

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

CONSILIUM
MEDICUM

№3 | 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

Дарья Головная
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)
d.golovnia@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

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

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

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

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

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

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

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Registration number: ПИ №ФЦ77-63961. Publication frequency: 4 times per year.

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

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

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

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

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

All rights reserved. 2024.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

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

Daria Golovnya
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)
d.golovnia@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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Эффективность и приемлемость системной энзимотерапии в комплексном лечении вульвовагинита, вызванного условно-патогенными микроорганизмами. Результаты рандомизированного исследования

В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, П.Р. Абакарова, А.Е. Донников, А.Т. Уруймагова 200

Характеристика маточных кровотечений, возникающих при использовании орального контрацептива, содержащего дроспиренон в комбинации с эстетролом
И.В. Кузнецова, Л.В. Евсюкова 210

Комплексная оценка качества жизни пациенток с пролапсом тазовых органов перед проведением хирургического лечения
Р.А. Шахалиев, Н.Д. Кубин, Т.П. Никитина, Т.И. Ионова, Д.Д. Шкарупа 216

Распространенность лейомиомы матки на примере популяции женщин Свердловской области
О.Ю. Севостьянова, Т.В. Чумарная, Н.Е. Севостьянова, С.Р. Беломестнов, Т.А. Обоскалова, О.Д. Стриганова 223

Дифференциальная диагностика доброкачественных опухолей и злокачественных новообразований яичников на основании метаболизма крови
М.В. Юрова, А.О. Токарева, В.В. Чаговец, Н.Л. Стародубцева, В.Е. Франкевич 229

Возможности профилактики эндотелиальной дисфункции и атеросклеротического поражения сосудов у пациенток в перименопаузе
И.А. Лапина, Ю.Э. Доброхотова, Я.А. Никитенко, А.Г. Тянь, Т.Г. Чирвон, В.В. Таранов 237

Возможности сочетания малоинвазивных технологий и фитотерапии в маммологии – безопасный и эффективный дуэт
Л.В. Покуль, М.Р. Оразов, М.Г. Лебедева, А.О. Демина 242

Полиморфный вариант rs440837 A>G в гене ZBTB10 ассоциирован с формированием рака молочной железы умеренной степени дифференцировки
К.Н. Пасенов, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносоев 249

ОБЗОРЫ

Возможности и перспективы локального применения гиалуроновой кислоты при вульвовагинальной атрофии у женщин репродуктивного возраста
В.Н. Прилепская, Н.М. Назарова, А.Р. Девяткина, П.Р. Абакарова, Е.А. Межевитинова 254

Обильные менструальные кровотечения и анемия: проблема нарастает и требует решения
Г.Е. Чернуха 260

Химиопротекторные свойства 3,3'-дииндолилметана: от экспериментального до клинического применения
А.В. Власов, О.В. Якушевская 270

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Персонализированный подход к проведению прегравидарной подготовки у женщин с хроническим эндометритом. Клинический разбор
Т.Ю. Пестрикова, У.Ж. Хамроева 275

Некротизирующий фасциит как редкая форма послеродового сепсиса
Т.Е. Белокриницкая, Е.В. Голыгин, Д.П. Фомин, Е.В. Шальнева, О.А. Чугай, А.А. Ослопова, О.В. Луговская 283

Трофобластическая болезнь плацентарного ложа в практике гинеколога
И.Е. Фадеев, Т.Н. Сотникова, Е.А. Брузгин, Т.Н. Полётова, Т.В. Полушкина 292

Эхографические подходы к диагностике и оценке обструктивных уropатий у беременных
С.М. Воеводин, А.А. Юсуфов, Т.В. Шеманаева 297

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

The effectiveness and acceptability of systemic enzyme therapy in the complex treatment of vulvovaginitis caused by opportunistic microorganisms: Open-label single-center prospective comparative randomized study
Vera N. Prilepskaya, Elena A. Mezhevitinova, Patimat R. Abakarova, Andrey E. Donnikov, Ada T. Uruymagova 200

Characteristics of uterine bleeding associated with an oral contraceptive containing drospirenone in combination with estetrol: A multicenter observational study
Irina V. Kuznetsova, Liudmila V. Evsyukova 210

Comprehensive assessment of the quality of life in patients with pelvic organ prolapse before surgical treatment: A prospective cohort observational study
Rustam A. Shakhaliyev, Nikita D. Kubin, Tatiana P. Nikitina, Tatyana I. Ionova, Dmitry D. Shkarupa 216

The prevalence of uterine fibroids in Sverdlovsk region: A retrospective study
Olga Yu. Sevostyanova, Tatiana V. Chumarnaya, Natal'ia E. Sevostyanova, Sergei R. Belomestnov, Tat'iana A. Oboskalova, Olga D. Striganova 223

Differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors based on the blood metabolome
Maria V. Iurova, Alisa O. Tokareva, Vitaliy V. Chagovets, Natalia L. Starodubtseva, Vladimir E. Frankevich 229

Options for the prevention of endothelial dysfunction and atherosclerotic vascular lesions in perimenopausal patients: A prospective study
Irina A. Lapina, Yulia E. Dobrokhotova, Yana A. Nikitenko, Anatoly G. Tyan, Tatiana G. Chirvon, Vladislav V. Taranov 237

Combining minimally invasive technologies and phytotherapy in mammology: A safe and effective duet. A prospective study
Liliana V. Pokul, Mekan R. Orazov, Marina G. Lebedeva, Alina O. Demina 242

A polymorphic variant of rs440837 A>G in the ZBTB10 gene is associated with the occurrence of moderately differentiated breast cancer
Konstantin N. Pasenov, Irina V. Ponomarenko, Mikhail I. Churnosov 249

REVIEWS

Potential and perspectives of local application of hyaluronic acid in vulvovaginal atrophy in women of reproductive age
Vera N. Prilepskaya, Niso M. Nazarova, Anastasia R. Devyatkina, Patimat R. Abakarova, Elena A. Mezhevitinova 254

Heavy menstrual bleeding and anemia: The problem is growing and requires a solution
Galina E. Chernukha 260

Chemopreventive properties of 3,3'-diindolylmethane: From experimental to clinical studies
Andrei V. Vlasov, Oksana V. Yakushevskaya 270

CASE REPORTS

Personalized approach to pre-graduate preparation in women with chronic endometritis. Case report
Tatiana Yu. Pestrikova, Umida Zh. Khamroeva 275

Necrotizing fasciitis as a rare form of postpartum sepsis
Tatiana E. Belokrinitskaya, Evgeny V. Golygin, Dmitry P. Fomin, Elena V. Shal'nyova, Olesya A. Chugai, Anna A. Oslopova, Olga V. Lugovskaya 283

Trophoblastic disease of the placental bed in the practice of a gynecologist
Igor E. Fadeev, Tatiana N. Sotnikova, Evgenii A. Bruzgin, Tatiana N. Poletova, Tatiana V. Polushkina 292

Echographic approaches to diagnosing and evaluating obstructive uropathies in pregnant women
Sergey M. Voevodin, Akif A. Yusufov, Tatiana V. Shemanaeva 297

Эффективность и приемлемость системной энзимотерапии в комплексном лечении вульвовагинита, вызванного условно-патогенными микроорганизмами. Результаты рандомизированного исследования

В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова[✉], П.Р. Абакарова, А.Е. Донников, А.Т. Уруймагова

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

Аннотация

Обоснование. Самыми распространенными, изучаемыми и все равно вызывающими много вопросов заболеваниями являются вульвовагинальные инфекции. Установлено, что наличие нарушения соотношения представителей микробиоты влагалища не всегда ведет к развитию патологии, поскольку развитие и исход заболевания во многом зависят от состояния макроорганизма, включая состояние иммунной системы. На сегодняшний день единственным методом оценки состояния локального иммунитета остается микроскопия мазка с подсчетом числа лейкоцитов. Альтернативой подсчету числа лейкоцитов может служить оценка иммунологических показателей (например, транскрипционный профиль генов цитокинов). Комплексный подход к оценке состояния микробиоценоза (соотношение лактобактерий и условно-патогенных микроорганизмов), локального мукозального иммунитета с учетом индивидуальных генетических особенностей пациенток и микроорганизмов позволяет оптимизировать методы лечения вагинитов. Одним из способов повышения эффективности лечения и профилактики рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии является метод системной энзимотерапии, основанный на комплексном воздействии специально подобранной комбинации энзимов растительного и животного происхождения на ключевые физиологические и патофизиологические процессы в организме.

Цель. Изучить клинический эффект и влияние комбинированной терапии антибиотиком и лекарственным препаратом, включающим комплекс ферментов растительного и животного происхождения (Вобэнзим[®]), на состояние микробиоты влагалища, экспрессию генов цитокинов и частоту рецидивов у пациенток с вульвовагинитом бактериальной этиологии.

Материалы и методы. В открытое одноцентровое проспективное сравнительное рандомизированное исследование включены 88 пациенток в соответствии с критериями включения. После рандомизации пациенток на 2 группы основная группа получала комбинированную терапию (克林дамицин крем 2% вагинальный и лекарственный препарат Вобэнзим[®]), пациентки группы сравнения – только стандартную терапию (克林дамицин крем 2% вагинальный). Определены краткосрочные и долгосрочные конечные точки. Первичные конечные точки включали оценку жалоб и динамику количества лейкоцитов в мазках, окрашенных по Граму, и частоту рецидивов; вторичные конечные точки заключались в изучении динамики индекса воспаления, результатов оценки состояния микробиоты влагалища методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием набора реагентов «Фемофлор 16» и микробиологического исследования.

Результаты. При сочетанном применении препарат Вобэнзим[®] потенцирует антибактериальные свойства клиндамицина, снижает индекс воспаления, способствует росту представителей нормальной микробиоты влагалища *Lactobacillus* spp., препятствует активации роста условно-патогенных микроорганизмов и, как результат, предотвращает рецидивы вульвовагинита.

Заключение. Полученные результаты подтверждают обоснованность использования комбинированной терапии (антибиотик + препарат Вобэнзим[®]) для повышения эффективности терапии и поддержания нормоценоза.

Ключевые слова: вульвовагинит, микробиота влагалища, условно-патогенная микрофлора, неспецифический вагинит, системная энзимотерапия, Вобэнзим

Для цитирования: Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Донников А.Е., Уруймагова А.Т. Эффективность и приемлемость системной энзимотерапии в комплексном лечении вульвовагинита, вызванного условно-патогенными микроорганизмами. Результаты рандомизированного исследования. Гинекология. 2024;26(3):200–209. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202867

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Межевитинова Елена Анатольевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mejevitinova@mail.ru

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_prilepская@oparina4.ru

Абакарова Патимат Рапиевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: p_abakarova@oparina4.ru

Донников Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов, врач клин. лабораторной диагностики Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_donnikov@oparina4.ru

Уруймагова Ада Тимуровна – аспирант каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: ada.uruimagova@yandex.ru

[✉] **Elena A. Mezhevitinova** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mejevitinova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2977-9065

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

Patimat R. Abakarova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: p_abakarova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8243-5272

Andrey E. Donnikov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_donnikov@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-3504-2406

Ada T. Uruimagova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ada.uruimagova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5650-3377

The effectiveness and acceptability of systemic enzyme therapy in the complex treatment of vulvovaginitis caused by opportunistic microorganisms: Open-label single-center prospective comparative randomized study

Vera N. Prilepskaya, Elena A. Mezhevitina[✉], Patimat R. Abakarova, Andrey E. Donnikov, Ada T. Uruymagova

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

Abstract

Background. Vulvovaginal infections are the most common, studied, and still causing many questions. It has been established that the disturbance of the ratio of the vaginal microbiota components does not always lead to a disorder since the development and outcome of the disorder largely depend on the state of the macroorganism, including the state of its immune system. To date, the only method for assessing the state of local immunity is smear microscopy with counting leukocytes. An alternative to leukocyte counting is the assessment of immunological parameters (e.g., the transcriptional profile of cytokine genes). An integrated approach to assessing the state of microbiocenosis (the ratio of lactobacilli and opportunistic pathogens) and local mucosal immunity, considering the individual genetic characteristics of patients and microorganisms, makes it possible to optimize treatment methods for vaginitis. One of the ways to increase the effectiveness of treatment and prevention of the recurrence of infectious and inflammatory diseases in gynecology is systemic enzyme therapy based on the complex effect of a specially selected combination of plant and animal origin enzymes on key physiological and pathophysiological processes in the body.

Aim. To study the clinical effect and the effect of combined therapy with an antibiotic and a medicinal product, including a complex of enzymes of plant and animal origin (Wobenzym) on the state of the vaginal microbiota, the expression of cytokine genes, and the recurrence rate in patients with bacterial vulvovaginitis.

Materials and methods. An open-label, single-center, prospective, comparative, randomized study enrolled 88 patients according to inclusion criteria. After randomization of patients into 2 groups, the main group received combination therapy (clindamycin vaginal cream 2% and Wobenzym), and patients of the comparison group received standard therapy only (clindamycin vaginal cream 2%). Short-term and long-term endpoints were defined. The primary endpoints included the assessment of symptoms, the change over time of the number of leukocytes in Gram-stained smears, and the recurrence rate; the secondary endpoints were the study of the change over time of the inflammation index, the results of the assessment of the state of the vaginal microbiota by real-time quantitative polymerase chain reaction using the Femoflor 16 reagent kit and a microbiological study.

Results. When used in combination, Wobenzym potentiates the antibacterial properties of clindamycin, reduces the inflammation index, promotes the growth of the normal microbiota of the vagina (*Lactobacillus* spp.), prevents the growth of opportunistic microorganisms and, as a result, prevents the recurrence of vulvovaginitis.

Conclusion. The results support the use of combination therapy (antibiotic + Wobenzym) to improve the effectiveness of therapy and maintain normocenosis.

Keywords: vulvovaginitis, vaginal microbiota, opportunistic microflora, nonspecific vaginitis, systemic enzyme therapy, Wobenzym

For citation: Prilepskaya VN, Mezhevitina EA, Abakarova PR, Donnikov AE, Uruymagova AT. The effectiveness and acceptability of systemic enzyme therapy in the complex treatment of vulvovaginitis caused by opportunistic microorganisms: Open-label single-center prospective comparative randomized study. *Gynecology*. 2024;26(3):200–209. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202867

Введение

Вульвовагинальные инфекции являются одними из наиболее распространенных, изучаемых и вызывающих много вопросов заболеваний [1]. За последнее десятилетие интерес к проблеме инфекционных процессов не только не уменьшился, но и значительно возрос в связи с устойчивым увеличением их распространенности, неэффективностью терапии и частыми рецидивами.

Сегодня мы знаем, что одним из ключевых аспектов поддержания здоровья женской репродуктивной системы и снижения риска инфекционных и воспалительных заболеваний является здоровая микробиота влагалища. Сохранение стабильности вагинального микробиома определяется двумя основными факторами: состоянием микробиоты и иммунной системы. У здоровых женщин репродуктивного возраста вагинальная микробиота представлена разнообразными аэробными и анаэробными микроорганизмами, причем лактобациллы обычно являются доминирующим видом, обеспечивая высокий уровень противомикробной защиты. Считается, что преобладание *Lactobacillus* spp. на уровне 80–95% от общего состава микробиоты влагалища является ключевым фактором для поддержания здоровья нижних отделов репродуктивного тракта. Одновременно условно-патогенные микроорганизмы должны составлять не более 10% общего состава. В состав микробиоты влагалища входит свыше 400 видов микроорганизмов, включая бактерии, вирусы и грибы [2]. Нарушение баланса между физиологической и условно-патогенной микрофлорой может привести к дисбиотическим состояниям, таким как

бактериальный вагиноз, аэробный вагинит и кандидозный вульвовагинит. Эти состояния являются частой причиной обращения к врачу и могут способствовать развитию воспалительных заболеваний и их осложнений, таких как дисплазия шейки матки, бесплодие, преждевременные роды и низкая масса тела новорожденного [3–5].

В последних рекомендациях Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (2023 г.) вульвовагинальные инфекции классифицируются как бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, трихомонадный вульвовагинит, аэробный/десквамативный вагинит. Редкими состояниями считаются цитолитический вагиноз и вульвовагинальная атрофия [6]. Десквамативный вагинит впервые упомянут в 1965 г. [7], а в 2002 г. описан аэробный вагинит [8]. Считается, что снижение количества *Lactobacillus* spp. и избыточный рост аэробных бактерий, таких как стрептококки группы В, кишечная палочка и золотистый стафилококк, играют роль в патогенезе этих состояний. Согласно данным Европейского отделения Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем, до сих пор не ясно, являются ли десквамативный и аэробный вагинит отдельными состояниями или представляют собой разные аспекты одного процесса. Однако для практических целей эти состояния объединены в одну категорию. Несмотря на то, что аэробный вагинит характеризуется изменениями в микробиоте влагалища и воспалением, инфекционная природа этого процесса пока не доказана. Кроме того, выраженность дисбиоза не коррелирует с выраженностью воспалительного ответа. По-видимому, дисбаланс в составе микробиоты

влагалища может быть вызван не только избыточным ростом бактерий, но и недостаточной реакцией иммунной системы [8–10]. Таким образом, предполагается, что развитие воспалительной реакции происходит не столько из-за вида патогенов, сколько из-за их способности преодолевать защитные барьеры слизистой влагалища. Это может привести к повреждению эпителиальных клеток, проникновению возбудителей в ткани, формированию местной воспалительной реакции, образованию биопленок, хронизации процесса и неэффективности лечения.

Известно, что влагалищный локальный иммунитет включает в себя как врожденные, так и адаптивные защитные механизмы. Воспаление играет ключевую роль в работе иммунной системы, борясь с патогенными микроорганизмами и способствуя восстановлению поврежденных тканей. Воспалительный процесс осуществляется через различные компоненты, включая активирующие и воспринимающие системы, распространение сигнала и активацию эффекторных клеток [11]. Влагалищный врожденный иммунитет включает разнообразные физические, химические и клеточные компоненты [12]. Химические компоненты включают молекулярные фрагменты и рецепторы распознавания образов, взаимодействующие с молекулярными фрагментами, ассоциированными с повреждениями, а также ассоциированными с патогеном, для активации адаптивного иммунитета [13]. Клеточный компонент состоит из различных иммунных клеток, таких как нейтрофилы, макрофаги, NK-клетки и дендритные клетки [14]. Клеточно-опосредованный иммунный ответ репродуктивной сферы женщины в отношении чужеродных агентов обеспечивается натуральными киллерами (NK-клетками), клетками Лангерганса, которые располагаются в параэпителиальном слое эпителия влагалища и шейки матки и являются антигенпрезентирующими для Т-лимфоцитов [10, 11, 15]. Нейтрофилы являются основными клетками, которые сосредотачиваются в месте инфекции, участвуя в воспалительной реакции [16]. Дендритные клетки играют важную роль в связи между врожденным и адаптивным иммунитетом и отвечают за память иммунной системы [17]. Адаптивная иммунная система включает иммуноглобулины и разнообразные клеточные компоненты, эффекторные В-клетки, CD4+ и CD8+ Т-клетки, а также Т-хелперы и регуляторные Т-клетки [18].

Часто при воспалительных процессах наблюдается повышение уровня интерлейкина (ИЛ)-1 β , который в 4–10 раз превышает уровни этого цитокина у здоровых женщин [19, 20]. ИЛ-1 β является провоспалительным цитокином, вырабатываемым клетками врожденного иммунитета, и играет ключевую роль в воспалительной реакции [21]. Он также стимулирует выработку других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-8, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) [22].

