекса HSI у всех пациенток с ММС найдены признаки стеатоза печени. Функциональные печеночные тесты у пациенток с ММС находились в пределах референсных значений, у 13% отмечалось повышение уровня щелочной фосфатазы, более значимое в группе с 3-й степенью ожирения ($p=0,034$). Лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции оказались достоверно выше у пациенток с ММС, чем в группе сравнения. Мышечный и нейрогенный индекс тепловой вазодилатации значимо снижались у женщин с 1-й степенью ожирения в сравнении с группой с избыточной массой тела ($p=0,041$ и $0,047$). Наиболее низкая реакция эндотелия наблюдалась при переходе в 1-ю степень ожирения в сравнении с женщинами с избытком массы тела.

Заключение. Пациенткам с ММС для оценки состояния печени рекомендуется проведение комплексного инструментально-лабораторного обследования, включающего УЗИ печени, биохимические показатели и расчет индекса стеатоза.

Ключевые слова: менопауза, метаболический синдром, ожирение, стеатоз печени, эндотелиальная дисфункция, микрососудистый тонус, индекс тепловой вазодилатации
Для цитирования: Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболев А.А., Хасанова В.В. Функциональное состояние печени и эндотелия у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом. Гинекология. 2024;26(2):185–190. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202757

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Functional state of the liver and endothelium in patients with menopausal metabolic syndrome

Irina A. Bulatova^{✉1}, Tatyana P. Shevlyukova², Inna L. Gulyaeva¹, Alexander A. Sobol^{1,3}, Valentina V. Khasanova²

¹Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

³Women's Health Clinic, Perm, Russia

Abstract

Aim. To assess the functional state of the liver and endothelium in patients with menopausal metabolic syndrome, depending on the degree of obesity.

Materials and methods. 70 patients with menopausal metabolic syndrome and obesity of varying degrees with an average age of 49.9±1.1 years and 30 practically healthy women without obesity and liver pathology with an average age of 47.3±2.6 years (comparison group) who were in the early postmenopausal period were examined. All women underwent biometric and laboratory-instrumental examination, including assessment of biometric indicators, determination of estradiol levels in the blood, biochemical markers of cytolysis and cholestasis, markers of endothelial dysfunction, assessment of microvascular tone reaction with calculation of the thermal vasodilation index, ultrasound examination of the liver and calculation of the Hepatic steatosis index (HSI).

Results. All patients with menopausal metabolic syndrome had a gynoïd type of obesity and hypoestrogenism. The level of estradiol decreased more significantly during the transition to the 1st degree of obesity ($p=0.001$). According to ultrasound and the HSI index, signs of liver steatosis were found in all patients with menopausal metabolic syndrome. Functional liver tests were within the reference values, 13% had an increase in the level of alkaline phosphatase, more significant in the group with grade 3 obesity ($p=0.034$). Laboratory markers of endothelial dysfunction were significantly higher in patients with menopausal metabolic syndrome than in the comparison group. The muscular and neurogenic index of thermal vasodilation significantly decreased in women with grade 1 obesity compared to the group with "pre-obesity" ($p=0.041$ and 0.047). The lowest endothelial response was observed at the transition to the 1st degree of obesity in comparison with women with excess body weight.

Conclusion. For patients with menopausal metabolic syndrome to assess the condition of the liver, it is recommended to conduct a comprehensive instrumental laboratory examination, including ultrasound examination of the liver, biochemical parameters and calculation of the steatosis index.

Keywords: menopause, metabolic syndrome, obesity, liver steatosis, endothelial dysfunction, microvascular tone, thermal vasodilation index

For citation: Bulatova IA, Shevlyukova TP, Gulyaeva IL, Sobol AA, Khasanova VV. Functional state of the liver and endothelium in patients with menopausal metabolic syndrome. Gynecology. 2024;26(2):185–190. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202757

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Булатова Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера».
E-mail: bula.1977@mail.ru

[✉]Irina A. Bulatova – D. Sci. (Med.), Vagner Perm State Medical University.
E-mail: bula.1977@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7802-4796

Менопаузальный метаболический синдром (ММС) привлекает внимание в связи с увеличением числа женщин, достигших возраста менопаузы, которых в популяции сегодня около 10%. Концепция ММС впервые выдвинута С. Spencer в 1997 г. В его основе лежит снижение уровня эстрогенов, которое приводит к увеличению общего количества жира в организме и его перераспределению с формированием абдоминально-висцерального типа ожирения, характерного для менопаузы [1–4].

В периоде менопаузального перехода и ранней постменопаузе избыточная масса тела и ожирение регистрируются более чем у 50% женщин [5]. Накопление абдоминальной жировой ткани приводит к развитию инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией, повышению синтеза липопротеидов очень низкой плотности в печени, повышению уровня триглицеридов и снижению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, повышению артериального давления и формированию ММС.

Составной частью МС является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). При ожирении распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным исследований, 75–93%. При морбидном ожирении частота встречаемости НАЖБП возрастает до 95–100%. Ожирение является независимым фактором риска развития НАЖБП, увеличивая риск развития этого заболевания более чем в 3,5 раза. По некоторым данным, стеатоз печени диагностируется у 37–58% женщин с ММС [6]. Метаболические факторы риска и абдоминальное ожирение у женщин в период менопаузы могут способствовать более быстрому развитию воспалительного компонента и прогрессированию НАЖБП. Клиническая картина НАЖБП достаточно скудная, нередко течение стеатоза бессимптомное. Данные объективного исследования в 19–30% случаев не выявляют отклонений от нормы. Лабораторная диагностика не всегда позволяет дифференцировать форму НАЖБП. При исследовании биохимических показателей крови может обнаруживаться небольшое повышение трансаминаз [7, 8]. Есть данные, что увеличение выраженности ожирения и дисфункции висцерального жира у пациентов с НАЖБП сопровождается нарастанием структурно-функциональных нарушений со стороны печени [9].

Эстрогены воздействуют на имеющиеся в сосудистой стенке специфические рецепторы половых гормонов и оказывают антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки сосудов, подавляя секрецию коллагена этими клетками. Эстрогенам также присущи сосудорасширяющие эффекты и улучшение функции эндотелия. Дефицит эстрогенов и состояние хронического воспаления при ожирении как общем, так и абдоминальном вызывают нарушение регуляции эндокринных и паракринных эффектов продуктов адипоцитов, которые приводят к дисбалансу сосудистого

гомеостаза и способствуют дисфункции эндотелиальной вазодилатации. А увеличение объема жировой ткани и, как следствие, возникающая гипоксия стимулируют стромальные клетки жировой ткани, активизируя неоангиогенез и воспаление. Известно, что адипоцитокينات способствуют снижению выработки оксида азота эндотелием и усилению его деградации, активируя при этом синтез эндотелина-1 [10]. При изучении сосудистой реакции в ответ на проведение пробы реактивной гиперемии у пациентов с НАЖБП выявлена взаимосвязь жирового поражения печени с ЭД [11]. Таким образом, женщин с ММС можно отнести к группе риска по формированию НАЖБП.

Цель исследования – оценить функциональное состояние печени и эндотелия у пациенток с ММС в зависимости от степени ожирения.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 100 женщин в раннем периоде постменопаузы (не позднее 5 лет от прекращения менструального цикла), из которых сформировано 2 группы: 1-я группа – 70 пациенток с ММС с избыточной массой тела и ожирением разной степени среднего возраста $49,9 \pm 1,1$ года с индексом массы тела (ИМТ) $33,5 \pm 1,3$ (группа ММС), 2-я группа – 30 практически здоровых женщин без ожирения и патологии печени средним возрастом $47,3 \pm 2,6$ года с ИМТ в среднем $21,0 \pm 0,9$ (группа сравнения). Все обследуемые дали информированное согласие на участие в исследовании. Проводились антропометрические измерения: оценка телосложения, измерение роста и массы тела пациентки, объема талии (ОТ) и бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ и расчет ИМТ. Уровень эстрадиола в крови определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе Siemens (Германия) с использованием реактивов той же фирмы (значения для постменопаузы 5–46 пг/мл). Определяли лабораторные показатели функционального состояния печени: трансаминазы, щелочную фосфатазу (ЩФ) и общий билирубин реактивами фирмы Abbott (США) на автоматическом биохимическом анализаторе Architect-4000 (США), γ -глутамил-трансаминазу (ГТТ) с помощью наборов АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на автоматическом биохимическом анализаторе Landwind LW C200i (Китай).

Для оценки наличия, выраженности и типа эндотелиальной дисфункции (ЭД) использованы комплекс лабораторных маркеров и инструментальный метод [12].

1. Маркер нарушений вазомоторной функции эндотелия – определение содержания в крови уровня эндотелина-1 (Et-1).
2. Маркер нарушений гемостатической функции эндотелия и его повреждения – антиген фактора Виллебранда (vWFAg).
3. Маркер нарушений ангиогенной функции эндотелия – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

Шевлюкова Татьяна Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии Института материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ». E-mail: tata21.01@mail.ru

Гуляева Инна Леонидовна – д-р мед. наук, зав. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера». E-mail: pimenova774@yandex.ru

Соболь Александр Андреевич – лаборант каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера», врач-гастроэнтеролог ООО «Клиника женского здоровья». E-mail: profdobro@gmail.com

Хасанова Валентина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Института материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ». E-mail: malofeeva-vv@yandex.ru

Tatyana P. Shevlyukova – D. Sci. (Med.), Tyumen State Medical University. E-mail: tata21.01@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7019-6630

Inna L. Gulyaeva – D. Sci. (Med.), Vagner Perm State Medical University. E-mail: pimenova774@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7521-1732

Alexander A. Sobol – laboratory assistant, Vagner Perm State Medical University, gastroenterologist, Women's Health Clinic. E-mail: profdobro@gmail.com

Valentina V. Khasanova – Cand. Sci. (Med.), Tyumen State Medical University. E-mail: malofeeva-vv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3764-5086

Таблица 1. Антропометрическая характеристика пациенток с ММС в зависимости от степени ожирения**Table 1. Anthropometric characteristics of patients with MMC depending on the degree of obesity**

Показатели	Избыточная масса – 1-я группа (n=24)	Ожирение 1-й степени – 2-я группа (n=20)	Ожирение 2-й степени – 3-я группа (n=16)	Ожирение 3-й степени – 4-я группа (n=10)	p
Масса тела, кг	74,5±2,2	85,0±3,3	96,0±5,4	119,6±2,7	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{3-4}=0,001$
ИМТ	28,2±0,5	32,4±0,7	37,2±0,8	45,4±0,7	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{3-4}=0,001$
ОТ, см	89 (88,3–94)	99,0 (99,0–106,5)	110,0 (105,0–114,0)	117,0 (116,0–118,0)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,004$ $p_{3-4}=0,021$
ОБ, см	103,5 (100,5–107,8)	107,5 (102,8–114,0)	113,5 (110,0–118,5)	118,5 (114–119,3)	$p_{1-2}=0,035$ $p_{2-3}=0,133$ $p_{3-4}=0,121$
ОТ/ОБ	0,4 (0,3–0,4)	0,3 (0,3–0,4)	0,4 (0,3–0,4)	0,9 (0,8–0,9)	$p_{1-2}=0,707$ $p_{2-3}=0,721$ $p_{3-4}=0,031$

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: p – значимость различий при $p < 0,05$.

4. Маркер повреждения эндотелия – циркулирующие эндотелиальные клетки, десквамированные эндотелиоциты (ДЭЦ).

5. Инструментальный метод – оценка реакции микросудистого тонуса.

Концентрацию VEGF, Et-1 и vWFAg в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов: «VEGF-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск), Endotelin (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co RG, Австрия), Technozym WF:Ag ELISA (Technoclon GmbH, Австрия) и планшетного фотометра Stat-Fax 2100 (Awareness Technology, США). Для подсчета количества ДЭЦ в плазме крови обследуемых лиц применяли модифицированный метод Hladovec (1978 г.), основанный на выделении клеток эндотелия вместе с тромбоцитами, которые удаляли в результате осаждения с помощью аденозиндифосфата. Данный метод позволяет оценить зависимость количественного показателя ДЭЦ от других факторов (продукции вазоконстрикторов и цитокинов), что дает возможность расширить представление о механизмах повреждения сосудистого эндотелия [12].

Реакции микросудистого тонуса оценивали с помощью прибора «Микротест» (Пермь, Россия, РУ Росздравнадзора №ФСР 2012/14175), имеющего разрешение по температуре 0,001°C. Для оценки вклада различных механизмов регуляции сосудистого тонуса выбрано среднеквадратичное значение амплитуды колебаний кожной температуры в соответствующем частотном диапазоне. За индекс тепловой вазодилатации (ИТВ) принимали $k=(ST1-ST2)/ST2$, где ST1 – среднеквадратичное значение амплитуды нагрева, ST2 – амплитуда после локального нагрева.