В настоящее время для диагностики вагинальных инфекций широко применяются лабораторные методы, включающие микроскопию, культуральный посев вагинального отделяемого и полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Одним из основных способов оценки состояния локального иммунитета остается микроскопия мазка с подсчетом числа лейкоцитов. Однако до сих пор нет четких критериев для оценки воспалительной реакции на основе числа лейкоцитов. В некоторых случаях культуральные методы неэффективны, так как многие условно-патогенные микроорганизмы сложно или вовсе не культивируются. Методы амплификации нуклеиновых кислот, включая ПЦР, имеют ряд преимуществ по сравнению с традиционными микробиологическими исследованиями. Они позволяют идентифицировать широкий спектр

микроорганизмов, включая трудно культивируемые анаэробные бактерии, вирусы и простейшие, а также определять количество и соотношение микроорганизмов в общей бактериальной массе, что является важным диагностическим критерием для постановки диагноза. Однако данный метод не способен оценить наличие локальной воспалительной реакции. Для обнаружения этой реакции можно использовать микроскопический метод исследования содержимого влагалища с оценкой соотношения лейкоцитов и эпителиальных клеток. Соотношение более 4:1 и выше считается признаком воспаления [23].

В качестве альтернативы микроскопическому подсчету лейкоцитов можно применить оценку иммунологических показателей, например анализ транскрипционного профиля генов цитокинов. Этот метод позволяет оценить состояние локального (мукозального) иммунитета по уровню мРНК ключевых генов иммунного ответа при помощи метода ПЦР-РВ. Уровень мРНК соответствующего гена пропорционален количеству активного белка, что дает возможность использовать его для опосредованной оценки локального цитокинового профиля и, следовательно, воспаления. При этом использование отдельных маркеров не обеспечивает достаточной диагностической точности и наличие локальной воспалительной реакции будет свидетельствовать об изменении уровня противовоспалительных и провоспалительных цитокинов. Критическое значение имеет соотношение этих цитокинов друг к другу – интегральный показатель индекса воспаления (ИВ). Тест «ИммуноКвантекс», разработанный лабораторией ДНК-технология, представляет собой инновационное решение для раннего выявления локального воспалительного процесса в соскобе эпителиальных клеток нижних отделов репродуктивного тракта женщин (в эпителии влагалища и/или цервикального канала). При сравнении традиционного метода (микроскопическое исследование) с методом оценки ИВ (тест «ИммуноКвантекс») последний оказался наиболее чувствительным, позволяющим выявить воспалительную реакцию не только при выраженном воспалении, но и на ранней, малозаметной стадии клинических проявлений, т.е. до значительного увеличения лейкоцитов.

Таким образом, комплексный подход к оценке нормального и патологического состояния методом ПЦР-РВ с оценкой локального иммунитета влагалища с учетом индивидуальных иммунологических особенностей пациенток и микроорганизмов позволяет оптимизировать методы лечения вагинитов.

Основным методом лечения вагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, является антибиотикотерапия, которая может проводиться как локально, так и системно. Однако длительное применение антибиотиков для лечения хронических вагинитов приводит к изменениям в эндогенной микробиоте, что может способствовать увеличению числа антибиотикоустойчивых штаммов. Поэтому положительный терапевтический эффект отмечается приблизительно у 60% пациенток, а у 40% женщин после данного лечения могут возникать рецидивы, что обусловлено снижением защитных свойств слизистой влагалища, изменением качественного и количественного состояния микробиоты влагалища, восстановление которой может быть затруднительным [24, 25].

Один из способов повышения эффективности лечения и профилактики рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии – это применение системной энзимотерапии. Данный метод основан на комплексном воздействии специально подобранной комбинации ферментов растительного и животного происхождения на ключевые фи-

зиологические и патофизиологические процессы организма. В частности, препарат системной энзимотерапии Вобэнзим® обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами, облегчает проникновение антибиотиков в ткани, увеличивает их концентрацию в очаге воспаления, улучшает проникновение антибиотиков в микробные сообщества (био пленки) и повышает эффективность антибактериальной терапии. Такой подход к лечению вагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, обосновывает использование комплексной терапии, которая включает сочетание антибиотиков с препаратом Вобэнзим^{®1} [26, 27].

Цель исследования – изучить клинический эффект и влияние комбинированной терапии антибиотиком и лекарственным препаратом, включающим комплекс ферментов растительного и животного происхождения (Вобэнзим®), на состояние микробиоты влагалища, экспрессию генов цитокинов и частоту рецидивов у пациенток с вульвовагинитом бактериальной этиологии.

Материалы и методы

В открытое одноцентровое проспективное сравнительное рандомизированное исследование включены 88 женщин репродуктивного возраста с жалобами на выделения из половых путей, зуд, жжение, дискомфорт во влагалище и области наружных половых органов (НПО) и соответствующих критериям диагноза: вульвовагинит (№76 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра), вызванный условно-патогенными микроорганизмами. Для постановки диагноза всем женщинам проведено обследование с помощью клинических и специальных методов исследования согласно протоколу. Перед включением в исследование все женщины ознакомились, датировали и подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Для постановки диагноза применяли клиническое и гинекологическое обследование: сбор анамнестических данных, оценку жалоб пациентки, осмотр вульвы, слизистых влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное гинекологическое исследование. Всем пациенткам проведено микроскопическое исследование мазков отделяемого влагалища, окрашенного по Граму, микробиологическое исследование отделяемого влагалища, обследование методом ПЦР на наличие абсолютных патогенов (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, вирус простого герпеса, цитомегаловирус), комплексное исследование микробиоты урогенитального тракта методом количественной ПЦР-РВ («Фемофлор 16», ДНК-технология, Россия), исследование профиля экспрессии мРНК генов цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО-α, TLR4, GATA3, CD68, B2M) для оценки локального воспаления, выражающегося в виде ИВ («ИммуноКвантекс», ДНК-технология, Россия).

В зависимости от вида получаемой терапии пациентки распределены на 2 группы. Основная группа получала комбинированную терапию в виде антибактериального препарата клиндамицин крем 2% вагинальный по 100 мг (5 г крема) 1 раз в день на ночь в течение 7 дней и лекарственного препарата Вобэнзим® (таблетки кишечнорастворимые покрытые оболочкой, Mucos Pharma, GmbH & Co, KG, Германия) по 5 таблеток 3 раза в день 7 дней и далее по 3 таблетки 3 раза в день еще 21 день, за 30 мин до еды, запивая водой. Пациенткам группы сравнения назначалась только стандартная терапия в течение 7 дней: клиндамицин крем

2% вагинальный по 100 мг (5 г крема) 1 раз в день на ночь. Рандомизация осуществлялась при помощи таблицы случайных чисел при обращении пациентки в клинику в соответствии с методикой рандомизации.

Критерии включения. Женщины репродуктивного возраста (18–49 лет), соответствующие критериям диагноза: вульвовагинит (№76 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра), вызванный условно-патогенными микроорганизмами: выделения из половых путей, зуд, жжение и т.д.; лейкоциты более 20 в поле зрения в мазках отделяемого влагалища, окрашенных по Граму, при отношении лейкоцитов к эпителиальным клеткам более 4:1; половая жизнь с презервативом в течение всего периода исследования; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения. Выявленные инфекции, передаваемые половым путем, в период проведения скрининга (гонорея, хламидиоз, трихомониаз, генитальный герпес, цитомегаловирус); обнаружение кандидозной инфекции, злокачественные новообразования, беременность и лактация; тяжелые некомпенсированные соматические заболевания, сахарный диабет, первичные и вторичные иммунодефицитные состояния; проведение системной или местной антибактериальной терапии в течение 1 мес до начала исследования; использование гормональных контрацептивов в течение 3 мес до скрининга; непереносимость назначаемых в исследовании препаратов.

Критерии исключения. Желание пациента прекратить участие в исследовании; аллергические реакции или индивидуальная непереносимость препаратов Вобэнзим® и/или клиндамицин, выявленная в ходе исследования; нарушение протокола исследования.

Краткосрочные конечные точки (наблюдение до 29±1 день от начала лечения).

Первичные краткосрочные конечные точки: динамика жалоб, результаты микроскопического исследования.

Вторичные краткосрочные конечные точки: исследование профиля экспрессии генов цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО-α, TLR4, GATA3, CD68, B2M) – ИВ, комплексное исследование микробиоты урогенитального тракта методом количественной ПЦР-РВ и микробиологического исследования отделяемого влагалища.

Долгосрочные конечные точки (наблюдение до 120±2 дня от начала лечения).

Первичная долгосрочная конечная точка: частота рецидивов вульвовагинита, вызванного условно-патогенными микроорганизмами, определенных на основании жалоб, микроскопии мазка отделяемого влагалища, окрашенного по Граму.

Вторичные долгосрочные конечные точки: исследование профиля экспрессии генов цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО-α, TLR4, GATA3, CD68, B2M) – ИВ, комплексное исследование микробиоты урогенитального тракта методом количественной ПЦР-РВ и микробиологического исследования отделяемого влагалища.

График визитов и проводимых обследований. За все время проведения исследования для каждой пациентки запланировано 5 визитов. **Визит 0 (Скрининг)** – первичный прием, оценка жалоб, забор материала для исследования; через 8±1 день после получения результатов диагностики и постановки диагноза бактериального вульвовагинита пациенток приглашали на **Визит 1** для проведения рандомизации и назначения лечения; **Визит 2** – на 14±1 день от начала лече-

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вобэнзим ЛП-№(002667)-(ПГ-РУ) от 30.06.2023.

ния и после завершения антибактериальной терапии проводилась предварительная оценка первичных краткосрочных конечных точек; **Визит 3** проводился на 29 ± 1 день от начала терапии для окончательной оценки первичных и вторичных краткосрочных конечных точек; **Визит 4** – на 120 ± 2 дня, т.е. спустя 3 мес после окончания терапии препаратом Вобэнзим® для оценки долгосрочных конечных точек.

Статистическая обработка. Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS 21 в соответствии с современными представлениями о правилах математической обработки данных медицинских исследований.

Основной задачей статистического исследования являлось сравнение показателей основной и группы сравнения с целью решения вопроса о принятии той или иной статистической гипотезы (H_0/H_1) в отношении данного конкретного признака. Гипотеза о существенном различии признаков (H_1) принималась в том случае, если ее вероятность имела значение равное либо большее 95%. В остальных случаях принималась нулевая гипотеза (H_0).

В необходимых случаях определялись стандартная ошибка, доверительные интервалы. Сравнение качественных признаков проводили с использованием таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса и точному критерию Фишера.

Для оценки динамики качественных дихотомических признаков использован критерий χ^2 по Мак-Нимару с предварительным составлением четырехпольных частотных таблиц для каждой пары наблюдений, а также критерий Фридмана при количестве наблюдений более двух.

Анализ количественных непрерывных признаков предполагал определение их средних значений, стандартных ошибок и прочих критериев дескриптивной статистики. С целью принятия той или иной статистической гипотезы выполнялось определение расчетного значения Т-критерия Стьюдента и сравнение его с критическим значением (табличным). Контроль результата реализован путем применения Т-теста для двух независимых выборок с определением точной вероятности ошибки. В случаях, когда закон распределения переменных значимо отличался от нормального, статистическая гипотеза принималась на основании результатов непараметрического теста Манна-Уитни. Для оценки динамики количественных непрерывных признаков использован расчет критерия t-Стьюдента для парных выборок. В случаях, где закон распределения для переменных имел значимые отличия от нормального, с целью объективизации динамики использовался непараметрический тест Вилкоксона. Тогда в качестве характеристики центральной тенденции использовали медианы (Me), а для описания разбросов – интерквартильные интервалы (Q1–Q3).

Для оценки состояния локального (мукозального) иммунитета по уровню мРНК ключевых генов иммунного ответа использовался метод экспрессионного профилирования. В образце эпителиальных клеток учитывался уровень экспрессии 8 генов: ИЛ-1В, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α , TLR4, GATA3, CD68, B2M.

Полученный экспрессионный профиль сравнивался с профилем, характерным для локального воспаления. Мерой сходства являлся ИВ, рассчитанный методом бинарной логистической регрессии. Заключение о наличии локальной воспалительной реакции проводилось на основании расчета значения ИВ, проводимого программным обеспечением детектирующего амплификатора в автоматическом режиме. ИВ, равный более 50%, расценивали как воспаление, менее 50% – как его отсутствие.

Результаты

Исходно в исследование включены 88 женщин в возрасте от 18 до 49 лет, соответствующих критериям включения и невключения. Все женщины рандомизированы и разделены методом случайных чисел на 2 группы в зависимости от применяемой терапии. В основную группу вошли 46 пациенток, получавших комбинированную терапию; в группу сравнения – 42 пациентки, получавшие стандартную терапию. В ходе исследования из основной группы выбыли 3 женщины, из группы сравнения – 4. В основной группе у всех выбывших пациенток зарегистрировано нарушение протокола в виде отсутствия использования контрацепции и, как следствие, наступление беременности. Обращает на себя внимание тот факт, что все 3 женщины до начала исследования страдали бесплодием. В группе сравнения пациентки завершали исследование раньше срока по личным обстоятельствам. В статистическую обработку данных включены пациентки, выполнившие все исследования полностью и имевшие результаты по всем визитам.

Средний возраст пациенток обеих групп являлся сопоставимым и составил в основной группе $32,4 \pm 1,13$ года и $31,2 \pm 1,1$ года – в группе сравнения. Данные, отражающие менструальную, половую функцию пациенток, акушерский анамнез, являлись сопоставимыми и не отличались в сравниваемых группах. Среди гинекологических заболеваний в анамнезе преобладали воспалительные заболевания гениталий (сальпингоофорит, цервицит, вульвовагинит различной этиологии, генитальные инфекции) и дисплазия шейки матки. Женщины с бесплодием встречались только в основной группе. Большинство пациенток, включенных в исследование, ранее использовали барьерные методы контрацепции. Также большая часть пациенток обеих групп состояла в браке и не имела вредных привычек (курение).

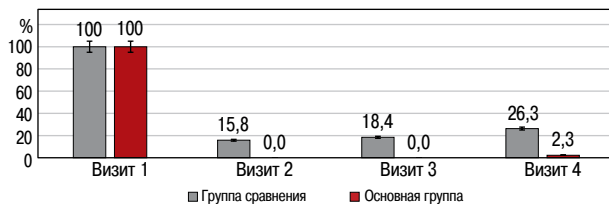
Основными жалобами пациенток обеих групп были выделения из половых путей (100%), зуд и жжение во влагалище и в области НПО отмечали 26 (60,4%) пациенток основной и 26 (66,4%) – группы сравнения, диспареунию – 11 (25,5%) и 11 (28,9%), дизурию – 5 (11,6%) и 3 (7,9%) соответственно.

При оценке первичной краткосрочной конечной точки удалось установить, что к Визитам 2 и 3 жалобы полностью отсутствовали у пациенток основной группы, в то время как в группе сравнения жалобы сохранялись у 15,8% пациенток на Визите 2 [точный критерий Фишера (двусторонний) 0,305; $p > 0,05$] с приростом до 18,4% на Визите 3 [точный критерий Фишера (двусторонний) 0,453; $p > 0,05$]. Особое внимание обращает на себя наличие жалоб (выделения из половых путей, зуд и жжение во влагалище и в области НПО) у пациенток на Визите 4, т.е. через 120 ± 2 дня от начала исследования. Достоверно установлено, что к Визиту 4 жалобы отмечены у 1 (2,3%) пациентки основной группы и 10 (26,3%) – группы сравнения ($p < 0,05$ по сравнению с Визитом 2); рис. 1.

При анализе результатов мазков, окрашенных по Граму, до начала терапии медиана количества лейкоцитов у пациенток основной группы составила 40 в поле зрения и 50 – в группе сравнения, при этом в обеих группах более чем в 1/2 случаев отмечалось наличие более 40 лейкоцитов в поле зрения – 17 (51,5%) и 10 (55,5%) и более 70 – в 3 (9%) и 2 (11,1%) случаях соответственно (рис. 2).

Установлено, что как применение клиндамицина в качестве монотерапии, так и его сочетание с препаратом Вобэнзим® способствовали нормализации количества лейкоцитов в мазках отделяемого влагалища к Визиту 2 ($p < 0,05$ по сравнению с Визитом 0, критерий Вилкоксона). Так, у пациенток обеих групп на Визитах 2 и 3 определялось не более

Рис. 1. Динамика наличия жалоб у пациенток обеих групп в течение всего периода исследования (% пациенток).
Fig. 1. Change over time of symptoms in patients of both groups during the overall study period (% of patients).



15 лейкоцитов в поле зрения в мазке, окрашенном по Граму, что является вариантом нормы ($p < 0,05$ по сравнению с Визитом 0, критерий Вилкоксона). Однако у пациенток группы сравнения, получавших только стандартную терапию, к Визиту 4 наблюдался рецидив вульвовагинита. Так, у 13 (34,2%) пациенток выявлено более 16 лейкоцитов в поле зрения, у 6 (15,8%) – более 40, а у 2 (5,3%) – более 70, в то время как в основной группе не зарегистрировано пациенток с лейкоцитами более 15 в поле зрения ($p < 0,05$ по сравнению с Визитом 0, критерий Вилкоксона). Анализ полученных результатов мазка отделяемого влагалища, окрашенного по Граму, показал статистически достоверную разницу при сравнении данных на Визите 4 между группами ($p < 0,05$, критерий Манна–Уитни); рис. 3.

При оценке первичной долгосрочной конечной точки на основании мазка отделяемого влагалища, окрашенного по Граму, можно сделать вывод, что в группе сравнения рецидив вагинита возник у 21 (55,3%) пациентки, в то время как в основной группе рецидивов не отмечено, что коррелирует с данными анализа жалоб. Диагноз «вульвовагинит» устанавливался с учетом отношения количества лейкоцитов к эпителиальным клеткам (более 4:1 расценивалось как наличие воспалительного процесса).

Для оценки одной из вторичных конечных точек произведен расчет ИВ исходя из определения экспрессии генов цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α , TLR4, GATA3, CD68, B2M) по ранее описанной методике². Исходно у пациенток основной группы ИВ статистически незначимо превосходил данный показатель в группе сравнения. Однако уже к Визиту 3 в группе пациенток, получавших одновременно стандартную терапию и препарат Вобэнзим®, наблюдалось снижение ИВ, в то время как в группе сравнения данный показатель, наоборот, несколько возрастал по сравнению с этапом скрининга. Так, средний показатель в основной группе к Визиту 3 достоверно снизился на 36,0% и составил $48,9 \pm 8,7$ ($p < 0,05$ по сравнению с Визитом 0, критерий Вилкоксона), в группе сравнения ИВ увеличился на 4,8% и составил в среднем $61,0 \pm 9,0$. К Визиту 4 в основной группе зарегистрировано дополнительное снижение ИВ до $47,9 \pm 8,8$ ($p < 0,05$ по сравнению с Визитом 0, критерий Вилкоксона), а в группе сравнения по-прежнему сохранялась тенденция к росту показателя, и его среднее значение составило $67,7 \pm 10,2$. Таким образом, в группе пациенток, получавших монотерапию антибактериальным препаратом, ИВ к Визиту 4 возрос на 13,1%, в то время как в основной группе –

Рис. 2. Распределение пациенток исходя из количества лейкоцитов в поле зрения по результатам исследования мазка по Граму до начала терапии.

Fig. 2. Distribution of patients based on the number of leukocytes in the field of view according to the Gram-stained smear microscopic study before the therapy.

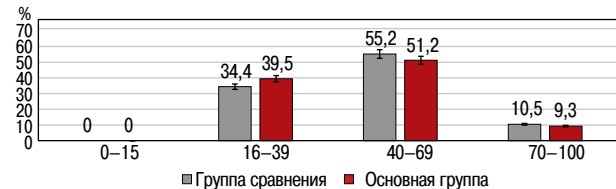


Рис. 3. Распределение пациенток исходя из количества лейкоцитов в поле зрения по результатам исследования мазка по Граму на Визите 4.

Fig. 3. Distribution of patients based on the number of leukocytes in the field of view according to the Gram-stained smear study at Visit 4.

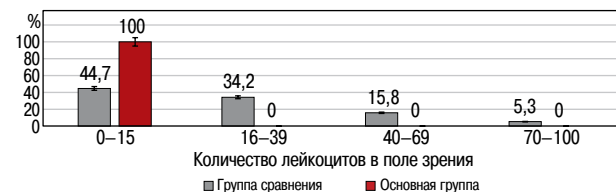


Рис. 4. Результаты оценки ИВ в исследуемых группах в динамике (M \pm m).

Fig. 4. Results of assessment of inflammation index in study groups over time (M \pm m).



Здесь и далее в табл. 1: * $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения, критерий Манна–Уитни; ** $p < 0,05$ по сравнению с Визитом 0, критерий Вилкоксона.

снизился на 37,3% ($p < 0,05$ по сравнению между группами, критерий Манна–Уитни).

Следуя полученным результатам, можно сделать вывод о том, что препарат Вобэнзим® в комплексе с антибактериальной терапией способствует быстрой и эффективной нормализации воспалительного ответа при вульвовагините, вызванном условно-патогенными микроорганизмами, по сравнению с монотерапией антибиотиком (рис. 4).

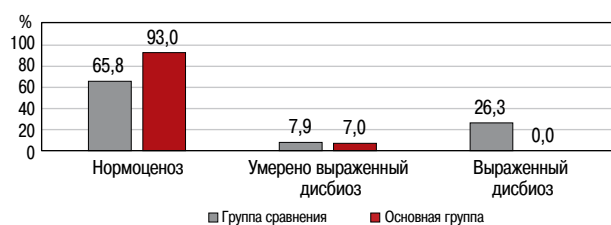
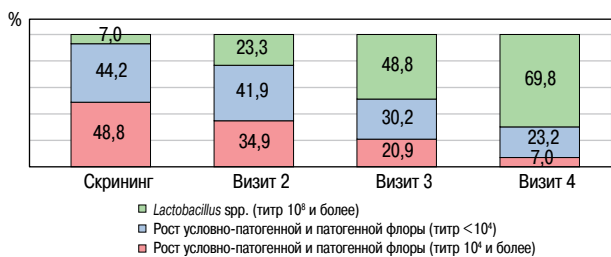
При оценке состояния микробиоты влагалища методом количественной ПЦР-РВ с использованием набора реагентов «Фемофлор 16» исходно статистически значимых различий между группами не выявлено, что подтверждало

²Метод определения вагинита у женщин репродуктивного возраста по уровню экспрессии мРНК генов цитокинов во влагалищных мазках. Российский патент 2015 года по МПК G01N33/50 C12Q1/68. Режим доступа: <https://patent.ru/patent/RU2552310C2> World Wide Web document. Ссылка активна на 05.11.2021.

Таблица 1. Оценка состояния микробиотоза влагалища методом количественной ПЦР-РВ «Фемофлор 16» в исследуемых группах в динамике**Table 1. Assessment of the state of vaginal microbiocenosis by quantitative real-time PCR kit Femoflor 16 in the study groups over time**

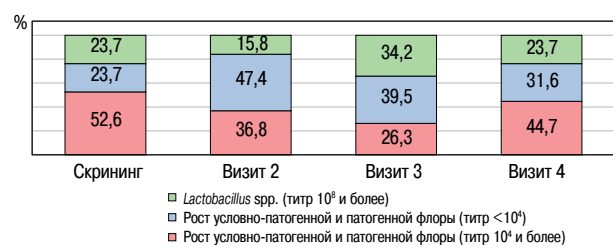
Оценка микро-биотоза, абс. (%)	Скрининг		Визит 2**		Визит 3**		Визит 4**	
	основная группа (n=43)	группа сравнения (n=38)	основная группа (n=43)	группа сравнения (n=38)	основная группа (n=43)	группа сравнения (n=38)	основная группа (n=43)	группа сравнения (n=38)
Нормоценоз	17 (39,5)	14 (36,8)	27 (62,8)	20 (52,6)	37* (86)	30 (78,9)	40* (93,0)	25 (65,8)
Умеренно выраженный дисбиоз	15 (34,9)	14 (36,8)	12 (27,9)	12 (31,6)	4* (9,3)	6 (15,8)	3* (7)	3 (7,9)
Выраженный дисбиоз	11 (25,6)	10 (26,4)	4 (9,3)	6 (15,8)	2* (4,7)	2 (5,3)	0* (0,0)	10 (26,3)

* $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения (критерий Манна–Уитни); ** $p < 0,05$ по сравнению с Визитом 0 (критерий Вилкоксона).

Рис. 5. Оценка состояния микробиотоза влагалища методом количественной ПЦР-РВ «Фемофлор 16» в исследуемых группах на Визите 4.**Fig. 5. Assessment of the state of vaginal microbiocenosis by quantitative real-time PCR kit Femoflor 16 in the study groups at Visit 4.****Рис. 6. Результаты микробиологического исследования у пациенток основной группы в динамике.****Fig. 6. Results of microbiological examination in patients of the main group over time.**

возможность дальнейшего анализа. При интерпретации состояния микробиоты влагалища оценивали долю лактобактерий в общей бактериальной массе: 80% и более лактобактерий трактовалось как нормоценоз, менее 80% – как дисбиоз (20–80% – умеренный, менее 20% – выраженный). Исходно условный нормоценоз (при наличии клинических симптомов) выявлен у 17 (39,5%) пациенток основной группы и 14 (36,8%) женщин группы сравнения, умеренно выраженный дисбиоз – у 15 (34,9%) и 14 (36,8%), выраженный дисбиоз – у 11 (25,6%) и 10 (26,4%) соответственно.

В ходе исследования установлено, что к Визиту 2 нормоценоз выявлен у 27 (62,8%) пациенток основной группы и у 20 (52,6%) группы сравнения, на Визите 3 – у 37 (86%) и 30 (78,9%) соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с Визитом 0, критерий Вилкоксона). В процессе динамического наблюдения (Визит 4) результаты «Фемофлор 16» в группе сравнения показали, что нормоценоз сохранился лишь у 25 (65,8%) женщин, а у 10 (26,3%) определялся выраженный дисбиоз. В то же время в основной группе увеличилось число пациенток с абсолютным

Рис. 7. Результаты микробиологического исследования у женщин группы сравнения в динамике.**Fig. 7. Results of microbiological examination in patients of the comparison group over time.**

нормоценозом до 40 (93,0%) и отсутствовали случаи выраженного дисбиоза ($p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения, критерий Манна–Уитни), что коррелировало с отсутствием жалоб и результатами микроскопии (табл. 1, рис. 5).

Результаты микробиологического исследования содержимого влагалища показали, что исходно диагностически значимый рост в титре 10^4 и более доступных для культивирования условно-патогенных микроорганизмов наблюдался у пациенток обеих групп – у 21 (48,8%) женщины основной группы и у 20 (52,6%) – группы сравнения, при этом рост *Lactobacillus* spp. в титре 10^8 и более отмечался только у 4 (9,3%) и 7 (18,4%) соответственно.

Анализ результатов микробиологического исследования содержимого влагалища показал, что в группе получавших комбинированную терапию к Визиту 4 наблюдалось 10-кратное увеличение числа пациенток с ростом *Lactobacillus* spp. в титре 10^8 и более: 30 (69,8%) по сравнению с 3 (7,0%) на этапе скрининга ($p < 0,05$, критерий Мак-Немара). Кроме того, в основной группе в 7 раз снизилось число пациенток с установленным ростом условно-патогенных микроорганизмов в титре 10^4 и более: 3 (7,0%) на Визите 4 по сравнению с 21 (48,8%) исходно ($p < 0,05$, критерий Мак-Немара) и в 2 раза – число женщин, у которых показатели роста условно-патогенных микроорганизмов оказались диагностически незначимыми: 10 (23,2%) на Визите 4 по сравнению с 19 (44,2%) соответственно ($p < 0,05$, критерий Мак-Немара).

В то же время в группе сравнения число пациенток с диагностически значимым ростом числа условно-патогенных микроорганизмов в титре 10^8 и более снизилось к Визиту 3 всего в 2 раза: 10 (26,3%) по сравнению с 20 (52,6%) исходно, однако к Визиту 4 данный показатель снова увеличился у 17 (44,7%). При этом значимого увеличения числа пациенток, у которых по результатам микробиологического исследования отмечался рост *Lactobacillus* spp. в титре 10^8 и более, также не зафиксировано ни на одном из визитов, что подтверждает существующую гипотезу о том, что назначение

только стандартной терапии приводит к стойкому снижению количества лактобактерий (рис. 6, 7).

Полученные результаты подтверждают обоснованность использования комбинированной терапии (антибиотик + препарат Вобэнзим®) для восстановления количества лактобактерий и поддержания нормоценоза.

Исходно у пациенток основной группы наиболее часто высеивались *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. и *Enterococcus faecalis* в равных долях – 13,8% для каждой группы микроорганизмов, у пациенток группы сравнения – *Streptococcus* spp. 29,4%, *E. faecalis* 17,6% и *Escherichia coli* 11,8%. К Визиту 4 у пациенток основной группы отсутствовал рост *Staphylococcus* spp., высеиваемость *E. faecalis* снизилась в 3 раза (с 13,8 до 4,4%), а *Streptococcus* spp. – в 2 раза (с 13,8 до 6,3%). В группе сравнения к Визиту 3 высеиваемость основных возбудителей вульвовагинита (*Streptococcus* spp., *E. faecalis* и *E. coli*) снизилась приблизительно в 2 раза. Однако к Визиту 4 высеиваемость *E. coli* вернулась к исходному уровню (11,8%), а *Streptococcus* spp. существенно возросла по сравнению с Визитом 3 (23,5% по сравнению с 11,7% на Визите 3).

Таким образом, на основе полученных результатов ПЦР-РВ «Фемофлор 16» и микробиологического исследования в процессе динамического наблюдения можно сделать вывод, что препарат Вобэнзим® в составе комплексной терапии способствует нормализации микробиоты влагалища и значительному снижению представительства условно-патогенных микроорганизмов.

За все время наблюдения не зарегистрировано побочных явлений, связанных с применением лекарственного препарата Вобэнзим®.

Целесообразность применения препарата Вобэнзим® в комплексной терапии генитальных инфекций, в частности вульвовагинита, вызванного условно-патогенными микроорганизмами, объясняется особенностями механизма действия и патогенетическим влиянием исследуемого препарата.

Вобэнзим® (таблетки кишечнорастворимые) – это комбинация высокоактивных энзимов растительного и животного происхождения, проявляющих стабильную фармакологическую активность. Препарат при поступлении в организм транзиторно проходит верхние отделы желудочно-кишечного тракта, не травмируя желудок и не участвуя в пищеварении. В тонком отделе кишечника энзимы Вобэнзим® всасываются (эндоцитоз, пиноцитоз) в кровотоки путем резорбции интактных молекул и образуют комплексы с транспортными белками крови – антипротеазами (преимущественно α -2-макроглобулином и α -1-антитрипсином). Протеазы препарата реализуют свои системные эффекты через иммуномодулирующее, антиагрегантное, фибринолитическое, противоотечное, тромболитическое и вторично анальгезирующее действия¹ [28].

Вобэнзим® ускоряет распад медиаторов воспаления, нормализует активность системы комплемента, осуществляет стимуляцию и регуляцию уровня функциональной активности моноцитов-макрофагов, естественных киллерных клеток и активизирует противоопухолевый иммунитет, регулирует уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, уровень иммуноглобулинов и антител. Препарат улучшает микроциркуляцию, уменьшает инфильтрацию интерстиция плазматическими белками, повышает элиминацию белкового детрита (клеточных отломков) и депозитов фибрина в зоне воспаления, ускоряет лизис токсических продуктов и некротизированных тканей, таким образом улучшая трофику тканей, способствуя уменьшению воспалительного отека и улучшению проникновения лекарственных препаратов в очаг воспаления, создавая условия для повышения концентрации антибиотиков в очаге инфекции,

что повышает эффективность антибактериальной терапии¹. Кроме того, энзимы, входящие в препарат Вобэнзим®, снижают нежелательные побочные эффекты антибиотикотерапии, а именно дисбиотические процессы, и способствуют поддержанию нормоценоза¹.

Заключение

Первичная краткосрочная конечная точка. В основной группе у всех пациенток на 2-м (через неделю после окончания лечения) и 3-м (через 3 нед после окончания лечения) визитах жалобы отсутствовали. У пациенток группы сравнения к Визиту 2 (через неделю после окончания лечения) жалобы сохранялись с тенденцией к увеличению в течение месяца. В обеих группах происходила нормализация количества лейкоцитов в мазке, окрашенной по Граму, к 14-му дню от начала терапии с сохранением результата в течение месяца.

Вторичные краткосрочные конечные точки. Средний показатель ИВ в основной группе к Визиту 3 (через 3 нед после окончания лечения) достоверно снизился на 36,0%, а в группе сравнения увеличился на 4,8%. Анализ состояния микробиоты влагалища методом количественной ПЦР-РВ показал, что применение комбинированной терапии (Вобэнзим® + антибиотик) способствовало нормализации состава микробиоты влагалища и значительному снижению обсемененности условно-патогенными микроорганизмами, что также подтверждено результатами микробиологического исследования.

Первичная долгосрочная конечная точка. Через 120 дней от начала (4 мес) исследования жалобы отмечены в единичном случае в основной группе, в то время как в группе сравнения жалобы возобновились более чем у 1/4 пациенток. Также более чем у 1/2 женщин группы сравнения к Визиту 4 отмечены рецидивы вульвовагинита, которые подтверждались наличием лейкоцитов и эпителиальных клеток в соотношении более 4:1.

Вторичные долгосрочные конечные точки. К Визиту 4 в группе пациенток, получавших стандартную терапию, ИВ суммарно вырос на 13,1%, в то время как в основной группе снизился на 37,3%. Результаты оценки состояния микробиоты влагалища методом количественной ПЦР-РВ и микробиологического исследования также продемонстрировали увеличение обсемененности условно-патогенными микроорганизмами в группе сравнения, в то время как в основной группе увеличилось число женщин с нормоценозом.

Таким образом, применение системных энзимов (Вобэнзим®) в комплексной терапии способствует стойкому и быстрому исчезновению жалоб, нормализации микробиоты влагалища, значительно снижает обсемененность влагалища условно-патогенными микроорганизмами, повышает эффективность антибактериальной терапии, предотвращает рецидивы заболевания. Кроме того, энзимы, входящие в препарат Вобэнзим®, предупреждают или снижают нежелательные побочные эффекты антибиотикотерапии, а именно развитие дисбиотических процессов, и способствуют поддержанию нормоценоза.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ факти-

ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

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. Исследование проведено в соответствии с принципами и нормами этики, а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 №152-ФЗ (с изм. и доп. последняя ред. от 06.02.2023 №8-ФЗ) «О персональных данных». Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was conducted in accordance with the principles and norms of ethics and the requirements of the Federal Law of 27.07.2006 No. 152-ФЗ (as amended and supplemented by the latest edition of 06.02.2023 No. 8-ФЗ) "On Personal Data". The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, et al. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res.* 2016;3:4.
- Sallusto F, Lanzavecchia A. The instructive role of dendritic cells on T-cell responses. *Arthritis Res Ther.* 2002;4:S127. DOI:10.1186/ar567
- Mulu W, Yimer M, Zenebe Y, Abera B. Common causes of vaginal infections and antibiotic susceptibility of aerobic bacterial isolates in women of reproductive age attending at Felegehiwot Referral Hospital, Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Womens Health.* 2015;15:42.
- Kaambo E, Africa CW. The threat of aerobic vaginitis to pregnancy and neonatal morbidity. *Afr J Reprod Health.* 2017;21(2):109-18.
- Lamichane P, Joshi D, Subedi Y, et al. Study on types of vaginitis and association between bacterial vaginosis and urinary tract infection in pregnant women. *Int J Biomed Adv Res.* 2014;5(6):305.
- International Society for the Study of Vulvovaginal disease. Recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. Mart 2023. 196.
- Gardner HL. Desquamative inflammatory vaginitis: a newly defined entity. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;102(8):1102-5.
- Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol.* 2017;168(9-10):845-58. DOI:10.1016/j.resmic.2017.04.004
- International Union against Sexually Transmitted Infections, 2023.
- Reichman O, Sobel J. Desquamative inflammatory vaginitis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(7):1042-50.
- Muzny CA, Schwelbe JR. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses. *J Infect Dis.* 2016;214(1):1-5. DOI:10.1093/infdis/jiw121
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454:428. DOI:10.1038/nature07201
- Wira CR, Fahey JV, Sentman CL, et al. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol Rev.* 2005;206:306-35. DOI:10.1111/j.0105-2896.2005.00287
- Schaefer TM, Desouza K, Fahey JV, et al. Tolllike receptor (TLR) expression and TLR-mediated cytokine/chemokine production by human uterine epithelial cells. *Immunology.* 2004;112:428-36. DOI:10.1111/j.1365-2567.2004.01898.x
- Brotman RM. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *J Clin Invest.* 2011;121(12):4610-7.
- Nauseef WM. How human neutrophils kill and degrade microbes: an integrated view. *Immunol Rev.* 2007;219:88-102. DOI:10.1111/j.1600-065X.2007.00550.x
- Sallusto F, Lanzavecchia A. The instructive role of dendritic cells on T-cell responses. *Arthritis Res Ther.* 2002;4:S127. DOI:10.1186/ar567
- Figueiredo AS, Schumacher A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology.* 2016;148:13-21. DOI:10.1111/imm.12595
- Jespers V, Kyongo J, Joseph S, et al. A longitudinal analysis of the vaginal microbiota and vaginal immune mediators in women from sub-Saharan Africa. *Sci Rep.* 2017;7:11974. DOI:10.1038/s41598-017-12198-6
- Alcaide ML, Rodriguez VJ, Brown MR, et al. High levels of inflammatory cytokines in the reproductive tract of women with BV and engaging in intravaginal douching: a cross-sectional study of participants in the women interagency HIV study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2017;33:309-17. DOI:10.1089/aid.2016.0187
- Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011;22:189-95. DOI:10.1016/j.cytogfr.2011.10.001
- Eskan MA, Benakanakere MR, Rose BG, et al. Interleukin-1 β modulates proinflammatory cytokine production in human epithelial cells. *Infect Immun.* 2008;76:2080-9. DOI:10.1128/IAI.01428-07
- Спасибова Е.В., Савичева А.М. Микроскопия в характеристике микробиотоза гениталий. *Проблемы медицинской микологии.* 2020;22(3):130 [Spasibova EV, Savicheva AM. Microscopy in the characteristic of genital microbiocenosis. *Problemy Meditsinskoi Mikologii.* 2020;22(3):130 (in Russian)].
- Бурменская О.В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы: дис. ... канд. мед. наук. М. 2014 [Burmenskaia OV. Molekuliarno-geneticheskie markery immunnogo otveta pri vospalitel'nykh zabolovaniyakh organov zhenskoi reproduktivnoi sistemy: dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2014 (in Russian)].
- Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Карапетян Т.Э., Меджидова М.К. Современные представления и основные принципы лечения неспецифического вагинита. *Здоровье женщины.* 2012;4:97-101 [Tyutiunnik VL, Mikhailova OI, Karapetian TE, Medzhidova MK. Sovremennyye predstavleniya i osnovnyye printsipy lecheniya nespetsificheskogo vaginita. *Zdorov'ie Zhenshchiny.* 2012;4:97-101 (in Russian)].
- Доброхотова Ю.Э., Хрянин А.А., Ших Е.В., и др. Совет Экспертов: перспективные направления системной энзимотерапии в гинекологии. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(2):149-56 [Dobrokhotova YuE, Khryanin AA, Shikh EV, et al. Expert Council: promising areas of systemic enzyme therapy in gynecology. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(2):149-56 (in Russian)].
- Мгерян А.Н., Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. Комплексный подход в терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Эффективность системной терапии протеолитическими энзимами. *Медицинский оппонент.* 2023;3(23):30-5 [Mgerian AN, Abakarova PR, Prilepskaia VN. Kompleksnyi podkhod v terapii vospalitel'nykh zabolovaniy organov malogo taza. Effektivnost' sistemnoi terapii proteoliticheskimi enzimami. *Meditsinskii Oponent.* 2023;3(23):30-5 (in Russian)].
- Lorkowski G. Gastrointestinal absorption and biological activities of serine and cysteine proteases of animal and plant origin: review on absorption of serine and cysteine proteases. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2012;4(1):10-27.