Стеатоз печени определяли на основании ультразвукового исследования (УЗИ) с использованием аппарата – стационарный ультразвуковой сканер Medison CO, LTD, датчики с частотой 5–7,5 МГц, по традиционной методике при наличии следующих признаков: диффузная гиперэхогенность печени, увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, дистальное затухание эхосигнала, обеднение сосудистого рисунка [7, 8]. Рассчитыва-

Таблица 2. Функциональные печеночные показатели у пациенток с ММС в зависимости от степени ожирения**Table 2. Functional liver parameters in patients with MMC, depending on the degree of obesity**

Показатели	Избыточная масса – 1-я группа (n=24)	Ожирение 1-й степени – 2-я группа (n=20)	Ожирение 2-й степени – 3-я группа (n=16)	Ожирение 3-й степени – 4-я группа (n=10)	p
АЛТ, Ед/л	20,0 (15,0–23,0)	21,0 (18,3–27,0)	20,9 (16,0–34,0)	21,0 (19,0–25,0)	$p_{1-2}=0,189$ $p_{2-3}=0,887$ $p_{3-4}=0,977$
АСТ, Ед/л	19,0 (17,6–21,0)	19,0 (15,0–22,5)	19,0 (19,0–24,0)	20,0 (19,0–23,0)	$p_{1-2}=0,850$ $p_{2-3}=0,590$ $p_{3-4}=0,662$
Общий билирубин, мкмоль/л	8,8 (7,7–9,8)	9,9 (6,9–10,0)	7,5 (5,1–8,9)	11,0 (10,9–11)	$p_{1-2}=0,705$ $p_{2-3}=0,182$ $p_{3-4}=0,053$
ГГТ, Ед/л	21,3 (19,7–22,8)	21 (17,1–22,0)	17,5 (14,6–26,8)	25,2 (18,9–23,5)	$p_{1-2}=0,564$ $p_{2-3}=0,762$ $p_{3-4}=0,617$
ЩФ, Ед/л	67,2 (45,6–106,3)	73,0 (61,5–88,5)	62,0 (53,0–85,0)	210,0 (93,0–234,0)	$p_{1-2}=0,648$ $p_{2-3}=0,587$ $p_{3-4}=0,034$

ли индекс стеатоза (Hepatic steatosis index – HSI) по формуле: $HSI=8 \times (\text{аланинаминотрансфераза} - \text{АЛТ}/\text{аспартатаминотрансфераза} - \text{АСТ}) + \text{ИМТ}$ (+2, если женщина; +2, если диабет), где ИМТ=масса тела/рост². При $HSI < 30,0$ стеатоз печени исключается, при $HSI > 36,0$ – подтверждается. Чувствительность данного метода составляет 93,1%, специфичность – 92,4% [13].

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel 2016 MSO (Microsoft, 2016) и пакета прикладных электронных таблиц Stat2015. Для анализа количественных признаков применялись медиана (Me) и квартили (Q1, Q3). Для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U). Различия между выборками признавали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

При опросе около 1/3 пациенток с ММС отмечали общую слабость, чувство тяжести в правом подреберье и предъявляли жалобы на диспепсию. Гипертоническая болезнь выявлена у 60% исследуемых женщин из группы ММС, сахарный диабет 2-го типа – у 24%. Все пациентки с ММС имели гипонидный тип ожирения, а их антропометрические характеристики значимо превышали показатели группы сравнения. Избыточная масса тела выявлена у 34% женщин с ММС, ожирение 1-й степени – у 29%, 2-й степени – у 23%, 3-й степени – у 14% пациенток. Параметр ОТ нарастал в группах в зависимости от степени ожирения, ОБ имел значимые различия только в группах с избыточной массой тела и 1-й степенью ожирения ($p=0,035$). При этом соотношение ОТ/ОБ значимо увеличивалось при переходе из 2 в 3-ю степень ожирения ($p=0,031$); табл. 1.

Уровень эстрадиола в группе пациенток с избыточной массой тела составил 24,9 (19,3–44,2) пг/мл, с ожирением 1-й степени – 14,2 (11,8–15,1) пг/мл, с ожирением 2–3-й степени – 22,9 (15,3–92,8) пг/мл. Более значимо уровень эстрадиола снижался при переходе в 1-ю степень ожирения ($p=0,001$).

Таблица 3. Показатели функционального состояния эндотелия у пациенток с ММС в зависимости от степени ожирения
Table 3. Indicators of the functional state of the endothelium in patients with MMS, depending on the degree of obesity

Показатели	Избыточная масса – 1-я группа (n=24)	Ожирение 1-й степени – 2-я группа (n=20)	Ожирение 2-й степени – 3-я группа (n=16)	Ожирение 3-й степени – 4-я группа (n=10)	p
ДЭЦ, $\times 10^4/\text{л}$	3,0 (2,6–4,0)	3,0 (2,5–3,0)	3,3 (2,6–3,9)	3,5 (3,5–3,6)	$p_{1-2}=0,496$ $p_{2-3}=0,645$ $p_{3-4}=0,803$
Et-1, фмоль/мл	0,5 (0,4–2,3)	0,5 (0,4–1,0)	0,5 (0,3–2,1)	0,4 (0,3–2,0)	$p_{1-2}=0,940$ $p_{2-3}=0,745$ $p_{3-4}=0,211$
VEGF, пг/мл	198,0 (107,0–301,0)	177,2 (122,3–478,8)	253,6 (120,2–442,0)	233,0 (110,2–452,5)	$p_{1-2}=0,627$ $p_{2-3}=0,044$ $p_{3-4}=0,513$
vWFAg, ME/мл	1,1 (0,8–1,4)	1,3 (1,0–1,5)	1,3 (0,7–1,4)	1,1 (1,0–1,1)	$p_{1-2}=0,576$ $p_{2-3}=0,810$ $p_{3-4}=0,908$

По данным УЗИ у всех пациенток с ММС найдены признаки стеатоза печени. Индекс HSI у женщин группы сравнения оказался менее 30 (в диапазоне от 23,1 до 29,9), что исключает стеатоз. В группе пациенток с ММС значения данного показателя превышали 30 (31,6–65,2), что подтверждает наличие стеатоза. Таким образом, по данным двух методов (инструментального и расчетного малоинвазивного метода) у всех женщин с ММС и ожирением разной степени имелись признаки стеатоза печени.

При анализе биохимических показателей у пациенток с ММС в зависимости от степени ожирения выявлено значимое увеличение уровня ЩФ в группе с 3-й степенью ожирения ($p=0,034$), что свидетельствует о развитии холестаза при выраженном ожирении (табл. 2).

Отсутствие синдрома цитолиза у пациенток с ММС исключает стеатогепатит и свидетельствует о наличии у них клинической формы стеатоза печени.

В результате исследования четырех маркеров ЭД показано, что все они достоверно выше у пациенток с ММС, чем в группе сравнения. Статистически значимо увеличено количество ДЭЦ ($p=0,004$) и vWFAg ($p=0,041$), что говорит о повреждении эндотелия и нарушении его гемостатической функции. Концентрация VEGF в сыворотке крови пациенток с ММС оказалась в 2,5 раза выше, чем в группе сравнения ($p=0,001$), что свидетельствует о нарушении функциональной активности эндотелиоцитов и ангиогенной функции эндотелиальной выстилки синусоидов печени. В этих патологических процессах активно участвует Et-1, продукция которого у женщин с ММС также значимо повышена ($p=0,001$).