Статья поступила в редакцию /

The article received:

01.07.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

19.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Характеристика маточных кровотечений, возникающих при использовании орального контрацептива, содержащего дроспиренон в комбинации с эстетролом

И.В. Кузнецова^{✉1}, Л.В. Евсюкова²

¹ООО «Витбиомед+», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Аннотация

Обоснование. Неблагоприятный паттерн кровотечений является частой причиной отказа от продолжения приема гормональной контрацепции.

Цель. Оценить характеристики маточных кровотечений при использовании нового комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего эстетрол и дроспиренон (Эстеретта®).

Материалы и методы. В многоцентровое наблюдательное исследование включены 1402 женщины в возрасте 18–49 лет, которые принимали КОК Эстеретта® в течение 6 циклов. Оценивались регулярность, длительность и обильность кровотечений отмены, а также частота непредсказуемых кровотечений.

Результаты. Частота регулярных кровотечений отмены составила 100%. Доля женщин с обильными менструациями/кровотечениями отмены уменьшилась с 29,6 до 10,07% ($p < 0,0001$). Продолжительность регулярных кровотечений отмены достоверно снижалась ($p = 0,008$). Частота непредсказуемых кровотечений в процессе приема КОК снизилась с 4,57 до 3,29% ($p = 0,05$). Удовлетворительный контроль цикла наблюдался у 87,43% женщин. От продолжения использования КОК отказались 2,5% участниц.

Заключение. КОК Эстеретта® обеспечивает высокую частоту регулярных кровотечений отмены и низкую частоту непредсказуемых кровотечений. Учитывая оптимальный профиль безопасности, данный препарат может быть рекомендован как средство первого выбора для контрацепции у сексуально активных женщин, не планирующих беременность.

Ключевые слова: комбинированная гормональная контрацепция, побочные эффекты, паттерн кровотечений, эстетрол, дроспиренон, Эстеретта

Для цитирования: Кузнецова И.В., Евсюкова Л.В. Характеристика маточных кровотечений, возникающих при использовании орального контрацептива, содержащего дроспиренон в комбинации с эстетролом. Гинекология. 2024;26(3):210–215. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202968

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Characteristics of uterine bleeding associated with an oral contraceptive containing drospirenone in combination with estetrol: A multicenter observational study

Irina V. Kuznetsova^{✉1}, Liudmila V. Evsyukova²

¹Vitbiomed+ LLC, Moscow, Russia;

²Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract

Background. An unfavorable bleeding pattern is a common reason for refusing to continue hormonal contraception.

Aim. To evaluate the characteristics of uterine bleeding when using a new combined oral contraceptive (COC) containing estetrol and drospirenone (Esteretta®).

Materials and methods. A multicenter observational study included 1402 females aged 18–49 who received Esteretta® for 6 cycles. The frequency, duration, and severity of withdrawal bleeding, as well as the frequency of unpredictable bleeding, were assessed.

Results. The rate of regular withdrawal bleeding was 100%. The proportion of women with heavy menstruation/withdrawal bleeding decreased from 29.6 to 10.07% ($p < 0.0001$). The duration of regular withdrawal bleeding was significantly reduced ($p = 0.008$). The incidence of unpredictable bleeding during COC use decreased from 4.57 to 3.29% ($p = 0.05$). Satisfactory cycle control was observed in 87.43% of women. 2.5% of participants refused to continue using COCs.

Conclusion. Esteretta® provides a high rate of regular withdrawal bleeding and a low rate of unpredictable bleeding. Given the optimal safety profile, this drug may be the first choice for contraception in sexually active women who are not planning a pregnancy.

Keywords: combined hormonal contraception, side effects, bleeding pattern, estetrol, drospirenone, Esteretta

For citation: Kuznetsova IV, Evsyukova LV. Characteristics of uterine bleeding associated with an oral contraceptive containing drospirenone in combination with estetrol: A multicenter observational study. Gynecology. 2024;26(3):210–215. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202968

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+».
E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Евсюкова Людмила Владимировна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РязГМУ

[✉]Irina V. Kuznetsova – D. Sci. (Med.), Prof., Vitbiomed+ LLC.
E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5541-3767

Liudmila V. Evsyukova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pavlov Ryazan State Medical University

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) представляют собой метод предохранения от беременности, основанный на подавлении овуляции под действием прогестинов – синтетических агонистов рецепторов прогестерона. Прогестины не лишены нежелательных реакций, среди которых в контексте продолжительного использования особо значимы нарушения паттерна маточных кровотечений [1], что и послужило поводом для введения в состав комбинированных средств эстрогенов. Платой за минимизацию побочных эффектов прогестинов стало повышение риска тромботических осложнений [2], хотя и небольшое, но имеющее клинически значимые последствия [3] и зависящее в первую очередь от дозы и характеристик эстрогенного компонента, в меньшей степени от вида прогестина [4]. Это обусловило дальнейший поиск оптимальных КГК, который привел к созданию комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с аналогами природных эстрогенов, не оказывающих столь существенного влияния на параметры гемостаза, как традиционный этилэстрадиол (ЭЭ) [5, 6].

Данные, полученные в эпидемиологических исследованиях, тесно коррелируют с результатами лабораторных анализов системы гемостаза, что позволяет прогнозировать риск венозной тромбэмболии при использовании новых гормональных комбинаций [7], а потенциальная тромбогенность КГК традиционно сопоставляется с КОК, содержащим левоноргестрел (ЛНГ), наиболее безопасный в аспекте тромбозов прогестин. Сравнение КОК с эстрадиолом (Э2) и номегестрола ацетатом или эстрадиола валератом (Э2В) и диеногестом (ДНГ) показало отсутствие различий во влиянии данных препаратов на гемостатические параметры по сравнению с микродозированным ЭЭ/ЛНГ, несмотря на относительно более высокую тромбогенность номегестрола ацетата и ДНГ [8, 9]. При исследовании КОК, содержащего инновационный эстроген эстетрол (Э4) [10], получены оптимистичные данные по результатам теста генерации тромбина с оценкой эндогенного тромбинового потенциала на основе чувствительности к активированному протеину С (ЕТР-АРС) [11]. Тест показал повышение резистентности к АРС в 6-м цикле приема Э4/дропириенона (ДРСП) на 30%, что оказалось существенно меньше по сравнению с реакцией на ЭЭ/ЛНГ (105%) и ЭЭ/ДРСП (219%). Результаты сравнения имеют особую ценность, потому что тест ЕТР-АРС в настоящее время признан оптимальным анализом, отражающим риск тромбоза при использовании КОК [12]. Эти данные подтверждены еще одним сравнительным исследованием [13], в котором комбинация Э4/ДРСП не оказывала влияние на генерацию тромбина по сравнению с ЭЭ-КОК. Таким образом, в сравнении с микродозированным КОК ЭЭ/ЛНГ сниженную тромбогенность демонстрируют и Э2/Э2В-КОК, и Э4/ДРСП, причем последний выглядит максимально безопасным.

Однако понятия «безопасность» и «переносимость» лекарственных средств отнюдь не эквивалентны. Замена ЭЭ на Э2/Э2В привела к ухудшению паттерна кровотечений, которое только частично скомпенсировано изменением режима дозирования гормональных компонентов и подбором прогестинов с высокой биодоступностью и выраженным прогестагенным эффектом. Проблема приверженности приему КГК по-прежнему концентрируется на «плохом контроле цикла»: появлении непредсказуемых кровяных выделений или исчезновении регулярных менструальноподобных реакций [14].

Врачи склонны относить редуцию кровопотери вплоть до аменореи к положительным свойствам гормональной контрацепции, и действительно, у женщин с обильными

менструациями данный эффект используется как лечебный [15]. Но здоровые женщины могут негативно воспринимать сокращение выделений или их полное отсутствие, если такой паттерн менструального цикла не соответствует их ожиданиям [16]. Отсутствие регулярных кровотечений отмены характеризует непрерывный режим приема гормональных контрацептивов или использование укороченного безгормонального интервала (БГИ) в циклах приема таблеток. Снижение дозы эстрогена в КОК или применение чисто прогестагенной контрацепции, напротив, связаны с повышением частоты непредсказуемых кровотечений [17], что наглядно иллюстрирует роль эстрогена в сохранении стабильности эндометрия.

Для понимания причин возникновения нежелательно-го паттерна кровотечений необходимо представить себе физиологию эндометрия [18]. Критически важную для репродукции функцию пролиферации эндометрия эстрогены осуществляют через ядерный эстрогеновый рецептор типа α (ER α) [19], действующий как лиганд-активируемый транскрипционный фактор [20]. Прогестагены осуществляют свое действие на эндометрий через ядерный рецептор прогестерона типа А [18], транскрипционные сигналы которого отвечают за децидуализацию и молекулярный диалог между люминальным эпителием и стромой эндометрия [21]. Прогестерон конвертирует Э2 в менее активный эстрон и подавляет экспрессию ER α , проявляя тем самым антиэстрогенную активность. Функциональное взаимодействие между гормональными системами Э2/ER и прогестерон / рецепторы прогестерона (PR) балансирует процессы в эндометрии, подготавливая его к имплантации и, если последняя не состоялась, – к отторжению [22]. Продолжительное действие экзогенных прогестагенов на эндометрий приводит к несвоевременной децидуализации и вмешивается в пролиферативные эффекты эстрогенов. Изменения ангиогенеза и сосудистые реакции также вносят вклад в непредсказуемую кровоточивость эндометрия на фоне использования прогестагенов [23]. Добавленные к прогестинам эстрогены стабилизируют эндометрий, балансируя эффекты прогестагенов и обеспечивая равномерную децидуализацию стромы, но эти свойства эстрогенов зависят от их дозы и качественных характеристик.

В этой связи представляет интерес Э4, фармакологические преимущества которого состоят в селективной модуляции ER, позволяющей реализовать благоприятные или нейтральные эффекты на функции печени, гемостаз, сосуды и головной мозг [11, 24]. В то же время дифференцированная активация ядерного и мембранного пути ER α с агонистическим эффектом в отношении транскрипционных сигналов дает Э4 способность контролировать пролиферацию эндометрия и стабилизировать его состояние при использовании экзогенного прогестина [25]. Низкий риск нежелательных последствий приема Э4/ДРСП делает препарат привлекательным для врачей и пациенток, устраняя лишнее беспокойство о вероятных осложнениях, что играет большую роль в формировании приверженности методу [26]. Однако свойства комбинации в отношении контроля кровяных выделений требуют дополнительных исследований.

Материалы и методы

К участию в мультицентровом наблюдательном исследовании приглашены женщины, обратившиеся на амбулаторный прием с целью подбора метода контрацепции. Исследование выполнялось в период с апреля по ноябрь 2023 г., в нем приняли участие 42 лечебных учреждения.

В исследование включались женщины от 18 до 49 лет, живущие половой жизнью и нуждающиеся в предохранении от нежеланной беременности, состояние общего и репродуктивного здоровья которых соответствовало I–II категории приемлемости метода КГК. Из исследования исключались пациентки, планирующие или не исключающие возможность планирования зачатия на ближайшие 6 мес; находящиеся в периоде менопаузального перехода; с особенностями здоровья, соответствующими III–IV категории приемлемости метода КГК; нуждающиеся в проведении диагностических и/или лечебных вмешательств, способных оказать влияние на результаты исследования, в период его проведения; отказавшиеся участвовать в исследовании или предоставлять свои данные для последующей обработки.

Женщины, соответствовавшие критериям включения, с 1-го дня менструального цикла начинали принимать КОК, содержащий 3 мг ДРСП и 15 мг Э4 (Эстеретта®) в режиме 24+4, т.е. 24 таблетки с активными веществами и 4 таблетки плацебо в непрерывном режиме в течение 6 циклов. В период наблюдения пациентки дважды приходили на визит – по прошествии 3 и 6 циклов приема препарата. Во время визитов участницам проводили опрос и клинический осмотр с измерением основных параметров жизнедеятельности и лабораторно-инструментальными исследованиями при необходимости. Клинические характеристики менструального цикла и паттерн кровотечений во время приема КОК оценивали за период 3 мес до включения в исследование и дважды за периоды, равные 3 циклам приема препарата. Предметом оценки явились следующие параметры: регулярность менструаций до включения в исследование и наличие, длительность, обильность кровотечений отмены во время использования КОК; число дней непредсказуемых кровотечений и частота тяжелых эпизодов кровотечений (тяжелый эпизод – обильное кровотечение или кровотечение любой интенсивности, продолжающееся 14 дней или более). В завершение исследования проводили опрос об удовлетворенности применения КОК Эстеретта® и намерении продолжать прием.

Для составления и первичной обработки базы данных использовали программное обеспечение Microsoft Excel. Статистическую обработку результатов исследования выполняли при помощи программного пакета R Project for Statistical Computing. Дискретные величины описаны абсолютными и относительными частотами, по исследуемым показателям подсчитаны параметры распределения, средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и доверительные интервалы (CI). Оценку нормальности распределения признаков проводили с помощью критерия согласия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения различий исследуемых параметров использовали парный t-критерий Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (F – критерий Фишера). Для выявления корреляционных зависимостей применяли критерий Пирсона. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В исследование включены 1402 женщины в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст – $30,4 \pm 6,96$ года). Большинство (915/1402 – 65,3%) находились в возрастной группе 25–39 лет, 331/1402 (23,6%) участница – младше 25 лет, 155/1402 (11,1%) – старше 40 лет. Масса тела в среднем составила $62,2 \pm 9,17$ кг, рост – $166,3 \pm 5,97$ см, индекс массы тела – $22,6 \pm 3,14$ кг/м². Дефицит массы тела наблюдался у 40/1402 (2,9%) пациенток, нормальная масса тела – у 1096/1402 (78,2%), избыточная масса тела – у 233/1402 (16,6%), ожи-

Таблица 1. Заболевания и патологические состояния у участниц исследования

Table 1. Diseases and medical conditions in study participants

Негинекологические заболевания/ состояния органов систем	Абс.	%
Сердечно-сосудистая система	17	1,21
Лор-органы	26	1,85
Пищеварительный тракт	108	7,70
Мочевыделительная система	58	4,14
Кровеносная система	26	1,85
Опорно-двигательный аппарат	6	0,43
Кожные покровы	6	0,43
Щитовидная железа	63	4,49
Нервная система	6	0,43
Гинекологические заболевания/ состояния	Абс.	%
Рецидивирующие вагиниты	2	0,14
Патология шейки матки	8	0,57
Гиперплазия/полип эндометрия	4	0,29
Генитальный эндометриоз	46	3,28
Кисты яичников	4	0,29
Синдром поликистозных яичников	6	0,43
Нарушения менструального цикла	25	1,78
Доброкачественные заболевания молочной железы	20	1,43

рение I степени – у 27/1402 (1,9%), ожирение II степени – у 6/1402 (0,4%).

Средний возраст менархе составил $12,7 \pm 1,32$ года. Раннее менархе (до 11 лет) наблюдалось у 198/1402 (14,1%), позднее (после 14 лет) – у 90/1402 (6,4%) участниц. Длительность менструального цикла у женщин с регулярными менструациями составила $28,7 \pm 2,6$ дня. Анализ репродуктивной истории участниц исследования показал, что беременности имели место у 826/1402 (63,9%), роды – у 790/1402 (56,4%), аборт – у 460/1402 (32,8%) женщин.

Наследственные отягощения выявлены у 255/1402 (18,2%) участниц исследования. У 402/1402 (28,7%) пациенток отмечались нарушения здоровья, перечень которых представлен в табл. 1.

После старта исследования из него сразу выбыла 1 пациентка, не явившаяся на визит и не выходящая на связь. Еще 1 женщина досрочно прекратила участие в исследовании по причине побочного эффекта – выраженной болезненности молочных желез в течение первых 3 мес применения КОК. Таким образом, окончательному анализу подверглись данные 1400 пациенток.

Эффективность контроля цикла оценивалась по наличию регулярных кровотечений отмены, отвечающих параметрам нормальной или редуцированной длительности и кровопотери, и отсутствию непредсказуемых кровяных выделений между кровотечениями отмены. По данному критерию удовлетворительный контроль цикла отмечен у 1224/1400 (87,43%) женщин на 6-м цикле приема Э4/ДРСП.

По результатам проведенного исследования частота предсказуемых вагинальных кровотечений составила 100%. При этом пациентки с исходно обильными менструациями сообщали о редуции кровопотери во время запланированных кровотечений (табл. 2). Это отразилось в характеристи-

Таблица 2. Паттерн кровотечений при использовании КОК Эстеретта®

Table 2. Bleeding pattern with Esteretta®

Параметры менструального цикла/ цикла приема КОК	Циклы -2-0 (n=1402)		Циклы 1-3 (n=1401)		Циклы 4-6 (n=1400)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Регулярные менструации/кровотечения отмены	1395	99,5	100	1401	100	1401	$p^{1,3}=0,0832$
Обильные менструации/кровотечения отмены	415	29,6	189	13,49	141	10,07	$p^{1,3}=0,0000$ $p^2=0,0026$
Длительные менструации/кровотечения отмены	5	0,357	4	0,29	16	1,14	$p^1=0,2373$ $p^2=0,0000$ $p^3=0,0001$
Аменорея (олигоменорея) / отсутствие кровотечений отмены	34	2,43	–	–	–	–	–
Межменструальные выделения / непредсказуемые кровотечения	–	–	64	4,57	46	3,29	$p^2=0,0500$
Межменструальное кровомазание / скудные непредсказуемые выделения	–	–	46	3,28	33	2,36	$p^2=0,0053$
Межменструальные кровотечения / умеренные непредсказуемые кровотечения	–	–	18	1,29	13	0,93	$p^2=0,0502$

Примечание. Парный t-критерий Стьюдента; p^1 – отличия между визитом 0 (циклы -2-0) и визитом 1 (циклы 1-3), p^2 – отличия между визитом 1 (циклы 1-3) и визитом 2 (циклы 4-6), p^3 – отличия между визитом 0 (циклы -2-0) и визитом 2 (циклы 4-6).

ках использования гигиенических средств в дни менструаций/кровотечений отмены. В частности, из 415 пациенток с обильными менструациями 334 (80,48%) после 3 циклов приема препарата отметили, что более не нуждаются в смене гигиенических средств ночью, а после 6 циклов их число достигло 393 (94,7%); необходимость частой смены гигиенического средства исчезла у 223 (53,73%) женщин после 3 циклов приема, у 274 (66,02%) – после 6 циклов. В результате объем менструальной кровопотери достиг физиологических параметров у 89,93% женщин к концу 6-месячного курса приема КОК.

Следует также отметить, что по результатам дисперсионного анализа продолжительность регулярных кровотечений отмены достоверно снижалась в процессе применения КОК Эстеретта® ($F=335,4$; F -крит=2,998; $p=0,0000$). В то же время менструации продолжительностью более 8 дней исходно отмечались у 0,36% женщин, а после 6 циклов приема КОК – в 1,14% случаев ($p=0,0001$).

Частота непредсказуемых выделений имела тенденцию к снижению от 4,57% на 3-м месяце терапии до 4,39% в 6-м цикле приема КОК, достоверная редукция наблюдалась только по признаку «скудные выделения» (см. табл. 2). Однако при оценке динамики общей частоты непредсказуемых выделений с помощью дисперсионного анализа показано их достоверное сокращение ($F=7,204$; F -крит=3,899; $p=0,0008$).

От продолжения использования Э4/ДРСП отказались 35/1400 (2,5%) женщин. Из них 13/1400 (0,93%) участниц исследования не устроил паттерн кровотечений, преимущественно увеличение длительности кровотечения отмены. Среди других причин, послуживших причиной для отказа от продолжения использования метода, отмечались следующие побочные эффекты: прибавка массы тела ($n=9$), снижение настроения ($n=9$), появление или усиление головной боли ($n=6$), сексуальная дисфункция ($n=5$), ухудшение течения акне ($n=3$), масталгия ($n=2$), тошнота ($n=1$). Одна пациентка сообщила о намерении прекратить использование метода ввиду отсутствия текущей потребности в контрацепции.