Анализ результатов маркеров ЭД у пациенток с ММС в зависимости от степени ожирения показал, что уровни vWFAg, ДЭЦ и Et-1 не имели значимых отличий, а медиана концентрации VEGF в сыворотке крови женщин с ожирением 2-й степени оказалась достоверно выше, чем в подгруппе с 1-й степенью ($p=0,044$); табл. 3.

Инструментальная оценка функционального состояния эндотелия проводилась с записью колебаний кожной температуры при локальном нагреве дистальной фаланги среднего пальца до 42°C в течение 10 мин и регистрацией теплового, нейрогенного и эндотелиального ИТВ. Локальное

Таблица 4. ИТВ у пациенток с ММС в зависимости от степени ожирения

Table 4. Index of thermal vasodilation in patients with MS, depending on the degree of obesity

ИТВ	Избыточная масса – 1-я группа (n=24)	Ожирение 1-й степени – 2-я группа (n=20)	Ожирение 2-й степени – 3-я группа (n=16)	Ожирение 3-й степени – 4-я группа (n=10)	p
Мышечный	1,4 (0,8–1,7)	0,3 (0,3–0,6)	1,2 (0,9–1,6)	1,2 (0,8–1,6)	$p_{1-2}=0,041$ $p_{2-3}=0,289$ $p_{3-4}=0,977$
Нейрогенный	2,3 (0,7–3,2)	1,0 (0,7–1,1)	1,4 (0,2–2,5)	1,5 (0,3–2,6)	$p_{1-2}=0,037$ $p_{2-3}=0,655$ $p_{3-4}=0,789$
Эндотелиальный	0,9 (0,3–1,0)	0,8 (0,8–0,9)	2,3 (0,7–4,2)	2,0 (0,8–3,2)	$p_{1-2}=0,843$ $p_{2-3}=0,009$ $p_{3-4}=0,678$

нагревание является физиологическим фактором, который приводит к снижению тонуса сосудов, вазодилатации и, следовательно, увеличивает ИТВ.

У пациенток с ММС отмечался недостаточный прирост амплитуд колебаний кожной температуры, что может свидетельствовать о нарушении вазодилаторных механизмов регуляции тонуса сосудов. Мышечный и нейрогенный ИТВ значимо снижались у женщин с 1-й степенью ожирения в сравнении с группой с избыточной массой тела ($p=0,041$ и $0,047$). Наиболее низкая реакция эндотелия наблюдалась при переходе в 1-ю степень ожирения в сравнении с женщинами с избытком массы тела (табл. 4).

Полученные данные позволяют сделать заключение, что у пациенток с ММС и ожирением нарушается функционирование механизмов, регулирующих вазодилатацию, в первую очередь – эндотелиального компонента.

Обсуждение

Все пациентки с ММС в нашем исследовании имели гипонидный тип ожирения и снижение концентрации эстрадиола. По данным литературы, в периоде менопаузы избыточная масса тела и ожирение регистрируются более чем у 1/2 женщин [5]. Женские половые гормоны участвуют в регуляции сосудистого тонуса, и их дефицит может способствовать формированию артериальной гипертензии в периоде половой инволюции. В исследуемой нами группе 60% женщин с ММС имели гипертоническую болезнь.

По данным УЗИ и расчетного индекса HSI стеатоз печени регистрировался у 100% пациенток. НАЖБП является составной частью МС и чаще регистрируется у женщин в возрасте 40–50 лет с различными метаболическими нарушениями, особенно в периоде менопаузы, что позволяет отнести их в группу риска по данной нозологии [14]. По некоторым данным, стеатоз печени диагностируется у 37–58% женщин с ММС [6]. Женщины в постменопаузе имеют более выраженный фиброз печени и худший жизненный прогноз по сравнению с мужчинами и женщинами в период перименопаузы [15]. У больных с ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным исследований, 75–93%, а при морбидном ожирении – до 100% [16].

По некоторым исследованиям, расстройства функциональных показателей печени чаще обнаруживаются у женщин [17]. В исследуемой группе пациенток с ММС уровень трансаминаз оставался в пределах референсных значений, что исключает стеатогепатит. У 13% женщин со стеатозом повышен уровень ЩФ. В литературе есть данные, что увеличение выраженности ожирения и дисфункции висцерального жира у пациенток с НАЖБП сопровождается нарастанием структурно-функциональных нарушений со стороны печени [9].

В настоящее время ЭД рассматривается как универсальное неспецифическое звено в патогенезе многих заболеваний. Одной из наиболее ярких отличительных особенностей эндотелиальных клеток является их функциональная гетерогенность, что позволяет выделить несколько типовых форм дисфункции эндотелия (вазомоторную, гемостатическую, адгезионную и ангиогенную) [12]. Все маркеры ЭД достоверно повышены у наших пациенток с ММС. Увеличение количества ДЭЦ и vWFAg говорит о повреждении эндотелия и нарушении его гемостатической функции. Et-1 является вазоконстриктором, отражает степень нарушений вазомоторной функции эндотелия, негативно влияет на гемодинамику печени, а также активирует звездчатые клетки, что способствует развитию фиброза. Увеличение медианы концентрации VEGF в крови исследуемых нами женщин с ожирением 2-й степени в сравнении с 1-й степенью может говорить о прогрессировании ангиогенной дисфункции по мере увеличения выраженности ожирения. Недостаточный прирост амплитуд колебаний кожной температуры при инструментальной оценке функционального состояния эндотелия может свидетельствовать о нарушении вазодилаторных механизмов регуляции тонуса сосудов.

Очевидно, что пол, наличие избыточной массы тела и ожирения, менопаузальный статус, дефицит эстрогенов и выраженность ЭД влияют на течение и исход НАЖБП и требуют стратификации, что может способствовать эффективному поиску подходов к диагностике и терапии в этой группе риска.

Заключение

Таким образом, ММС сопровождается формированием стеатоза печени и развитием ЭД с повреждением эндотелиоцитов и нарушением вазомоторной, гемостатической и ангиогенной функции эндотелия со снижением ИТВ, прогрессирующей по мере увеличения выраженности ожирения.