Обсуждение

Предсказуемый профиль кровотечений является важным фактором выбора, приемлемости и приверженности при-

му КОК, поэтому поиск эстрогена, уравнивающего эффекты прогестина на эндометрий и при этом обладающего хорошим профилем безопасности, остается актуальным. Таким кандидатом на обеспечение оптимальной переносимости и безопасности КОК стал Э4 [24], входящий в дозе 15 мг в состав комбинации с 3 мг ДРСП, зарегистрированной в России под торговым названием Эстеретта®.

Хороший контроль кровяных выделений при использовании Э4/ДРСП предположен по результатам преclinical и подтвержден результатами клинических исследований. Экспериментальные модели показали, что профиль экспрессии генов и морфологические изменения при совместном действии Э2 и Э4 сходны с паттерном действия одного Э2 [27] – это означает отсутствие антагонистической активности Э4 в матке. Транскриптомная активность и экспериментальное действие на матку у Э4 в десятки раз ниже, чем у Э2 и ЭЭ [27], но при лечебном использовании эстрогенов на их эндометриальные эффекты влияет биологическая активность и доступность молекул. По сравнению с Э2 Э4 обладает значительно более высокой биодоступностью, которая не подвержена ни иницируемой прогестинами активности 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, ни метаболизирующим эстрогены ферментам цитохромной системы CYP450. Это позволяет сохранить эффекты Э4 в отношении стабильности эндометрия, сходные или превышающие таковые у Э2. В постменопаузе прием от 2,5 до 15 мг Э4 в течение 12 нед сопровождался увеличением толщины эндометрия в прямой зависимости от дозы. При этом гиперплазия эндометрия не регистрировалась, и толщина эндометрия возвращалась к исходным значениям после применения прогестина в течение 14 дней [28].

Паттерн кровотечений во время использования Э4/ДРСП (Эстеретта®) в целом достаточно благоприятен [29, 30]. В нашем наблюдательном исследовании частота предсказуемых вагинальных кровотечений составила 100%. Клинические исследования III фазы также показали высокую, до 94%, частоту предсказуемых кровотечений [17, 31]. По данным аналогичных исследований Э2/Э2В-КОК регулярные кровотечения отмены наблюдались значительно реже – приблизительно у 80% женщин [17]. Отсутствие регулярных кровотечений отмены в большой степени зависит от режима применения контрацептива [32]: пролонгированный

прием или сокращение БГИ до 2 дней с большей вероятностью может привести к аменореи, чем использование режимов 21+7 или 14+4 [33].

По данным клинических исследований III фазы частота непредсказуемых кровяных выделений снижалась от 21% во 2-м цикле до <17,5% в 5-м цикле приема КОК [31]. В большинстве случаев женщины отмечали эпизоды кровомазания, обильные кровотечения наблюдались только у 6% женщин, но продолжительность каждого эпизода не превышала 3–4 дней [31]. В других исследованиях непредсказуемые кровотечения/кровомазание встречались в 10–12% случаев и соответствовали профилю кровотечений, появляющихся при использовании ЭЭ/ДРСП [34]. В нашем исследовании частота непредсказуемых выделений оказалась значительно ниже и пропорционально уменьшалась от 4,57% в течение первых 3 мес терапии до 4,39% в 6-м цикле приема КОК. Разница в результатах, вероятно, может быть объяснена более строгим контролем данных пациенток в дорегистрационных исследованиях по сравнению с наблюдательными исследованиями. С позиций клинической практики более важным представляется не фактор наличия непредсказуемых выделений как таковых (предмет интереса дорегистрационных исследований), а жалобы на них у пациенток (предмет интереса наблюдательных исследований).

Непредсказуемые кровотечения могут быть результатом несоблюдения режима приема орального контрацептивного средства, взаимодействия его с другими препаратами или появлением интеркуррентных состояний, таких как рвота и диарея. Курение и высокий индекс массы тела увеличивают вероятность нерегулярных кровотечений [35]. Участницы нашего исследования не сообщали о несоблюдении режима приема таблеток, не применяли какие-либо лекарственные препараты, потенциально влияющие на характеристики кровотечений, острых нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта у них не отмечалось. Это также может объяснить хорошие показатели паттерна кровотечений.

В нашем наблюдательном исследовании от продолжения приема ЭЭ/ДРСП, преимущественно из-за неблагоприятного паттерна кровотечений, отказались 35/1400 (2,5%) участниц, что в целом соответствует 3%, полученным в исследованиях III фазы [31]. Таким образом, рутинное применение КОК Эстеретта® демонстрирует аналогичный профиль контроля менструального цикла по сравнению с результатами дорегистрационных исследований, более благоприятный, чем у ЭЭ-КОК [17].

В нашем исследовании случаев отсутствия кровотечений отмены при использовании КОК Эстеретта® не зафиксировано. У 7/1402 (0,5%) женщин с исходной олиго/аменореей паттерн кровотечений в течение всего периода наблюдения характеризовался регулярными менструальноподобными реакциями.

По результатам дисперсионного анализа продолжительность регулярных кровотечений отмены достоверно снижалась в процессе применения КОК Эстеретта® ($F=335,4$; F -крит= $2,998$; $p=0,0000$).

Непредсказуемые кровяные выделения, напротив, часто наблюдаются на старте приема гормональных контрацептивов и относятся к довольно частым побочным эффектам первых месяцев приема КОК [33]. Со временем этот эффект самостоятельно редуцируется, наблюдаясь к 3-му месяцу примерно у 10% женщин. Паттерн кровотечений/кровомазания в большей степени зависит от вида и типа контрацептивного средства, чем от режима его приема [32]. Для ЭЭ-КОК выявлена обратная зависимость частоты кровотечений от дозы. Незапланированные кровяные выделения

бывают также связаны с пропуском таблеток, курением, применением лекарственных средств, влияющих на метаболизм гормонов, нарушением абсорбции, вызванным рвотой или диареей [17]. Высокая биодоступность ЭЭ и 4-дневный БГИ в КОК Эстеретта® позволяет добиться лучшего паттерна кровотечений, чем это наблюдается при использовании ЭЭВ в сочетании с ДНГ в динамическом режиме дозирования [17].

Заключение

Паттерн кровотечений при использовании КОК Эстеретта® характеризуется высокой частотой регулярных кровотечений отмены и низкой частотой непредсказуемых кровотечений. Учитывая оптимальный профиль безопасности КОК с ЭЭ, противозачаточный препарат Эстеретта® с минимальным числом побочных реакций и хорошим контрацептивным эффектом можно признать средством первого выбора для назначения сексуально активным женщинам, не планирующим беременность.

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.

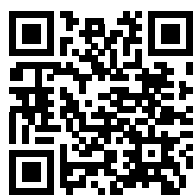
Литература/References

1. Bastianelli C, Farris M, Bruni V, et al. Effects of progestin-only contraceptives on the endometrium. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(10):1103-23. DOI:10.1080/17512433.2020.1821649
2. Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res.* 2020;92:40-51. DOI:10.1016/j.thromres.2020.05.008
3. Skeith L, Le Gal G, Rodger MA. Oral contraceptives and hormone replacement therapy: How strong a risk factor for venous thromboembolism? *Thromb Res.* 2021;202:134-8. DOI:10.1016/j.thromres.2021.03.012
4. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ.* 2016;353:i2002. DOI:10.1136/bmj.i2002

5. Allen RH. Combined estrogen-progestin oral contraceptives: Patient selection, counseling and use. Waltham (MA): UpToDate, 2023.
6. Rott H. Birth Control Pills and Thrombotic Risks: Differences of Contraception Methods with and without Estrogen. *Hamostaseologie*. 2019;39(1):42-8. DOI:10.1055/s-0039-1677806
7. Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(4):e385. DOI:10.1097/MD.0000000000000385
8. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016;94(4):328-39. DOI:10.1016/j.contraception.2016.06.010
9. Stanczyk FZ, Winer SA, Foidart JM, Archer DF. Comparison of estrogenic components used for hormonal contraception. *Contraception*. 2024;130:110310. DOI:10.1016/j.contraception.2023.110310
10. 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
11. Gérard 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
12. 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
13. 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
14. Polis CB, Hussain R, Berry A. There might be blood: a scoping review on women's responses to contraceptive-induced menstrual bleeding changes. *Reprod Health*. 2018;15(1):114. DOI:10.1186/s12978-018-0561-0
15. Mawet M, Nolleaux F, Nizet D, et al. Impact of a new levonorgestrel intrauterine system, Levosert®, on heavy menstrual bleeding: results of a one-year randomised controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2014;19(3):169-79. DOI:10.3109/13625187.2014.894184
16. Rowe P, Farley T, Peregoudov A, et al. Safety and efficacy in parous women of a 52-mg levonorgestrel-medicated intrauterine device: a 7-year randomized comparative study with the TCu380A. *Contraception*. 2016;93(6):498-506. DOI:10.1016/j.contraception.2016.02.024
17. Archer DF, Mansour D, Foidart JM. Bleeding Patterns of Oral Contraceptives with a Cyclic Dosing Regimen: An Overview. *J Clin Med*. 2022;11(15):4634. DOI:10.3390/jcm11154634
18. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1149-79. DOI:10.1152/physrev.00031.2019
19. Kuan KKW, Saunders PTK. Female Reproductive Systems: Hormone Dependence and Receptor Expression. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1390:21-39. DOI:10.1007/978-3-031-11836-4_2
20. Burris TP, de Vera IMS, Cote I, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology CXIII: Nuclear Receptor Superfamily-Update 2023. *Pharmacol Rev*. 2023;75(6):1233-318. DOI:10.1124/pharmrev.121.000436
21. Hirota Y. Progesterone governs endometrial proliferation-differentiation switching and blastocyst implantation. *Endocr J*. 2019;66(3):199-206. DOI:10.1507/endocrj.EJ18-0431
22. Patel B, Elguero S, Thakore S, et al. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update*. 2015;21(2):155-73. DOI:10.1093/humupd/dmu056
23. Dinh A, Sriprasert I, Williams AR, Archer DF. A review of the endometrial histologic effects of progestins and progesterone receptor modulators in reproductive age women. *Contraception*. 2015;91(5):360-7. DOI:10.1016/j.contraception.2015.01.008
24. 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
25. 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
26. Inoue K, Barratt A, Richters J. Does research into contraceptive method discontinuation address women's own reasons? A critical review. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2015;41(4):292-9. DOI:10.1136/jfprhc-2014-100976
27. Abot A, Fontaine C, Buscato M, et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med*. 2014;6(10):1328-46. DOI:10.15252/emmm.201404112
28. Gaspard U, Taziaux M, Mawet M, et al. A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety. *Meno-pause*. 2020;27(8):848-57. DOI:10.1097/GME.0000000000001561
29. 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
30. 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
31. 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
32. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. Williams Gynecology. 3rd Ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2016.
33. Villavicencio J, Allen RH. Unscheduled bleeding and contraceptive choice: increasing satisfaction and continuation rates. *Open Access J Contracept*. 2016;7:43-52.
34. Foidart JM, Gemzell-Danielsson K, Kubba A, et al. The benefits of estetrol addition to drospirenone for contraception. *AJOG Glob Rep*. 2023;3(4):100266. DOI:10.1016/j.xagr.2023.100266
35. Seif MW, Diamond K, Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):516-27. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2014.10.010

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Комплексная оценка качества жизни пациенток с пролапсом тазовых органов перед проведением хирургического лечения

Р.А. Шахалиев[✉], Н.Д. Кубин, Т.П. Никитина, Т.И. Ионова, Д.Д. Шкарупа

Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Провести комплексную оценку качества жизни (КЖ) пациенток с пролапсом тазовых органов (ПТО), имеющих показания к реконструктивным операциям (РО), и определить оптимальные инструменты для оценки КЖ в рамках предоперационного скрининга.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 860 больных, госпитализированных для проведения РО в Клинику высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. Для оценки КЖ использовали валидированные опросники: общий опросник КЖ RAND SF-36 и специализированные опросники, в частности опросник КЖ при ПТО P-QoL, опросник дисфункции тазовых органов PFDI-20, опросник оценки степени стрессового недержания мочи ICIQ-SF, опросник оценки сексуальной дисфункции при ПТО PISQ-12, Госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS. Боль внизу живота и в пояснице определяли с помощью Визуальной аналоговой шкалы.

Результаты. Значительные нарушения КЖ обнаружены у большинства пациенток, включая физические и психоэмоциональные аспекты. Среди больных не выявлено женщин с высоким уровнем физического и психического компонентов здоровья. В большей степени снижены показатели жизнеспособности, общего здоровья, ролевого физического и эмоционального функционирования. Более 1/3 женщин имели пограничный или повышенный уровень тревоги, 1/4 – высокий уровень депрессии. Важно, что опросник P-QoL применен впервые в отечественной популяции пациенток с ПТО. С помощью него определены общее восприятие состояния здоровья, влияние пролапса на жизнь, ролевые, физические, социальные ограничения, ограничения личных взаимоотношений, эмоции, сон/энергия и тяжесть симптомов. На основе проведенного исследования предложены оптимальные инструменты для предоперационного скрининга и мониторинга состояния больных после хирургического вмешательства.

Заключение. Популяция женщин с ПТО, имеющих показания к РО, неоднородна по степени выраженности нарушений физического, психосоциального функционирования и степени влияния симптомов несостоятельности тазового дна. В качестве оптимальных инструментов для оценки КЖ и бремени симптомов у пациенток с ПТО в рамках предоперационного скрининга можно рассматривать следующие опросники: P-QoL – для оценки нарушений разных аспектов КЖ, PFDI-20 – для определения выраженности специфических симптомов дисфункции тазовых органов, HADS – для выявления уровня тревоги и депрессии.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, качество жизни, P-QoL, валидированные опросники

Для цитирования: Шахалиев Р.А., Кубин Н.Д., Никитина Т.П., Ионова Т.И., Шкарупа Д.Д. Комплексная оценка качества жизни пациенток с пролапсом тазовых органов перед проведением хирургического лечения. Гинекология. 2024;26(3):216–222. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202920

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Пролапс тазовых органов (ПТО) и стрессовое недержание мочи (СНМ) являются распространенными патологиями среди женщин в пре- и постменопаузе, которые оказывают крайне негативное влияние на качество жизни (КЖ) [1–3]. Основная цель лечения ПТО и СНМ – улучшить КЖ пациенток [4, 5]. В настоящее время оценку КЖ рекомендуют для более четкого определения показаний к хирургическому лечению (ХЛ) ПТО и СНМ наряду с визуальной оценкой нарушений анатомии тазового дна (ТД). Адекватная оценка результатов лечения предусматривает анализ КЖ больных после операции.

В последние десятилетия международным урологическим сообществом проведено значительное число исследо-

ваний, посвященных изучению КЖ женщин с ПТО и СНМ как до проведенного лечения, так и после него, опубликованы обзоры с систематизацией полученных данных [6–8]. Установлено, что КЖ пациенток с ПТО и СНМ отличается в разных странах и может определяться культуральными, экономическими и социальными факторами [9]. В Российской Федерации полноформатное изучение КЖ больных с ПТО и СНМ с показаниями к реконструктивным операциям (РО) не проводили.

Учитывая то, что у женщин с ПТО и СНМ могут быть нарушены разные аспекты их жизни, включая психоэмоциональное и социальное функционирование, профессиональную деятельность, сексуальные отношения, необходима комплексная оценка КЖ с применением набора опросников.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шахалиев Рустам Алигиметович – врач – акушер-гинеколог урологического отд-ния Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: rustam.shahaliev@gmail.com

Кубин Никита Дмитриевич – д-р мед. наук, врач-уролог урологического отд-ния Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

Никитина Татьяна Павловна – канд. мед. наук, врач-методист отд. мониторинга качества жизни Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

Ионова Татьяна Ивановна – д-р биол. наук, проф., рук. отд. мониторинга качества жизни Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

Шкарупа Дмитрий Дмитриевич – д-р мед. наук, дир., врач-уролог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

[✉]Rustam A. Shakhaliyev – obstetrician-gynecologist, Saint Petersburg State University Hospital. E-mail: rustam.shahaliev@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2450-7044; Author ID: 1040919

Nikita D. Kubin – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University Hospital. ORCID: 0000-0001-5189-4639; Author ID: 821347

Tatiana P. Nikitina – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University Hospital. ORCID: 0000-0002-8279-8129; Author ID: 180505

Tatyana I. Ionova – D. Sci. (Biol.), Prof., Saint Petersburg State University Hospital. ORCID: 0000-0002-9431-5286; Author ID: 9565

Dmitry D. Shkarupa – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University Hospital. ORCID: 0000-0003-0489-3451; Author ID: 560256

Comprehensive assessment of the quality of life in patients with pelvic organ prolapse before surgical treatment: A prospective cohort observational study

Rustam A. Shakhaliyev[✉], Nikita D. Kubin, Tatiana P. Nikitina, Tatyana I. Ionova, Dmitry D. Shkarupa

Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate comprehensively the quality of life (QoL) of patients with pelvic organ prolapse (POP) who have indications for reconstructive surgery (RS) and determine the optimal tools for QoL assessment as part of preoperative screening.

Materials and methods. The study included 860 patients hospitalized for RS at the Saint-Petersburg State University Hospital. The following validated questionnaires were used to assess QoL: the RAND SF-36 (general QoL questionnaire and specialized questionnaires), in particular the P-QoL (QoL Pelvic Organ Dysfunction Questionnaire in POP), the PFDI-20 (Pelvic Organ Dysfunction Questionnaire), the ICIQ-SF (Stress Incontinence Questionnaire), the PISQ-12 (PTD Sexual Dysfunction Questionnaire), the HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Lower abdominal and lower back pain was assessed using a Visual Analog Scale.

Results. Significant QoL reduction was found in most patients, including in physical and psycho-emotional aspects. Among the patients, there were no women with a high level of physical and mental health components. The indicators of vitality, general health, role-physical, and emotional functioning were more significantly reduced. More than 1/3 of women had borderline or increased levels of anxiety, and 1/4 had high levels of depression. Notably, the P-QoL questionnaire was used for the first time in the Russian population of patients with POP. It identifies general health perceptions, the impact of prolapse on life, role, physical, social and personal limitations, emotions, sleep/energy, and symptom severity. Based on the study, optimal tools for preoperative screening and monitoring the state of patients after surgery are proposed.

Conclusion. The population of women with POP with indications for RS is heterogeneous in terms of the severity of physical and psychosocial functioning impairment and the degree of impact of pelvic organ prolapse symptoms. The following questionnaires can be considered as optimal tools for assessing QoL and symptom burden in patients with POP as part of preoperative screening: P-QoL to assess the decrease of various QoL aspects, PFDI-20 to determine the severity of specific pelvic organ dysfunction symptoms, HADS to identify the level of anxiety and depression.

Keywords: pelvic organ prolapse, quality of life, PQoL, validated questionnaires

For citation: Shakhaliyev RA, Kubin ND, Nikitina TP, Ionova TI, Shkarupa DD. Comprehensive assessment of the quality of life in patients with pelvic organ prolapse before surgical treatment: A prospective cohort observational study. *Gynecology*. 2024;26(3):216–222. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202920

Среди большого арсенала имеющихся общих и специальных опросников для оценки КЖ пациенток с ПТО и СНМ рекомендуется использовать инструменты, соответствующие уровню доказательности А, т.е. для которых опубликованы данные об их надежности, валидности и чувствительности к изменениям [10]. К таким опросникам относятся: общий опросник КЖ RAND SF-36, специализированные опросники, в частности опросник КЖ при ПТО P-QoL, опросник дисфункции ТО (ДТО) PFDI-20, опросник оценки степени СНМ ICIQ-SF. Для оценки сексуальных нарушений рекомендован опросник оценки сексуальной дисфункции при ПТО PISQ-12. Учитывая, что женщины с урогинекологическими нарушениями часто испытывают тревогу и депрессию, для их оценки целесообразно использование Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS. В настоящее время все перечисленные опросники имеются на русском языке, а их перевод, языковая, культурная адаптация и валидация выполнены в соответствии с международными рекомендациями [11–14].

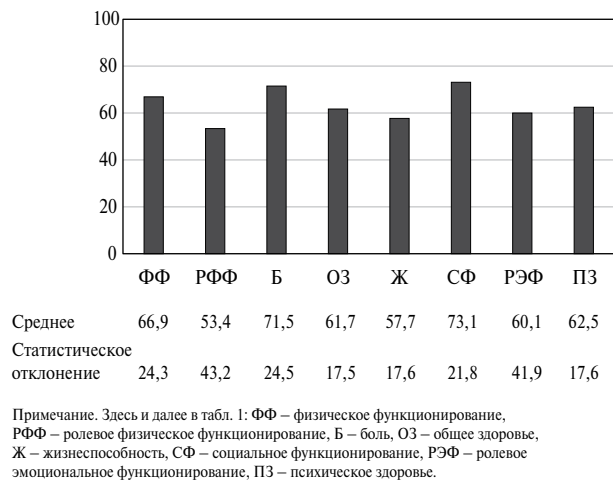
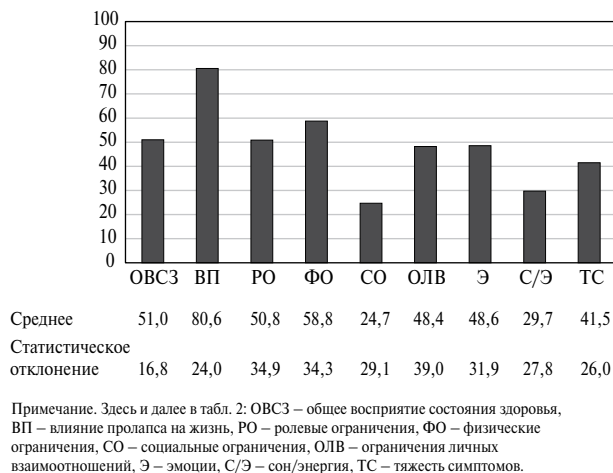
Для анализа КЖ женщин с ПТО и СНМ, которым показано ХЛ, в 2023 г. в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ инициировано крупномасштабное проспективное наблюдательное исследование «Качество жизни женщин с пролапсом тазовых органов / недержанием мочи до и в разные сроки после хирургического лечения». Для изучения КЖ пациенток применяли опросники, соответствующие уровню доказательности А. В статье представлены результаты комплексного и вестороннего изучения КЖ больных с ПТО до проведения РО. Полученные данные в дальнейшем позволят разработать алгоритм оценки КЖ женщин до операции и послеоперационного мониторинга их состояния.

Цель исследования – провести комплексную оценку КЖ пациенток с ПТО, имеющих показания к РО, и определить оптимальные инструменты для оценки КЖ в рамках предоперационного скрининга.

Материалы и методы

Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ (выписка из протокола №05/23 от 18.05.2023). Исследование проведено на базе урологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. В него включали всех пациенток с ПТО в возрасте 18 лет и старше, госпитализированных в отделение в плановом порядке для проведения реконструктивного ХЛ и давших информированное согласие на участие в нем. Все больные при поступлении в отделение после стандартного гинекологического осмотра заполняли набор опросников и оценочных шкал. Для оценки КЖ использовали общий опросник RAND SF-36 [15] и специальный опросник КЖ у пациенток с ПТО – P-QoL [16], валидированная русская версия которого создана недавно [12]. Для оценки симптомов дисфункции ТД (ДТД) применяли опросник ДТО PFDI-20 [17] и опросник оценки степени СНМ ICIQ-SF [18], для оценки сексуальной дисфункции – опросник PISQ-12 [19], для оценки тревоги и депрессии – шкалу HADS [20]. Боль внизу живота и в пояснице определяли с помощью Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS 23.0. Количественные данные представляли как среднее значение (стандартное отклонение). Качественные данные описывали абсолютными (абс.) и относительными частотами встречаемости (%). Нормальность

Рис. 1. Средние показатели КЖ у пациенток с ПТО по шкалам опросника SF-36.**Fig. 1. Mean QoL scores in patients with POP according to the SF-36 questionnaire scales.****Рис. 2. Средние показатели по доменам опросника P-QoL у пациенток с ПТО.****Fig. 2. Mean scores of P-QoL questionnaire domains in POP patients.**

распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для анализа связи между шкалами (итоговыми показателями) опросников проводили корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена r . Наличие слабых корреляций ($r < 0,5$) между шкалами (итоговыми показателями) специальных опросников считали подтверждением того, что данные инструменты оценивают разные аспекты проблем у пациенток с ПТО, и рассматривали в пользу их включения в перечень оптимальных опросников. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

В анализ включены данные 860 пациенток с ПТО, которые с мая 2023 по январь 2024 г. проходили ХЛ. Средний возраст больных составил 59 лет (30–87 лет). Большинство (62%)

Таблица 1. Распределение пациенток согласно уровню КЖ по шкалам и суммарным компонентам опросника SF-36**Table 1. Distribution of patients according to the level of QoL measured by scales and total components of the SF-36 questionnaire**

Шкалы	Градации уровня КЖ*, абс. (%)			
	низкий	относительно низкий	относительно высокий	высокий
ФФ	70 (8,7)	126 (15,7)	269 (33,5)	337 (42,0)
РФФ	318 (39,6)	89 (11,1)	83 (10,3)	314 (39,1)
Б	17 (2,1)	153 (18,5)	309 (37,3)	349 (42,1)
ОЗ	21 (2,6)	208 (25,9)	363 (45,3)	210 (26,2)
Ж	39 (4,8)	263 (32,0)	415 (50,5)	104 (12,7)
СФ	32 (3,9)	153 (18,6)	324 (39,3)	315 (38,2)
РЭФ	195 (24,5)	131 (16,5)	100 (12,6)	369 (46,4)
ПЗ	17 (2,1)	186 (22,5)	394 (47,6)	231 (27,9)
Физический компонент	34 (4,0)	564 (65,6)	262 (30,5)	–
Психический компонент	44 (5,1)	529 (61,5)	287 (33,4)	–

*Низкий уровень – квартиль Q1; относительно низкий уровень – квартиль Q2; относительно высокий уровень – квартиль Q3; высокий уровень – квартиль Q4.

женщин состоят в официальном или неофициальном браке. Более 1/2 (51%) имеют высшее или неполное высшее образование. Из общего числа пациенток 44% работают. Среди другой части больных 42% находятся на пенсии, остальные не работают. У подавляющего большинства (92%) женщин нет инвалидности. Доля пациенток с избыточной массой тела или ожирением составила 68,8%. Ведут половую жизнь 1/2 (50%) женщин. Подробное описание выборки опубликовано ранее [21].

Из общего числа пациенток опросник SF-36 полностью заполнили 86,4% (с пропусками 99,7%), P-QoL – 72% (с пропусками 99,9%), PFDI-20 – 96,3% (с пропусками 96,9%), ICIQ-SF – 90,5% (с пропусками 96%), PISQ-12 – 38,7% (с пропусками 46,9%), HADS – 90% (с пропусками 93,5%), ВАШ боли внизу живота и в пояснице – 92,3 и 92,8% респонденток соответственно.

Профиль КЖ у женщин с ПТО по опроснику SF-36 представлен на рис. 1. Среднее значение физического и психического компонентов здоровья составило, соответственно, 44,2 (9,9) и 44,5 (10,9) балла (чем выше балл, тем лучше КЖ).

Распределение пациенток согласно уровню КЖ по шкалам и суммарным компонентам опросника SF-36 представлено в табл. 1. У 50,7 и 41% женщин наблюдали низкий или относительно низкий уровни ролевого физического и эмоционального функционирования соответственно. У 36,8% пациенток отмечен низкий или относительно низкий уровень жизнеспособности, у большинства (69,6%) – низкий (4,0%) или относительно низкий (65,6%) уровень физического компонента здоровья. Не обнаружено больных с высоким уровнем физического компонента здоровья. По уровню психического компонента здоровья распределение представлено следующим образом: 5,1% – низкий, 61,5% – относительно низкий, 33,4% – относительно высокий. Женщин с высоким уровнем психического компонента здоровья не выявлено.

Показатели КЖ по доменам опросника P-QoL у женщин с ПТО представлены на рис. 2.

В большей степени нарушения КЖ по опроснику P-QoL выражены по доменам общего восприятия состояния здоровья, влияния пролапса на жизнь, ролевых ограничений, физических ограничений (чем выше балл, тем больше нарушение КЖ).

Таблица 2. Распределение пациенток с ПТО согласно степени влияния симптомов и проблем, связанных с ПТО, по данным опросников P-QoL и PFDI-20

Table 2. Distribution of patients with POP by the degree of impact of symptoms and problems associated with POP, according to the P-QoL and PFDI-20 questionnaires

Опросник	Домен	Степень влияния*, абс. (%)		
		незначительное	умеренное	значительное
P-QoL	ОВСЗ	143 (16,8)	538 (63,1)	172 (20,2)
	ВП	5 (0,6)	101 (12,0)	739 (87,5)
	РО	210 (25,5)	232 (28,2)	382 (46,4)
	ФО	162 (19,8)	217 (26,6)	438 (53,6)
	СО	481 (61,1)	179 (22,7)	127 (16,1)
	ОЛВ	214 (33,2)	153 (23,7)	278 (43,1)
	Э	249 (30,5)	252 (30,8)	316 (38,7)
	СЭ	417 (50,4)	279 (33,7)	132 (15,9)
	Тяжесть симптомов	305 (38,4)	302 (38,0)	187 (23,6)
PFDI-20	Симптомы ПТО	374 (45,1)	331 (39,9)	124 (15,0)
	Нарушения дефекации	599 (72,2)	209 (25,2)	22 (2,7)
	Нарушения мочеиспускания	400 (48,1)	324 (38,9)	108 (13,0)
	Суммарный балл	461 (55,7)	334 (40,3)	33 (4,0)
	*Незначительное влияние – 1-й тертиль; умеренное влияние – 2-й тертиль; значительное влияние – 3-й тертиль.			

По опроснику PFDI-20 получены следующие показатели: 37,3 (24,0) балла – по субшкале симптомов ПТО, 24,0 (18,0) балла – по субшкале нарушений дефекации, 35,8 (23,3) балла – по субшкале нарушений мочеиспускания. Суммарный балл составил 97,0 (54,0).

Распределение женщин с ПТО согласно бремени симптомов и проблем, связанных с ПТО, по данным опросников P-QoL и PFDI-20 приведено в табл. 2. У большинства пациенток имелось значительное или умеренное влияние ПТО на разные аспекты жизни по всем доменам опросника P-QoL, за исключением домена социальных ограничений и домена сон/энергия. Кроме того, у большинства больных выявлены значительное или умеренное влияние симптомов ПТО и нарушение мочеиспускания по опроснику PFDI-20.

По данным опросника ICIQ-SF у 19,6% женщин выявлена тяжелая или очень тяжелая степень недержания мочи, у 29,2% – средняя, у 25,1% – легкая, у 26,2% – незначительная. Суммарный балл ICIQ-SF составил 6,1 (5,9).

Анализ сексуальной активности женщин проведен на основании опросника PISQ-12 в группе пациенток, ведущих половую жизнь (n=418). Из их числа полностью заполнили опросник 71,5% (n=299). Суммарный балл по PISQ-12 составил 18,3 (5,0), причем чем выше балл, тем выше уровень сексуальной активности. Низкий и относительно низкий уровни сексуальной активности по опроснику установлены у 11,4 и 78,9% пациенток соответственно.

Данные об уровне боли внизу живота и боли в пояснице у женщин на основании ВАШ приведены на рис. 3. Большинство испытывало боли внизу живота и в пояснице. У 50 и 60,3% пациенток боль внизу живота и в пояснице характеризовалась интенсивностью 4–10 баллов.

Распределение пациенток с ПТО согласно уровню тревоги и депрессии представлено на рис. 4. Более чем у 1/3 женщин отмечен пограничный или повышенный уровень тре-

Рис. 3. Распределение пациенток с ПТО согласно уровню боли внизу живота и в пояснице по ВАШ.

Fig. 3. Distribution of patients with POP by the severity of lower abdominal and lower back pain according to VAS.

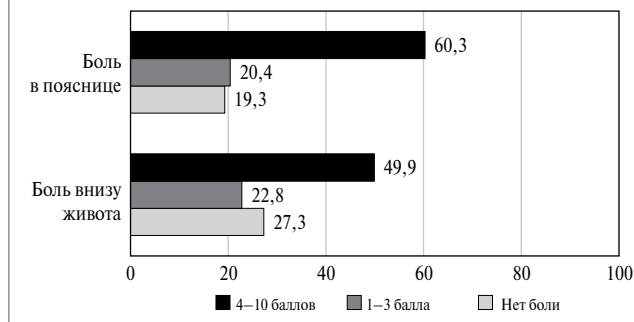
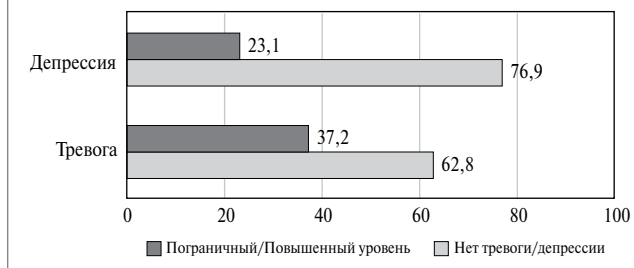
**Рис. 4. Распределение пациенток с ПТО согласно уровню тревоги и депрессии.**

Fig. 4. Distribution of patients with POP by the level of anxiety and depression.



воги, почти у 1/4 – пограничный или повышенный уровень депрессии.

Для выбора оптимальных опросников у пациенток с ПТО изучены следующие характеристики применяемых в исследовании инструментов: информативность, простота в использовании, заполняемость, краткость и легкость в трактовке результатов (табл. 3).

Далее проведен корреляционный анализ между шкалами опросников P-QoL, PFDI-20 и суммарным баллом опросника ICIQ-SF. Значимые корреляции обнаружены между шкалами опросников P-QoL и PFDI-20, а также между шкалами опросника PFDI-20 и суммарным баллом ICIQ-SF. Для всех доменов P-QoL они были слабой силы ($r < 0,5$) с субшкалой нарушений дефекации и субшкалой нарушений мочеиспускания опросника PFDI-20. Для большинства доменов P-QoL они были слабой силы с суммарным баллом PFDI-20 ($r < 0,5$). Для доменов физические ограничения ($r = 0,53$), социальные ограничения ($r = 0,55$), сон/энергия ($r = 0,56$), тяжесть симптомов ($r = 0,61$) корреляции являлись умеренными. Между суммарным баллом опросника ICIQ-SF и субшкалой нарушений мочеиспускания опросника PFDI-20 обнаружены умеренные корреляции ($r = 0,63$).

Обсуждение

В нашем исследовании, выполненном в условиях реальной клинической практики, дана всесторонняя характеристика КЖ пациенток с ПТО, имеющих показания к РО. Впервые проведена комплексная оценка КЖ в выборке 860 женщин с ПТО перед проведением хирургического вмешательства с использованием как общих, так и специальных опросников КЖ, а также инструментов оценки

симптомов. Следует подчеркнуть, что в настоящее время имеется достаточно большое количество специальных опросников оценки КЖ и симптомов при ПТО [9, 22, 23], при этом обсуждается целесообразность применения общих опросников КЖ [24]. Полноформатная оценка КЖ и симптомов, выполненная в нашем исследовании, позволила прийти к важным заключениям.

Основной результат исследования состоит в том, что ПТО у пациенток с показаниями к ХЛ сопровождается значительными нарушениями КЖ, серьезным бременем симптомов, проблемами в сексуальной сфере, повышенным уровнем тревоги и депрессии. По данным общего опросника SF-36 у большинства женщин низкий или относительно низкий уровень физического (69,6%) и психического (66,6%) компонентов здоровья, тогда как высокий уровень физического и психического компонентов здоровья не выявлен ни у одной из них. В большей степени снижены показатели жизнеспособности, общего здоровья, ролевого физического и эмоционального функционирования. Приведенные результаты сходны с данными исследования, недавно выполненного в Испании на выборке из 1446 женщин с ДТД с использованием общего опросника SF-12 [6]. Данные нашего исследования, полученные с использованием специальных опросников P-QoL, PFDI-20 и ICIQ-SF, свидетельствуют о разнообразном бремени симптомов, которые испытывают женщины с ПТО, имеющие показания к РО. Приведенные данные в целом соответствуют имеющимся результатам, опубликованным в отечественных и зарубежных работах [5, 6, 25, 26]. Отметим, что опросник P-QoL применен впервые в отечественной популяции пациенток с ПТО. Русская версия данного инструмента недавно разработана и апробирована среди российских женщин [13]. С помощью опросника P-QoL определены общее восприятие состояния здоровья, влияние пролапса на жизнь, ролевые ограничения, физические ограничения, социальные ограничения, ограничения личных взаимоотношений, эмоции, сон/энергия и тяжесть симптомов. Кроме того, выявлен уровень сексуальной дисфункции, оцененный с помощью опросника PISQ-12. В нашей выборке пациентки имели высокий уровень проблем в сексуальной жизни, превышающий таковой по данным других исследований [27]. Установлено, что по данным опросника HADS у более 1/3 женщин с ПТО отмечен пограничный или повышенный уровень тревоги, почти у 1/4 – пограничный или повышенный уровень депрессии. Приведенные данные близки к результатам исследования, выполненного в Нидерландах на выборке из 1510 женщин, наблюдающихся в центре лечения ДТД [28].

Другим важным результатом нашего исследования является демонстрация неоднородности популяции женщин с ПТО с точки зрения нарушений разных аспектов КЖ и бремени симптомов. Проведенный анализ распределения пациенток согласно выраженности нарушений и проблем по доменам опросников показал, что степень нарушений для разных доменов КЖ и симптомов различна. Так, согласно опроснику P-QoL у большинства из них отмечены умеренные или значительные нарушения следующих аспектов жизни: общее восприятие состояния здоровья, влияние пролапса на жизнь, ролевые ограничения, физические ограничения, ограничения личных взаимоотношений и эмоции. Однако у некоторых женщин по приведенным аспектам имелись незначительные изменения. Примерно у 1/2 пациенток симптомы и проблемы, связанные с ДТД, оказывали незначительное влияние на сон и энергию, у остальных – умеренное или значительное. Что же касается социальных ограничений, то у большинства пациенток они были не-

Таблица 3. Характеристика инструментов для обоснования их применения у пациенток с ПТО в клинической практике
Table 3. Characteristics of tools to justify their use in patients with POP in clinical practice

Инструмент	Информативность для данной популяции пациенток*	Простота использования	Заполняемость	Краткость	Легкость в трактовке результатов
SF-36	+/-	+/-	+	+/-	+/-
P-QoL	+	+	+/-	+/-	+
PFDI-20	+	+	+	+/-	+
ICIQ-SF	+/-	+	+/-	+	+/-
PISQ-12	+/-	+	-	+	+/-
HADS	+	+	+	+	+
ВАШ боли внизу живота	+/-	+	+	+	+
ВАШ боли в пояснице	+/-	+	+	+	+

*Инструмент считали информативным для использования у женщин с ПТО, если он был специфичен к их проблемам, обладал способностью выявлять нарушения разных аспектов функционирования, а также если имелся опыт его применения в клинических исследованиях и клинической практике.

значительными, у остальных – умеренными или значительными. Анализ данных по выраженности специфических симптомов ДТД по опросникам PFDI-20 и ICIQ-SF и по оценочным шкалам боли также показал, что рассматриваемые популяции женщин неоднородны, в частности среди них есть те, которые имеют как значительную и умеренную выраженность симптомов, так и незначительную. Отметим, что для анализа мы применили подход оценки бремени симптомов и проблем при ДТД, представленный в недавнем обзоре L. Carroll и соавт. (2023 г.) [8], до настоящего времени не использовавшийся в доступных публикациях.