Пациенткам с ММС для оценки состояния печени рекомендуется проведение комплексного инструментально-лабораторного обследования, включающего УЗИ печени, определение биохимических показателей (маркеры цитолиза и холестаза) и расчет индекса HSI.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.А. Булатова – написание текста публикации; Т.П. Шевлюкова – разработка дизайна исследования, редактирование публикации; И.Л. Гуляева, А.А. Соболев – сбор данных, статистическая обработка материала; В.В. Хасанова – сбор данных.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.A. Bulatova – writing the article; T.P. Shevlyukova – research design development, article editing; I.L. Gulyaeva, A.A. Sobol –

data collection, statistical data processing; V.V. Khasanova – data collection.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» (протокол №5 от 24.05.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Vagner Perm State Medical University (protocol №5 dated 24.05.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Баранова Е.И., Большакова О.О. Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе. *Обзоры клинической кардиологии.* 2005;1:2-11 [Baranova EI, Bol'shakova OO. Metabolic cardiovascular syndrome in postmenopause. *Reviews of the Clinical Kardiologii.* 2005;1:2-11 (in Russian)].
2. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2004 [Serov VN, Prilepskaia VN, Ovsiannikova TV. *Gynekologicheskaja endokrinologija.* Moscow: MEDpress-inform, 2004 (in Russian)].
3. Giannini A, Caretto M, Genazzani AR, Simoncini T. Menopause, Hormone Replacement Therapy (HRT) and Obesity. *Curre Res Diabetes and Obes J.* 2018;7(1):555704.
4. Сметанин М.Ю., Пименов Л.Т., Пименова Л.И. Клинико-функциональное состояние печени при менопаузальном метаболическом синдроме. *Практическая медицина.* 2010;4(10). Режим доступа: <http://pmarchive.ru/kliniko-funkcionalnoe-sostoyanie-pecheni-pri-menopauzalnom-metabolicheskom-sindrome/> Ссылка активна на 15.02.2023 [Smetanin MJ, Pimenov LT, Pimenova LI. Clinical and functional state of the liver in menopausal metabolic syndrome. *Prakticheskaja Meditsina.* 2010;4(10). Available at: <http://pmarchive.ru/kliniko-funkcionalnoe-sostoyanie-pecheni-pri-menopauzalnom-metabolicheskom-sindrome/> Accessed: 15.02.2023 (in Russian)].
5. Сандакова, Е.А., Жуковская И.Г. Особенности течения периода менопаузального перехода и ранней постменопаузы у женщин с различными типами и степенью ожирения. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;1:16-22 [Sandakova EA, Zhukovskaya IG. Features of the course of the menopausal transition and early postmenopause in women with different types and degrees of obesity. *RMZh. Mat' i ditia.* 2019;1:16-22 (in Russian)].
6. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9.
7. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив.* 2022;94(2):216-53 [Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. National Consensus for physicians on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and its main comorbid conditions. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(2):216-53 (in Russian)].

8. Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Опалинская И.В., и др. Обзор методов лабораторной диагностики, применяемых при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и алкогольной болезни печени (АБП) на современном этапе. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;164(4):72-7 [Tarasova LV, Tsyganova YuV, Opalinskaya IV, et al. Review of laboratory diagnostic methods used in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic liver disease (ABP) at the present stage. *Eksperimental'naiia i Klinicheskaia Gastroenterologiya*. 2019;164(4):72-7 (in Russian)].
9. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(1):30-4 [Smirnova EN, Shul'kina SG. The content of leptin, soluble leptin receptors and free leptin index in patients with metabolic syndrome. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2017;14(1):30-4 (in Russian)].
10. Ковалева Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(4):356-70 [Kovaleva YuV. Adipose tissue hormones and their role in the formation of hormonal status and pathogenesis of metabolic disorders in women. *Arterial'naiia gipertenziia*. 2015;21(4):356-70 (in Russian)].
11. Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., и др. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;7:45-53 [Tirikova OV, Kozlova NM, Eliseev SM, et al. Endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Eksperimental'naiia i Klinicheskaia Gastroenterologiya*. 2022;7:45-53 (in Russian)].
12. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2017;1(61):4-15 [Petrishchev NN, Vasina LV, Vlasov TD. Endothelial dysfunction and its main markers. *Regional'noe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulatsiia*. 2017;1(61):4-15 (in Russian)].
13. Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive Liver Dis*. 2010;42:503-8.
14. Florentino GSA, Cotrim HP, Vilar CP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in menopausal women. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(3):180-5.
15. Klair JS, Yang JD, Abdelmalek MF, et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;64(1):85-91.
16. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(5):936-44.
17. Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Богорянова П.А. и др. Клинические и метаболические особенности неалкогольной жировой болезни печени у мужчин и женщин. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):45-51 [Krivosheev AB, Kuimov AD, Bogoryanova PA, et al. Clinical and metabolic features of non-alcoholic fatty liver disease in men and women. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(2):45-51 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCOR.RU

Особенности течения хирургической постменопаузы на фоне первичного гипотиреоза

Д.К. Мурадова^{✉1}, А.Э. Эседова², Ф.С. Мамедов², Т.С. Магомедова²

¹ООО «Центр медицины и диагностики „Мой доктор“», Махачкала, Россия;

²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия

Аннотация

Обоснование. В последние десятилетия частота оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы неуклонно повышается. В гинекологической практике предпочтение отдается малоинвазивной хирургии и прецизионным методам лечения, особенно в отношении яичников. Несмотря на современный подход, сохранить данный эндокринный орган удается не всегда, что приводит к хирургической менопаузе (ХМ). Достаточно высокая частота встречаемости ХМ, ассоциированной с пангистерэктомией, и первичного гипотиреоза в позднем репродуктивном возрасте часто приводит к их сочетанию. Клинические проявления, усугубляя друг друга, формируют неблагоприятный порочный круг.

Цель. Изучить особенности течения ХМ на фоне первичного гипотиреоза.

Материалы и методы. В проспективное клиническое исследование включены 130 женщин в возрасте от 45 до 55 лет после ХМ в анамнезе. Основную группу составили 70 пациенток с ХМ на фоне субклинического первичного гипотиреоза. Контрольная группа – 60 пациенток с ХМ без патологии щитовидной железы. Нами произведена оценка влияния гипотиреоза на течение ХМ путем сравнения различных показателей основной и контрольной групп.

Результаты исследования. Установлено, что у пациенток основной группы преобладали тяжелая у 26,5% и среднетяжелая у 38,8% лиц степени тяжести климактерического синдрома, тогда как у пациенток контрольной группы такие формы встречались в 2 раза реже. У женщин основной группы уровень триглицеридов превышал данный показатель женщин контрольной группы в 1,3 раза ($2,6 \pm 0,86$ и $1,43 \pm 0,33$ моль/л соответственно). Общая активность щелочной фосфатазы сыворотки крови у пациенток в группах была на 29,8% выше по отношению к активности щелочной фосфатазы у практически здоровых женщин.

Заключение. Можно сделать вывод о том, что степень выраженности менопаузальных расстройств зависит от состояния щитовидной железы и протекает в более тяжелых формах у лиц основной группы, страдающих гипотиреозом. Кроме того, у пациенток основной группы, отягощенных гипотиреозом, дислипидемия более выражена, что дает предпосылки для развития серьезных заболеваний в будущем, в частности сердечно-сосудистой системы, неблагоприятного течения метаболического синдрома и развития в последующем постменопаузального остеопороза.