Еще одна задача нашего исследования – определить опросник или их набор, которые целесообразно использовать для лучшего понимания врачом проблем, с которыми сталкиваются женщины с ПТО, и для выбора тактики ведения больных в условиях клинической практики. Решение о необходимости ХЛ принимается врачом преимущественно на основании физикального осмотра в целях определения степени пролапса и жалоб, предъявляемых пациенткой. Однако часто из-за деликатности проблемы опрос женщин может быть затруднителен, соответственно, врач не получит точной информации о нарушениях КЖ, спектре симптомов и сложностей, с которыми они сталкиваются. Использование опросников, заполняемых пациентками на этапе диагностики, наблюдения и лечения, является важным компонентом пациентоориентированного подхода их ведения. Особо отметим, что использование в нашем исследовании широкого набора опросников продемонстрировало целесообразность и результативность, однако для практических задач такое количество явно избыточно. Выбор оптимального опросника (опросников) для применения в практических целях основывается на следующих позициях:

- 1) информативность для данной популяции пациентов;
- 2) простота использования;
- 3) заполняемость;
- 4) краткость;
- 5) легкость в трактовке результатов.

На основании анализа приведенных аспектов для включения в перечень оптимальных инструментов выбраны 4 опросника: P-QoL, PFDI-20, ICIQ-SF и HADS, среди ко-

торых первые 3 являются специальными для ПТО. В целях определения целесообразности их совместного использования проведен корреляционный анализ. Установлено, что между большинством доменов опросника P-QoL и суммарным баллом PFDI-20 имеются корреляции слабой силы, соответственно, данные опросники позволяют оценивать разные аспекты проблем у пациентов с ПТО. На этом основании оба опросника включены в перечень оптимальных инструментов. В связи с тем, что между суммарным баллом опросника ICIQ-SF, предназначенного для оценки степени СНМ, и субшкалой нарушений мочеиспускания опросника PFDI-20 установлены умеренные корреляции, опросник ICIQ-SF не включен в окончательный перечень. Что касается опросника HADS, то, учитывая актуальность психологических проблем у больных с ПТО, он включен в окончательный список. В результате предложены следующие опросники у пациенток с ПТО для скрининга, в том числе перед операцией: P-QoL – для оценки нарушений разных аспектов КЖ, PFDI-20 – для определения выраженности специфических симптомов ДТО, HADS – для выявления уровня тревоги и депрессии. При необходимости может быть использована ВАШ.

В дальнейшем целесообразно подтвердить информативность применения приведенных опросников в целях комплексной оценки эффективности ХЛ у женщин с ПТО и контроля их состояния при динамическом наблюдении после операции.

Для дальнейших исследований в целях усовершенствования процедуры совместного принятия решения об операции с учетом индивидуальных особенностей пациенток с ПТО представляется актуальным изучение факторов, ассоциированных у них с КЖ, и связи их КЖ с причинами обращения за медицинской помощью и ожиданиями женщин от операции.

Заключение

На основании комплексной оценки КЖ пациенток с ПТО, имеющих показания к РО, установлены нарушения разных аспектов их КЖ, определено бремя симптомов, связанных с несостоятельностью ТД. Больные с ПТО характеризуются нарушениями физического и психоэмоционального состояния, ограничениями социальной активности и высоким уровнем проблем в сексуальной жизни, а также имеют разнообразный спектр и выраженность симптомов тазовых расстройств. Более чем у 1/3 женщин с ПТО отмечен пограничный или повышенный уровень тревоги, почти у 1/4 – пограничный или повышенный уровень депрессии.

Популяция женщин с ПТО, имеющих показания к РО, неоднородна по степени выраженности нарушений физического и психосоциального функционирования, степени влияния симптомов несостоятельности ТД.

В качестве оптимальных инструментов для оценки КЖ и бремени симптомов у пациенток с ПТО в рамках предоперационного скрининга можно рассматривать следующие опросники: P-QoL – для оценки нарушений разных аспектов КЖ, PFDI-20 – для определения выраженности специфических симптомов ДТО, HADS – для выявления уровня тревоги и депрессии.

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: Р.А. Шахалиев, Т.И. Ионова, Т.П. Никитина – концепция исследования, разработка дизайна исследования; Р.А. Шахалиев – сбор данных; Р.А. Шахалиев, Н.Д. Кубин – анализ данных, критический обзор, научное редактирование, написание текста рукописи; Т.И. Ионова, Т.П. Никитина – анализ данных, написание текста рукописи; Д.Д. Шкарупа – научное руководство.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the work: R.A. Shakhaliyev, T.I. Ionova, T.P. Nikitina – study concept, study design development; R.A. Shakhaliyev – data acquisition; R.A. Shakhaliyev, N.D. Kubin – data analysis, critical review, scientific editing, drafting the manuscript; T.I. Ionova, T.P. Nikitina – data analysis, drafting the manuscript; D.D. Shkarupa – supervision.

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 Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ (протокол №05/23 от 18.05.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Saint Petersburg State University Hospital (protocol №05/23 dated 18.05.2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

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

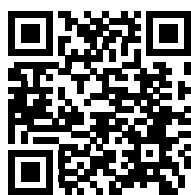
Литература/References

1. Good MM, Solomon ER. Pelvic Floor Disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019;46(3):527-40. DOI:10.1016/j.ogc.2019.04.010
2. Wu JM, Vaughan CP, Goode PS, et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):141-8. DOI:10.1097/AOG.0000000000000057
3. Гвоздев М.Ю., Тупикина Н.В., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. Пропалс тазовых органов. Методические рекомендации. М.: АБВ-пресс, 2016 [Gvozdev MYu, Tupikina NV, Kasian GR, Pushkar' DYu. Prolaps tazovykh organov. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: ABV-press, 2016 (in Russian)].
4. Ghanbari Z, Ghaemi M, Shafiee A, et al. Quality of Life Following Pelvic Organ Prolapse Treatments in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(23):7166. DOI:10.3390/jcm11237166
5. Касян Г.Р., Тупикина Н.В., Гвоздев М.Ю., Пушкарь Д.Ю. Пропалс тазовых органов и скрытое недержание мочи при напряжении. Экспериментальная и клиническая урология. 2014;1:98-102 [Kasyan GR, Tupikina NV, Gvozdev MYu, Pushkar DYu. Pelvic organ prolapse and occult stress in continence. *Experimental and Clinical Urology.* 2014;1:98-102 (in Russian)].
6. Peinado Molina RA, Hernández Martínez A, Martínez Vázquez S, Martínez Galiano JM. Influence of pelvic floor disorders on

- quality of life in women. *Front Public Health*. 2023;11:1180907. DOI:10.3389/fpubh.2023.1180907
7. Molina-Barea R, Slim M, Calandre EP. Health-Related Quality of Life and Psychosocial Variables in Women with Colorectal Pelvic Floor Dysfunction: A Cross-Sectional Study. *Healthcare (Basel)*. 2024;12(6):668. DOI:10.3390/healthcare12060668
 8. Carroll L, O' Sullivan C, Perrotta C, Fullen BM. Biopsychosocial profile of women with pelvic organ prolapse: A systematic review. *Womens Health (Lond)*. 2023;19:17455057231181012. DOI:10.1177/17455057231181012
 9. Svihrova V, Svihra J, Luptak J, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) in general population with pelvic organ prolapse: a study based on the prolapse quality-of-life questionnaire (P-QOL). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;182:22-6. DOI:10.1016/j.ejogrb.2014.08.024
 10. Khan K, Rada M, Elfturi A, et al. Outcome reporting in trials on conservative interventions for pelvic organ prolapse: A systematic review for the development of a core outcome set. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;268:100-9. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.08.028
 11. Новик А.А., Ионова Т.И., Гандек Б., и др. Показатели качества жизни населения Санкт-Петербурга. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2001;4:22-31 [Novik AA, Ionova TI, Gandek B, et al. Pokazateli kachestva zhizni naseleniia Sankt-Peterburga. *Problemy Standartizatsii v Zdravookhraneni*. 2001;4:22-31 (in Russian)].
 12. Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д., Пешков Н.О., и др. Русскоязычные версии опросников для оценки качества жизни больных с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016;1:94-7 [Shkarupa DD, Kubin ND, Peshkov NO, et al. Russian-language versions of questionnaires for assessing the quality of life of patients with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Experimental and Clinical Urology*. 2016;1:94-7 (in Russian)].
 13. Shakhaliyev R, Kubin N, Nikitina T, et al. Validation of the Russian Version of the Prolapse Quality-of-life Questionnaire and its Application to Assess the Impact of Pelvic Organ Prolapse on Quality of Life and the Effect of Treatment in Women Undergoing Reconstructive Surgery. *Int Urogynecol J*. 2024;35(4):863-72. DOI:10.1007/s00192-024-05764-w
 14. Андриющенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(D) в диагностике депрессий в общей медицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;5:11-8 [Andrjushhenko AV, Drobizhev MJu, Dobvol'skij AV. Comparative assessment scales CES-D, BDI and HADS(d) in the diagnosis of depression in general practice. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2003;5:11-8 (in Russian)].
 15. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. User's Manual for the Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. RAND Corporation, 1995. MR-162-RC. Available at: <http://www.rand.org>. Accessed: 17.03.2024.
 16. Digesu GA, Khullar V, Cardozo L, et al. P-QOL: a validated questionnaire to assess the symptoms and quality of life of women with urogenital prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2005;16(3):176-81. DOI:10.1007/s00192-004-1225-x
 17. Barber MD, Walters MD, Bump RC. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(1):103-13. DOI:10.1016/j.ajog.2004.12.025
 18. Gotoh M. Quality of life assessment for patients with urinary incontinence. *Nagoya J Med Sci*. 2007;69(3-4):123-31.
 19. Rogers RG, Coates KW, Kammerer-Doak D, et al. A short form of the Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2003;14(3):164-8. DOI:10.1007/s00192-003-1063-2
 20. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. DOI:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 21. Шахалиев Р.А., Кубин Н.Д., Никитина Т.П., и др. Медико-социальный профиль пациенток с пролапсом тазовых органов/стрессовым недержанием мочи, имеющих показания к реконструктивным операциям. *Вестник урологии*. 2024; в печати [Shakhaliyev RA, Kubin ND, Nikitina TP, et al. Mediko-sotsial'nyi profil' patsientok s prolapsom tazovykh organov/stressovym nederzhaniem mochi, imeushchikh pokazaniia k rekonstruktivnym operatsiiam. *Vestnik Urologii*. 2024 (in Russian)].
 22. O'Shea M, Boyles S, Bradley CS, et al. AUGS-PERFORM: A New Patient-Reported Outcome Measure to Assess Quality of Prolapse Care. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2022;28(8):468-78. DOI:10.1097/SPV.0000000000001225
 23. Пушкарь Д.Ю., Гвоздев М.Ю., Тупикина Н.В. Вопросники как инструмент оценки качества жизни пациентки урогинекологического профиля. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(1):23-9 [Pushkar' DYu, Gvozdev MJu, Tupikina NV. Questionnaires as a tool for assessing the quality of life in urogynecological patients. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(1):23-9 (in Russian)].
 24. Bradley CS, Brown HW, Shippey SS, et al. Generic Health-Related Quality of Life in Patients Seeking Care for Pelvic Organ Prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2021;27(6):337-43. DOI:10.1097/SPV.0000000000001069
 25. Doaee M, Moradi-Lakeh M, Nourmohammadi A, et al. Management of pelvic organ prolapse and quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2014;25(2):153-63. DOI:10.1007/s00192-013-2141-8
 26. Данилина О.А., Волков В.Г. Ментальное здоровье женщин с пролапсом тазовых органов. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(6):77-81 [Danilina OA, Volkov VG. Mental health of women with pelvic prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(6):77-81 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush20212106177
 27. Verbeek M, Hayward L. Pelvic Floor Dysfunction And Its Effect On Quality Of Sexual Life. *Sex Med Rev*. 2019;7(4):559-64. DOI:10.1016/j.sxmr.2019.05.007
 28. Vrijens D, Berghmans B, Nieman F, et al. Prevalence of anxiety and depressive symptoms and their association with pelvic floor dysfunctions-A cross sectional cohort study at a Pelvic Care Centre. *NeuroUrol Urodyn*. 2017;36(7):1816-23. DOI:10.1002/nau.23186

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Распространенность лейомиомы матки на примере популяции женщин Свердловской области

О.Ю. Севостьянова^{✉1}, Т.В. Чумарная², Н.Е. Севостьянова³, С.Р. Беломестнов¹, Т.А. Обоскалова¹, О.Д. Стриганова¹

¹ФБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук», Екатеринбург, Россия;

³ФГКУЗ «5 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», Екатеринбург, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать динамику заболеваемости и распространенности лейомиомы матки (ЛММ) в популяции женщин Свердловской области (СО) и г. Екатеринбурга.

Материалы и методы. В 2016–2022 гг. проведено исследование заболеваемости и распространенности ЛММ женщин СО и г. Екатеринбурга в возрасте 18 лет и старше. Осуществлен анализ сведений таблицы №3000 формы Федерального статистического наблюдения №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации».

Результаты. Установлено, что в 2016 г. заболеваемость ЛММ в СО составляла 149,11 ‰, в городе – 130,89 ‰. В 2019 г. наблюдался рост заболеваемости ЛММ в СО и городе в 1,93 и 1,96 раза соответственно по сравнению с 2016 г. ($p < 0,001$). Средний темп прироста (СТП) заболеваемости в СО и городе составлял 24,6 и 25,2% соответственно, имел выраженную динамику роста в 2016–2019 гг. В 2016 г. распространенность ЛММ в СО составляла 735,8 ‰, в городе – 650,74 ‰. В последующем наблюдалась динамика роста распространенности, аналогичная заболеваемости. В 2016–2019 гг. СТП распространенности в области составлял 15,5%, в городе – 11,6%. В 2020–2022 гг. отмечено уменьшение показателя заболеваемости ЛММ в СО ($p = 0,014$) и городе ($p < 0,001$) по сравнению с 2019 г. СТП имел отрицательное значение: -3,4 и -7,9%. Распространенность ЛММ также уменьшилась ($p < 0,001$), а в 2020–2022 гг. соответствовала умеренной тенденции с учетом положительных значений СТП: в СО – 1,3%, в городе – 2,3%.

Заключение. Распространенность ЛММ в СО и г. Екатеринбурге в допандемийный период (2017–2019 гг.) характеризовалась выраженным ростом по сравнению с 2016 г. Во время пандемии наблюдалось снижение показателя вследствие ограничительных противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: лейомиома матки, заболеваемость, распространенность, Свердловская область, Екатеринбург

Для цитирования: Севостьянова О.Ю., Чумарная Т.В., Севостьянова Н.Е., Беломестнов С.Р., Обоскалова Т.А., Стриганова О.Д. Распространенность лейомиомы матки на примере популяции женщин Свердловской области. Гинекология. 2024;26(3):223–228. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202830

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Лейомиома матки (ЛММ) является доброкачественным новообразованием (ДНО) женской репродуктивной системы (РС) [1, 2]. Распространенность ЛММ различается в отдельных исследованиях и зависит от характеристики женской популяции, доступности методов диагностики [3]. В литературе обсуждается информация о росте когорты женщин, страдающих ЛММ [3–5]. Особого внимания заслуживает увеличение числа заболевших в репродуктивном возрасте [6]. Учитывая симптоматику и локализацию опухоли, актуальной проблемой для медицины является сохранение не только качества жизни пациенток, но и репродуктивного потенциала, так как ЛММ нередко является причиной бесплодия и привычного невынашивания беременности [1].

ЛММ обычно ассоциирована с хирургическим лечением, что также негативно влияет на удовлетворенность пациентов, хотя следует отметить широкое внедрение и доступность медикаментозных и органосохраняющих технологий лечения опухоли в настоящее время [1, 7].

Лечение миомы матки сопровождается значительными экономическими затратами для отдельных лиц и общества, которые включают потери на диагностику и лечение заболевания, временную утрату трудоспособности, диагностику и лечение акушерских осложнений [8–11].

Если рассматривать распространенность опухоли с позиций точности учета, то следует отметить, что постановка диагноза может запаздывать, так как у определенного числа женщин заболевание протекает бессимптомно. Имеют

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Севостьянова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: olsyava@gmail.com

Чумарная Татьяна Владиславовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. математической физиологии ИИФ УрО РАН

Севостьянова Наталья Евгеньевна – ст. врач – акушер-гинеколог гинекологического отд-ния ФГКУЗ «5 ВКГ войск национальной гвардии»

Беломестнов Сергей Разумович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ

Обоскалова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ

Стриганова Ольга Денисовна – студентка V курса лечебно-профилактического фак-та ФГБОУ ВО УГМУ

[✉]Olga Yu. Sevostyanova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Urals State Medical University. E-mail: olsyava@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0828-0479

Tatiana V. Chumarnaya – Cand. Sci. (Biol.), Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-7965-2364

Natal'ia E. Sevostyanova – senior obstetrician-gynecologist, 5 Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0237-6645

Sergei R. Belomestnov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Urals State Medical University. ORCID: 0000-0002-4031-4907

Tat'iana A. Oboskalova – D. Sci. (Med.), Prof., Urals State Medical University. ORCID: 0000-0003-0711-7896

Olga D. Striganova – Student, Urals State Medical University. ORCID: 0009-0002-5995-117X

The prevalence of uterine fibroids in Sverdlovsk region: A retrospective study

Olga Yu. Sevostyanova^{✉1}, Tatiana V. Chumarnaya², Natal'ia E. Sevostyanova³, Sergei R. Belomestnov¹, Tat'iana A. Oboskalova¹, Olga D. Striganova¹

¹Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

²Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia;

³5 Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. To analyze the dynamics of the incidence and prevalence of uterine fibroids (UF) in the population of women in the Sverdlovsk region (SR) and the municipality of Yekaterinburg.

Materials and methods. A study was conducted on the incidence and prevalence of UF in rural and urban women aged 18 years and over in 2016–2022. The data from Table No. 3000 of the Federal Statistical Observation Form No. 12 "Information on the number of diseases registered in patients living in the service area of a medical organization" were analyzed. When calculating the indicators, the average annual number of women aged 18 years and over in 2016–2022 was used, the values were expressed in ‰ .

Results. It was found that the incidence of UF in SR was 149.11 ‰ in the city – 130.89 ‰ in 2016. There was an increase in the incidence of UF in the SR and the city by 1.93 and 1.96 times in 2019, respectively, compared with 2016 ($p < 0.001$). The average growth rate (AGR) of incidence in the SR and the city was 24.6 and 25.2% respectively, and had a pronounced growth dynamics in 2016–2019. The prevalence of UF in SR was 735.8 ‰ in the city – 650.74 ‰ in 2016. Subsequently, the dynamics of the increase in prevalence, similar to the incidence, was observed. The prevalence rate in the region was 15.5%, in the city – 11.6% in 2016–2019. There was a decrease in the incidence of UF in SR ($p = 0.014$) and the city ($p < 0.001$) in 2020–2022. The AFR had a negative value: -3.4 and -7.9%. The prevalence of UF corresponded to a moderate trend, taking into account the positive values of AFR: 1.3% in SR and 2.3% in the city.

Conclusion. The prevalence of UF in SR and the city of Yekaterinburg in the pre-pandemic period (2017–2019) was characterized by a marked increase compared to the initial 2016 year. During the pandemic, there was a slight dynamics in the city and stagnation of the indicator in the SR due to a pronounced decrease in incidence.

Keywords: uterine fibroids, incidence, prevalence, Sverdlovsk region, Ekaterinburg

For citation: Sevostyanova OYu, Chumarnaya TV, Sevostyanova NE, Belomestnov SR, Oboskalova TA, Striganova OD. The prevalence of uterine fibroids in Sverdlovsk region: A retrospective study. *Gynecology*. 2024;26(3):223–228. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202830

значение приверженность женщины профилактическим осмотрам (диспансеризации) у врача – акушера-гинеколога, доступность диагностической медицинской помощи (МП), в частности бимануального влагалищного и ультразвукового исследования. Кроме того, ЛММ часто сочетается с другими гинекологическими заболеваниями, в частности с гиперплазией эндометрия, эндометриозом, которые могут нивелировать истинную распространенность патологии.

В нашей стране результаты статистического отраслевого учета ЛММ стали доступны с 2016 г. с выходом приказа Росстата о внесении изменений в форму Федерального статистического наблюдения №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (ФСН №12), которые предусматривали выделение ЛММ в строке 3.2 «Доброкачественные новообразования» таблицы №3000 [12]. Соответственно, появилась возможность рассчитать и проанализировать величину и динамику заболеваемости, распространенности опухоли на популяционном уровне на примере наиболее крупного региона Уральского федерального округа (УФО) – Свердловской области (СО), что и стало предметом нашего исследования.

Цель – проанализировать динамику заболеваемости и распространенности ЛММ среди женщин СО и г. Екатеринбург в 2016–2022 гг.

Материалы и методы

Проведено исследование заболеваемости и распространенности ЛММ в популяции женщин СО и г. Екатеринбург в возрасте 18 лет и старше. Для анализа использовали сведения таблицы №3000 ФСН №12. Постановку диагноза и учет заболеваний проводили в соответствии с требованиями клинических рекомендаций [1]. Показатели рассчитывали на 100 тыс. женщин в возрасте 18 лет и старше за отчетный период (календарный год) по формулам, рекомендованным Федеральной службой государственной статистики,

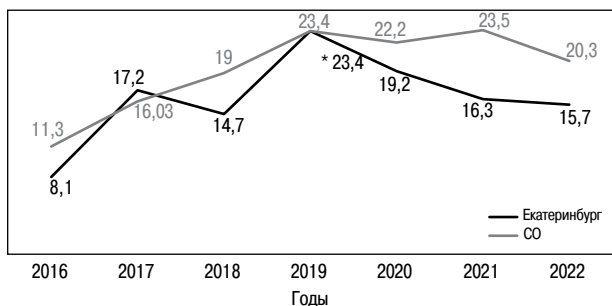
ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения», и выражали в ‰ [13–15]. При расчете использовали сведения о среднегодовой численности женского населения г. Екатеринбург и СО в 2016–2022 гг. Полученные значения заболеваемости и распространенности за 2021–2022 гг. сравнивали с общероссийскими показателями и по УФО, которые размещены на сайте ФГБУ ЦНИИОИЗ (<https://mednet.ru>).

Статистический анализ проводили с помощью программ Microsoft Excel 2016 и SPSS 23.0 (IBM, США). Для сравнения двух независимых показателей использовали критерий хи-квадрат. При сравнении нескольких групп по заболеваемости, распространенности в динамике проверяли нулевую гипотезу о равенстве показателей в 2017–2022, 2016 гг. Критический уровень значимости, при котором нулевая гипотеза отклонялась, принят с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения, т.е. при множественном сравнении полученная значимость при парном сравнении умножалась на количество сравнений ($p \times 6$). В нашем исследовании имелось 6 попарных сравнений, а скорректированная p считалась статистически значимой при значении $< 0,05$ [16]. Для сравнения двух связанных показателей использовали критерий МакНемара, а для сравнения нескольких связанных групп и при проверке нулевой гипотезы, когда уровень распространенности в 2017–2022 гг. не отличался от уровня в 2016 г., – поправку Бонферрони на множественные сравнения.

Для описания динамики заболеваемости и распространенности в течение всего периода наблюдения анализировали динамические ряды и учитывали абсолютный прирост (убыль), темп роста (снижения) и прироста (снижения) – ТП при базисном и цепном основании, средний темп прироста (снижения) – СТП. Темп роста, ТП и СТП выражали в процентах. Многолетнюю тенденцию распределения показателей определяли с помощью СТП. Если заболеваемость или распространенность на первом году периода наблюдения статистически значимо отличались от уровня последнего

Рис. 1. Доля впервые поставленных диагнозов ЛММ в структуре ДНО, %.

Fig. 1. Proportion of newly diagnosed uterine leiomyoma (ULM) in the structure of benign neoplasms (BN), %.



*Здесь и далее на рис. 3, 6: значения $p < 0,05$ при сравнении с показателем 2016 г.

года, то делали вывод о наличии тенденции. Дополнительно оценивали ее выраженность по СТП: до $\pm 1\%$ – отсутствует динамика, от ± 1 до $\pm 5\%$ – умеренная, $>5\%$ – выраженная. Знак указывает направленность тенденции [17].

Результаты

СО является крупным промышленным регионом, женское население которого в возрасте 18 лет и старше в 2022 г. составляло 1845,924 тыс. человек. В 2022 г. диагноз ЛММ впервые поставлен 3759 женщинам СО. В г. Екатеринбурге проживали 638,9 тыс. женщин старше 18 лет, среди которых ЛММ впервые диагностирована у 1004 [18].

ЛММ относится к ДНО, а постановка диагноза и учет заболевания проводятся по коду D25 согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра [18]. Соответственно, первоначально анализировали динамику доли впервые поставленных и всех зарегистрированных диагнозов ЛММ в структуре ДНО женщин и мужчин в течение всего периода наблюдения (рис. 1, 2). В 2016 г. в СО доля впервые поставленных диагнозов ЛММ в структуре ДНО составляла 11,3%, в городе – 8,1%. В 2019 г. данный показатель увеличился в СО в 2 раза ($p=0,144$), в городе – в 3 ($p=0,018$). В последующем, в 2020–2022 гг., в СО сохранялся высокий уровень доли ЛММ в структуре ДНО. В то же время в городе он снизился до 15,7%, тем не менее в 2 раза превышая значение 2016 г.

Доля всех зарегистрированных диагнозов ЛММ в СО в 2016 г. составила 20,6% и имела максимальное значение в 2021–2022 гг. (см. рис. 2). Рост составил 1,5–1,4 раза соответственно по сравнению с 2016 г. В г. Екатеринбурге в 2016 г. все зарегистрированные случаи ЛММ составили 18,4% в структуре ДНО. Удельный вес опухоли имел максимальные значения также в 2020–2022 гг. По сравнению с 2016 г. наблюдался рост в 1,2–1,3 раза.

Заболеваемость ЛММ в СО в 2016 г. составила 149,11 $\%_{0000}$ (рис. 3). В течение 2017–2019 гг. отмечалось увеличение показателя, который в 2018–2019 гг. стал статистически значимым по сравнению с 2016 г. ($p < 0,001$). Максимальная величина наблюдалась в 2019 г., которая в 1,93 раза превышала показатель 2016 г. В 2020 г. заболеваемость ЛММ уменьшилась в 1,3 раза по сравнению с 2019 г. ($p=0,014$). Тем не менее в 2020–2022 гг. уровень заболеваемости ЛММ превышал значение 2016 г. (в 2020 г. – $p < 0,001$; в 2021 г. – $p < 0,001$; в 2022 г. – $p=0,014$) и 2019 г. ($p=0,014$). Данную динамику наглядно иллюстрирует ТП заболеваемости, который в 2017–2019 гг. имел положительные значения 14–30%, а в первый год пандемии новой

Рис. 2. Доля всех зарегистрированных диагнозов ЛММ в структуре ДНО, %.

Fig. 2. Proportion of all registered ULM cases in the structure of BN, %.

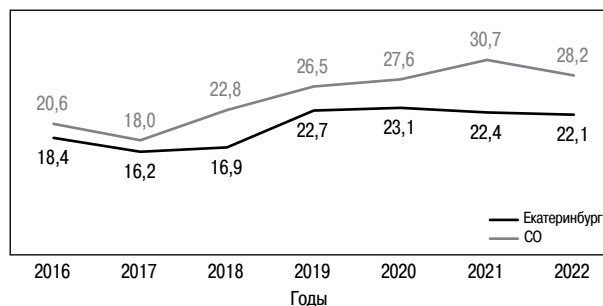


Рис. 3. Заболеваемость ЛММ на 100 тыс. женщин в возрасте 18 лет и старше в СО и г. Екатеринбурге, $\%_{0000}$.

Fig. 3. Incidence of ULM per 100 thousand women aged 18 years and older in the Sverdlovsk region and Ekaterinburg, $\%_{0000}$.

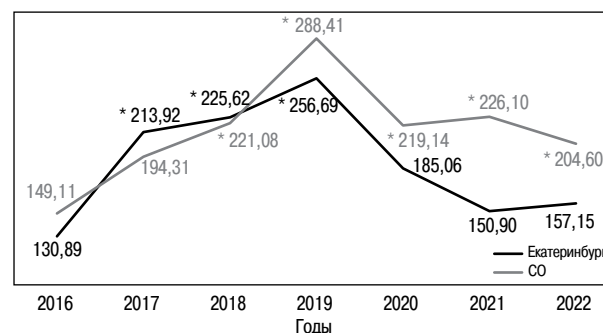
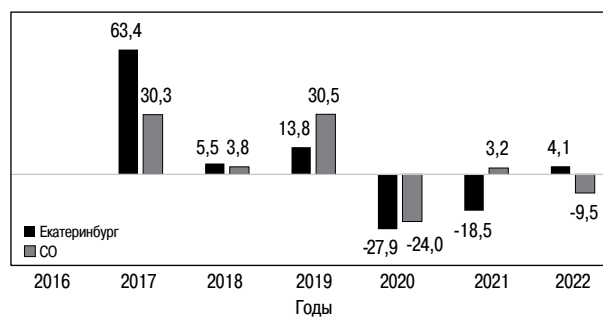


Рис. 4. ТП заболеваемости ЛММ, %.

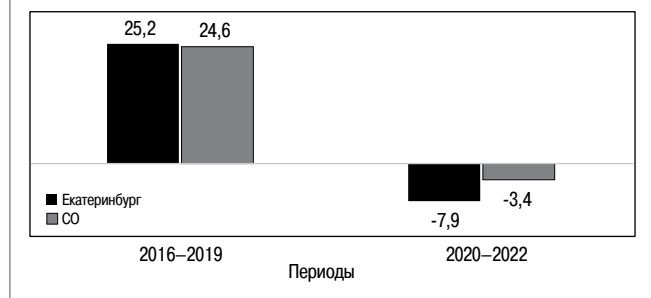
Fig. 4. Rate of increase (RI) in the incidence of ULM, %.



коронавирусной инфекции (НКВИ), т.е. в 2020 г., демонстрировал убыль показателя (- 24%); рис. 4.

Заболеваемость ЛММ в г. Екатеринбурге имела динамику, аналогичную областной. Рост показателя заболеваемости составил 1,96 раза ($p < 0,001$). В 2020 г. уровень заболеваемости уменьшился в 1,4 раза по сравнению с 2019 г. ($p < 0,001$). В 2021–2022 гг. данная тенденция усугублялась. Значения городского и областного показателей заболеваемости ЛММ не отличались ($p=0,07–0,8$) за исключением 2021 г. ($p < 0,001$). Убыль ТП в 2020 г. в городе была более выражена и составляла 27,9%.

В то же время СТП заболеваемости в допандемийный период (2016–2019 гг.) в СО и городе не различался (рис. 5).

Рис. 5. СТП заболеваемости ЛММ, %.**Fig. 5. Average rate of increase (ARI) in the incidence of ULM, %.**

В 2020–2022 гг. СТП заболеваемости ЛММ в г. Екатеринбурге и области имел отрицательные значения.

Распространенность ЛММ в популяции женщин СО в 2016 г. составила 650,74 ‰ и была максимальной в 2018–2019 гг. ($p < 0,001$); рис. 6. В 2019 г. показатель увеличился в 1,5 раза по сравнению с 2016 г. Наблюдалась динамика, схожая с заболеваемостью ЛММ. В первый год пандемии НКВИ распространенность уменьшилась на 13,6% по сравнению с 2019 г. ($p < 0,001$), тем не менее данный показатель в 2020–2022 гг. превышал значение 2016 г. ($p < 0,001$).

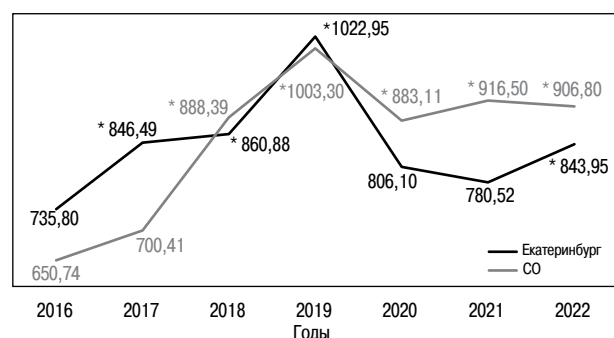
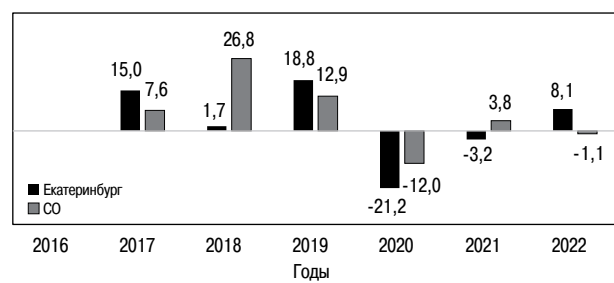
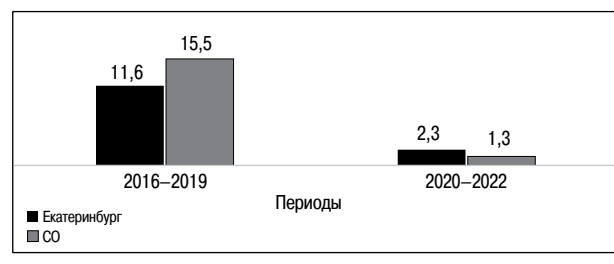
Динамика распространенности ЛММ в г. Екатеринбурге также соответствовала изменениям показателя заболеваемости. Максимум значений приходился на 2018–2019 гг. (в 2018 г. – $p = 0,04$; в 2019 г. – $p = 0,01$). В 2020–2022 гг. отмечено уменьшение распространенности по сравнению с 2019 г. ($p < 0,001$) и до уровня 2016 г. (в 2020 г. – $p = 0,49$; в 2021 г. – $p = 0,95$), за исключением 2022 г. ($p = 0,04$). Ежегодно областной и городской показатели не отличались ($p > 0,05$), кроме 2016–2017 гг. (в 2016 г. – $p = 0,02$; в 2017 г. – $p < 0,01$).

В 2017–2019 гг. ТП распространенности имел положительные значения (рис. 7): в СО – 7,6–26,8%, в г. Екатеринбурге – 1,7–18,8%. В 2020 г. отмечено резкое снижение ТП, который в городе в 1,75 раза превышал областной уровень (рис. 8). Ежегодный СТП распространенности ЛММ до пандемии в г. Екатеринбурге и области имел сопоставимые результаты. В отличие от заболеваемости в 2020–2022 гг. наблюдались положительные значения СТП распространенности опухолей.

Обсуждение

Полагаем, что увеличение распространенности доброкачественной опухоли матки среди женщин СО и г. Екатеринбурга в допандемийный период (2018–2019 гг.) соответствует международной тенденции, согласно которой в последние 30 лет (1999–2019 гг.) увеличились как число заболевших женщин за счет улучшения выявляемости, так и интенсивные показатели, в частности заболеваемость и распространенность ЛММ на 67,02 и 78,82% соответственно. Исследование включало 204 страны мира, из которых 186 демонстрировали рост показателей [8]. В то же время считаем некорректным сравнивать количественные значения, полученные нами, с результатами Глобальных исследований в региональном аспекте для Российской Федерации, так как в международных исследованиях использовали показатели, стандартизированные по возрасту. К сожалению, ФСН №12 в данном аспекте имеет ограничения и не позволяет провести расчет заболеваемости и распространенности по возрастным группам.

Распространенность ЛММ является маркером здоровья РС женщины. Кроме того, данный показатель рассматри-

Рис. 6. Распространенность ЛММ на 100 тыс. женщин в возрасте 18 лет и старше в СО и г. Екатеринбурге, ‰.**Fig. 6. Prevalence of ULM per 100 thousand women aged 18 years and older in the Sverdlovsk region and Ekaterinburg, ‰.****Рис. 7. ТП распространенности ЛММ, %.****Fig. 7. RI of ULM prevalence, %.****Рис. 8. СТП распространенности ЛММ, %.****Fig. 8. ARI of ULM prevalence, %.**

вается как критерий оценки организации МП женщинам, в частности ее доступности и качества. В приведенном аспекте значительный вклад в формирование величины заболеваемости и распространенности ЛММ принадлежит ранней диагностике и активному выявлению опухоли, в том числе бессимптомных форм, что является возможным при широком использовании профилактических технологий, к которым следует отнести диспансеризацию и профилактические осмотры взрослого населения на основе обязательного медицинского страхования. В 2018–2019 гг. указанному разделу работы уделяли большое внимание в рамках реализации порядка диспансеризации взрослого населения. В 2019 г. в СО охват целевыми осмотрами женщин на онкопатологию увеличился на 11% по сравнению с 2016 г., в городе – на 24%.

В то же время следует отметить роль ограничения профилактической и плановой работы, включая плановую хирургическую МП женщинам с ЛММ, что наиболее ярко

продемонстрировала пандемия НКВИ. Охват целевыми осмотрами женщин на онкопатологию в 2020 г. уменьшился в 2,34 раза в СО и городе по сравнению с 2019 г. Одновременно наблюдался спад заболеваемости и распространенности ЛММ, что обусловлено, вероятно, недоучетом случаев болезни вследствие ограничительных противоэпидемических мероприятий. Уменьшение случаев заболеваний и интенсивных показателей ЛММ в период пандемии соответствовало тенденции, выявленной при других доброкачественных заболеваниях женской РС, что отчасти можно объяснить сохранением объемов неотложной МП при «симптомных» миомах матки [19].

В открытой печати нам доступны показатели отраслевой статистики по РФ и УФО лишь за 2021–2022 гг. (<https://mednet.ru>). Заболеваемость ЛММ в 2021 г. по УФО составила 246,0 ‰ в 2022 г. – 233,0 ‰, что соответствовало областным значениям (в 2021 г. – $p=0,70$; в 2022 г. – $p=0,79$). В то же время показатель распространенности по округу в 2021 г. составлял 1245,20 ‰ в 2022 г. – 1170,60 ‰, что превышало областные значения (в 2021–2022 гг. – $p<0,001$). При анализе распространенности ЛММ следует также обратить внимание на вклад диспансерного наблюдения пациенток и доступность современных органосохраняющих и хирургических технологий лечения ЛММ.

Заключение

Распространенность ЛММ в СО и г. Екатеринбурге в допандемийный период (2017–2019 гг.) характеризовалась выраженным ростом по сравнению с исходным 2016 г. Во время пандемии наблюдалось снижение показателя, что является иллюстрацией не столько репродуктивного здоровья популяции женщин, сколько доступности и качества МП, связанных с эпидемиологическими ограничениями.

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: О.Ю. Севостьянова – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста рукописи; Т.В. Чумарная – статистическая обработка данных, подготовка иллюстративного материала (графиков); Н.Е. Севостьянова – сбор материала, литературный обзор, написание текста рукописи; С.Р. Беломестнов – сбор материала, статистическая обработка, написание текста рукописи; Т.А. Обоскалова – редактирование текста; О.Д. Стриганова – сбор и обработка материала, литературный обзор, написание текста рукописи.

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: O.Yu. Sevostyanova – the concept and design of the study, writing and editing the text of the manuscript; T.V. Chumarnaya – statistical data processing, preparation of illustrative material (graphics); N.E. Sevostyanova – collection of material, literary review, writing the text of the manuscript; S.R. Belomestnov – collection of material, statistical processing, writing the text of the manuscript; T.A. Oboskalova – editing; O.D. Striganova – collection and processing of material, literary review, writing the text of the manuscript.

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

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

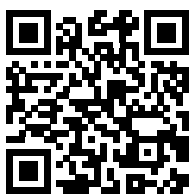
Литература/References

1. Миома матки. Клинические рекомендации. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/257_1. Ссылка активна на 20.02.2024 [Mioma matki. Klinicheskie rekomendatsii. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/257_1. Accessed: 20.02.2024 (in Russian)].
2. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., и др. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2017 [Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serov VN, et al. Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. G.M. Savel'