Ключевые слова: менопауза, хирургическая менопауза, хирургическая постменопауза, менопаузальный синдром, гипотиреоз

Для цитирования: Мурадова Д.К., Эседова А.Э., Мамедов Ф.С., Магомедова Т.С. Особенности течения хирургической постменопаузы на фоне первичного гипотиреоза. Гинекология. 2024;26(2):191–195. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202791

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

В последние десятилетия отмечается значительное увеличение гормонально зависимых заболеваний матки, требующих хирургического лечения у женщин в позднем репродуктивном возрасте, пери- и постменопаузе. В гинекологической практике преимущество отдается малоинвазивной хирургии и прецизионным методам лечения в особенности при операциях на яичниках. Несмотря на современный подход, сохранить их удается не всегда, что приводит к хирургической менопаузе (ХМ).

Овариоэктомия сопровождается сложными реакциями нейроэндокринной системы, характеризующими процесс адаптации женского организма к новым условиям [1]. Нарушение гомеостаза на фоне выключения функции яичников приводит к развитию постовариоэктомического синдрома, который, по данным ряда авторов, развивается в 60-95%

случаев [2, 3]. По данным литературы, от 35 до 83% пациенток, перенесших гистерэктомию с придатками, отмечают появление ожирения, атрофических изменений влагалища и снижение либидо. Значительная часть пациенток, подвергшихся оперативному вмешательству, страдает урогенитальными расстройствами, связанными с анатомическим либо функциональным нарушением функции мочеполовой системы [4].

Почти все регионы Российской Федерации относятся к йододефицитным, при этом Республика Дагестан занимает одну из ведущих позиций. Длительный дефицит йода в организме приводит к снижению синтеза тиреоидных гормонов, компенсаторному повышению секреции тиреотропного гормона гипофиза и гипертрофии щитовидной железы (ЩЖ), развитию эндемического зоба и гипотиреоза. По различным данным, до 50% населения Республики Даге-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мурадова Джемиля Кадировна** – врач – акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики ООО «Центр медицины и диагностики „Мой доктор“». E-mail: djema21.83@mail.ru

Эседова Асият Эседовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического фак-тов ФГБОУ ВО ДГМУ

Мамедов Ферзи Султанович – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО ДГМУ

Магомедова Тейли Султановна – ассистент каф. неврологии фак-та повышения квалификации и последипломной переквалификации специалистов ФГБОУ ВО ДГМУ

✉ **Dzhemilya K. Muradova** – obstetrician-gynecologist, ultrasound doctor, Medical and diagnostic center „My doctor“ LLC. E-mail: djema21.83@mail.ru; ORCID: 0009-0009-5189-2057

Asiyat E. Esedova – D. Sci. (Med.), Prof., Dagestan State Medical University. ORCID: 0000-0002-9311-1791

Ferzi S. Mamedov – Student, Dagestan State Medical University. ORCID: 0009-0002-1621-1067

Teyli S. Magomedova – Assistant, Dagestan State Medical University. ORCID: 0009-0002-1637-7323

Features of post-surgical menopause with concomitant primary hypothyroidism: A prospective single-stage clinical study

Dzhemilya K. Muradova^{✉1}, Asiyat E. Esedova², Ferzi S. Mamedov², Teyli S. Magomedova²

¹Medical and diagnostic center „My doctor“ LLC, Makhachkala, Russia;

²Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Abstract

Background. In recent decades, the frequency of surgical interventions on reproductive system organs has been steadily increasing. In gynecological practice, preference is given to minimally invasive surgery and precision treatments, especially involving ovaries. Despite the modern approach, it is not always possible to preserve this endocrine organ, which leads to post-surgical menopause (PSM). The relatively high incidence of total hysterectomy-associated PSM and primary hypothyroidism in late reproductive age often leads to their combination. Clinical manifestations aggravating each other form an unfavorable vicious circle.

Aim. To study the features of the PSM course with concomitant primary hypothyroidism.

Materials and methods. A prospective clinical study included 130 women aged 45 to 55 years with a history of PSM. The main group consisted of 70 patients with PSM with subclinical primary hypothyroidism. A control group included 60 PSM patients without thyroid disorders. We assessed the effect of hypothyroidism on the PSM course by comparing several indicators in the main and control groups.

Results. It was found that in the main group patients, severe 26.5% and moderate 38.8% menopausal syndrome prevailed, while in the control group patients, such forms were twice as common. In the women of the main group, the levels of triglycerides were higher than those in the control group by 1.3 times (2.6 ± 0.86 mmol/L and 1.43 ± 0.33 mmol/L, respectively). The total serum alkaline phosphatase activity in patients in the study groups was 29.8% higher than in healthy women.

Conclusion. It can be concluded that the severity of menopausal disorders depends on the thyroid status, with more severe in patients of the main group with hypothyroidism. In addition, in patients of the main group with hypothyroidism, dyslipidemia is more pronounced, which predisposes them to severe diseases in the future, in particular cardiovascular disorders, the unfavorable course of metabolic syndrome, and the development of postmenopausal osteoporosis.

Keywords: menopause, surgical menopause, surgical postmenopause, climacteric syndrome, hypothyroidism

For citation: Muradova DK, Esedova AE, Mamedov FS, Magomedova TS. Features of post-surgical menopause with concomitant primary hypothyroidism: A prospective single-stage clinical study. *Gynecology*. 2024;26(2):191–195. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202791

стан имеют эндемический зоб, что у 30% из них приводит к гипопункции ЩЖ и необходимости заместительной гормональной терапии [5, 6].

Все заболевания ЩЖ чаще встречаются у женщин, а в постменопаузе их количество значительно возрастает [6, 7]. Гипотиреоз, особенно его субклиническая форма, является одной из наиболее часто встречающихся эндокринопатий. Несмотря на высокий уровень заболеваемости и наличие факторов риска, часто гипотиреоз остается недиагностированным, при этом его распространенность после 40 лет достаточно высока.

Нераспознанная дисфункция ЩЖ приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, переломов костей, когнитивных нарушений, депрессии и увеличению смертности.

Достаточно высокая частота встречаемости ХМ, ассоциированной с пангистерэктомией, и первичного гипотиреоза в позднем репродуктивном возрасте часто приводит к их сочетанию. Клинические проявления, взаимно усугубляя друг друга, формируют неблагоприятный порочный круг. ХМ лишает ЩЖ стимулирующего влияния эстрогенов, что усугубляет течение климактерического синдрома и прочие клинические проявления периода менопаузального перехода особенно при дефиците тиреоидных гормонов за счет усиления обменных нарушений [7, 8].

Цель исследования заключалась в изучении особенностей течения ХМ на фоне первичного гипотиреоза для оптимизации подходов к коррекции гормонального дисбаланса.

Материалы и методы

В проспективное одноэтапное клиническое исследование включены 130 женщин в возрасте от 45 до 55 лет (средний возраст составил $48,6 \pm 1,2$ года) после наступления ХМ.

Таблица 1. Показания к оперативному лечению, n=130

Table 1. Indications for surgical treatment, n=130

Показания	Пациентки	
	абс.	%
Множественная миома матки	36	28,5
Рецидивирующая гиперплазия эндометрия без эффекта от консервативной терапии	27	20
Субмукозная миома матки	20	14,6
Аденомиоз	49	36,9

На момент начала наблюдения оперативное вмешательство было проведено не менее чем год и не более 5 лет назад (в среднем – $3,5 \pm 0,53$ года).

В зависимости от состояния ЩЖ нами были сформированы две клинические группы. Основную группу составили 70 пациенток с ХМ на фоне субклинического первичного гипотиреоза. Контрольную группу составили 60 пациенток с ХМ без патологии ЩЖ.

Нами произведена оценка влияния субклинического первичного гипотиреоза на течение ХМ путем сравнения различных показателей основной и контрольной групп. Все женщины были консультированы врачом-эндокринологом.

Пациентки, включенные в исследование, проходили углубленное клиническое обследование, включающее биохимический анализ крови, липидограмму, коагулограмму, определение концентрации показателей фосфорно-кальциевого метаболизма. Для дополнительной оценки симптомов всем

Рис. 1. Причины гипотиреоидного состояния ЩЖ в основной группе, %.

Fig. 1. uses of hypothyroidism in the main group, %.

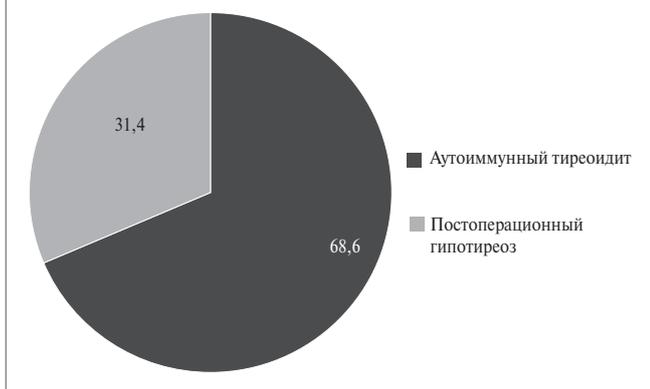
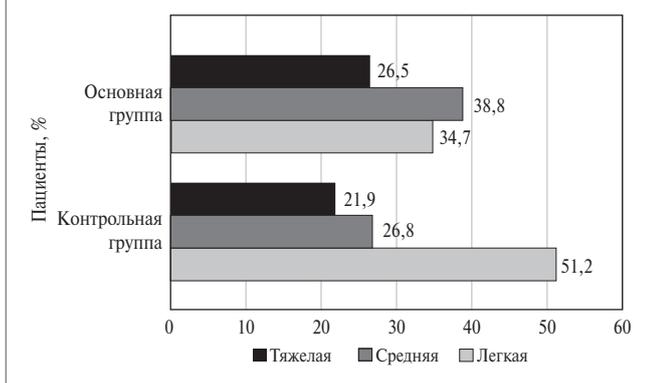
**Рис. 2. Степень тяжести климактерического синдрома в группах после развития ХМ, n=130.**

Fig. 2. Severity of menopausal syndrome in the study groups after the development of PSM, n=130.



пациенткам были выполнены денситометрия костной ткани и определение состояния по балльной климактерической шкале Грина.

Результаты

Всем пациенткам, включенным в исследование, ранее было выполнено удаление матки в сочетании с двусторонней аднексэктомией, из них в 92/130 (70,8%) случаях – субтотальная гистерэктомия, в 38/130 (29,2%) – тотальная гистерэктомия. Хирургическое лечение выполнено по поводу различных доброкачественных гинекологических заболеваний, представленных в табл. 1. Во всех случаях они сочетались с доброкачественными образованиями яичников разной гистологической структуры.

Мы изучили патогенез гипотиреоза в основной группе. Его причиной у 48 (68,6%) пациенток стал аутоиммунный тиреоидит, у 22 (31,4%) – хирургическое вмешательство на ЩЖ (рис. 1). Основной причиной операций на ЩЖ были узловой коллоидный зоб (17/22 случаев) и многоузловой токсический зоб (5/22).

В табл. 2 представлены средние значения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в группах на момент включения в исследование. Субклинический гипотиреоз выявлен впервые и ранее не был компенсирован.

Таблица 2. Средние значения уровня ТТГ в сыворотке крови в группах на момент включения в исследование

Table 2. Mean serum thyroid-stimulating hormone levels in the study groups at the time of enrollment in the study

Основная группа (n=70)	Группа контроля (n=60)
ТТГ, мкМЕ/мл	ТТГ, мкМЕ/мл
8,3±0,32*	2,5±0,11

*Различия достоверны, $p < 0,05$.**Таблица 3. Частота менопаузальных симптомов у пациенток**

Table 3. Frequency of menopausal symptoms in patients

Симптомы	Основная группа (n=70)		Контрольная группа (n=60)	
	абс.	%	абс.	%
Приливы жара и потливость	57	82,9*	30	50
Панические атаки	46	64,3*	9	15
Затрудненное дыхание	62	90*	31	51,7
Нервозность	62	87,1*	37	61,4
Тахикардия в покое	60	85,7*	22	36,7
Головные боли	58	82,9*	27	45
Дисфория или депрессия	48	68,6*	19	31,7
Нарушения сна	56	80*	18	30
Нарушение концентрации	33	47,1*	18	30
Напряжение и сдавление в голове и теле	18	25,7	15	25
Мышечные и суставные боли	41	58,6*	23	38,3

*По сравнению с контрольной группой различия достоверны, $p < 0,05$.

Мы изучили степень тяжести климактерического синдрома с помощью шкалы Грина у женщин основной и контрольной групп. Все женщины после развития ХМ имели клинические проявления постовариоэктомического синдрома (100%). Проведен анализ полученных результатов по четырем основным разделам шкалы Грина. При сравнении полученных баллов по данным разделам в группах выявлено, что у женщин основной группы вазомоторные симптомы были значительно более выражены, чем у женщин в группе контроля. В среднем в основной группе пациентки набрали 21,24±3,79 балла, тогда как в группе контроля данный показатель был достоверно меньше – 7,21±4,45 балла ($p < 0,05$). При этом отмечена тенденция к различиям по разделу «депрессия» (11,58±2,08 и 6,43±1,39 балла соответственно, $p < 0,05$). По остальным разделам достоверных различий не выявлено.

В табл. 3 представлен сравнительный углубленный по симптомному анализу обследованных женщин.

Установлено, что у пациенток основной группы преобладали тяжелая (26,5%) и среднетяжелая (38,8%) степени тяжести климактерического синдрома, тогда как у пациенток контрольной группы такие формы встречались в 1,5 раза реже и преобладали менопаузальные жалобы легкой степени (рис. 2).

Резкое снижение эстрогенного влияния у женщин с постовариоэктомическим синдромом привело к негативным изменениям в липидном спектре крови. Состояние липидного обмена у больных с ХМ характеризовалось увеличением числа атерогенных фракций и гиперхолестеринемией (средние значения общего холестерина в группе контроля – $5,8 \pm 1,50$ ммоль/л, в основной группе – $6,87 \pm 2,35$ ммоль/л). У женщин из основной группы уровень триглицеридов превышал данный показатель женщин из контрольной группы ($2,6 \pm 0,86$ и $1,43 \pm 0,33$ ммоль/л соответственно).

У большинства женщин из контрольной группы гликемический профиль не был изменен – 42/60 (70%). У 17/70 (24,3%) женщин из основной группы наблюдалась пониженная толерантность к глюкозе. При исследовании состояния системы гемостаза у женщин, включенных в исследование, не выявлено существенных нарушений.

Нами изучен характер снижения минеральной плотности костной ткани в обеих группах. При оценке минеральной плотности костной ткани установлено ее достоверное снижение у пациенток из основной группы относительно пациенток контрольной группы, что может быть обусловлено замедлением процесса костеобразования на фоне первичного гипотиреоза.

В табл. 4 представлены показатели фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма в зависимости от функционального состояния ЩЖ.

Результаты исследования показали, что у подавляющего числа больных из группы контроля показатели фосфорно-кальциевого обмена были в пределах нормы, за исключением незначительной гипокальциемии, гиперкальциурии и легкой гипофосфатемии. Обращает на себя внимание снижение уровня паратиреоидного гормона, что может иметь место после ХМ и свидетельствовать о постменопаузальном остеопорозе.

Общая активность щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки крови у пациенток в группах была на 29,8% выше по отношению к активности ЩФ у практически здоровых женщин.

Значения кальция в сыворотке крови у всех обследуемых больных в сравнении с группой контроля не претерпели существенных изменений. В качестве маркера костной резорбции у пациенток основной группы нами исследовано содержание СТх. Изолированное увеличение СТх у пациенток с гипотиреозом на фоне снижения костно-щелочной фосфатазы и остеокальцина свидетельствует о разобщении процессов ремоделирования кости и объясняется относительным замедлением костеобразования, свойственным гипотиреозу.

Таким образом, наши данные могут свидетельствовать о координирующей роли йода в регуляции фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у женщин после наступления ХМ.

Заключение

Таким образом, степень выраженности менопаузальных расстройств зависит от состояния ЩЖ и протекает в более тяжелых формах у лиц, страдающих первичным гипотиреозом. Кроме того, у пациенток основной группы, отягощенных гипотиреозом, дислипидемия была более выражена, что дает предпосылки развития в будущем серьезных осложнений, в частности заболеваний сердечно-сосудистой системы, неблагоприятного течения метаболического синдрома и развития в последующем постменопаузального остеопороза тяжелой степени. Целесообразно отметить, что женщинам после оперативного вмешательства, которое приводит к ХМ, необходима тщательная оценка статуса ЩЖ. Данная рекомендация продиктована необходимостью

Таблица 4. Показатели фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма в группах

Table 4. Indicators of phosphorus-calcium metabolism and bone metabolism in groups

Показатели	Группа	
	основная (n=70)	контрольная (n=60)
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,18±0,04	1,21±0,05
P, ммоль/л	0,88±0,03	1,01±0,02
ЩФ, Ед/л	91,3±4,76*	81±2,68
КЩФ, Ед/л	45,8±2,11*	34,9±1,96
ОК, нг/мл	12,76±1,28*	8,1±1,39
КТ, пг/мл	2,8±1,06*	4,6±1,35
ОПР/кр, мкг/мкм. кр.	4,11±0,09*	2,39±0,04
ПТГ, пг/мл	53,19±2,15	52,67±1,83

*Статистически значимые отличия ($p < 0,05$).

Примечание. КЩФ – костно-щелочная фосфатаза, ОК – остеокальцин, КТ – кальцитонин, ОПР/кр. – экскреция оксипролина с мочой натощак по отношению к экскреции креатинина, ПТГ – паратиреоидный гормон.

своевременной коррекции симптомов для оптимизации подходов к выбору режимов менопаузальной гормональной терапии, что позволит снизить заболеваемость и улучшить качество жизни пациенток.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Д.К. Мурадова – непосредственное лечение пациентов, ведение документации, обработка и написание текста статьи, обработка литературных данных по теме; А.Э. Эседова – непосредственное лечение пациентов, ведение документации, обработка и написание текста статьи; Ф.С. Мамедов – помощь в систематизации и обработке первичной документации и индивидуальных карт пациентов; Т.С. Магомедова – помощь в систематизации и обработке первичной документации и индивидуальных карт пациентов, отбор больных для включения в исследование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. D.K. Muradova – patient management, documentation maintenance, processing and writing of the article text, literature review; A.E. Esedova – patient management, documentation maintenance, processing and writing of the article text; F.S. Mamedov – assistance in the systematization and processing of primary documentation and individual patient cards; T.S. Magomedova – assistance in the systematization and processing of primary documentation and individual patient cards, selection of patients for inclusion in the study.

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

ФГБОУ ВО ДГМУ (протокол от 28.12.2017). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Dagestan State Medical University (protocol dated 28.12.2017). 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.

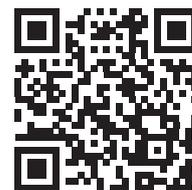
Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Балан В.Е., Зайдиева Я.З., Петрухин В.А. Сложные вопросы терапии менопаузальных нарушений. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Balan VE, Zaidieva IaZ, Petrukhin VA. Slozhnye voprosy terapii menopauzal'nykh narushenii. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
2. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2021 [Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny. Klinicheskie rekomendatsii. 2021 (in Russian)].
3. Киеня Т.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Вторичный гипотиреоз у взрослых: диагностика и лечение. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2019;15(2):64-72 [Kienia TA, Morgunova TB, Fadeyev VV. Secondary hypothyroidism in adults: diagnosis and treatment. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2019;15(2):64-72 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket10303
4. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нариманова М.Р. Улучшение качества жизни пациенток в пери- и постменопаузе. *РМЖ*. 2017;25(26):1961-4 [Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Narimanova MR. Improvement of quality of life in peri- and postmenopausal women. *RMJ*. 2017;25(26):1961-4 (in Russian)].
5. Абусуев С.А., Алиметова К.А., Атаев М.Г. Эффективность профилактики йододефицита в приморских и неприморских городах республики Дагестан. *Известия ДГПУ*. 2014;(4):39-42 [Abusuev SA, Alimetova KA, Ataev MG. The effectiveness of the iodine deficiency prevention in the coastal and non-coastal towns in the republic of Dagestan. *Izvestiia DGPU*. 2014;(4):39-42 (in Russian)].
6. Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, Anderson GL. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol*. 2013;121(1):172-6. DOI:10.1097/aog.0b013e31827a08c8
7. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17(2):242-55. DOI:10.1097/gme.0b013e3181d0f6b9
8. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):202-16. DOI:10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2016;127(1):166. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2018;131(3):604.

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU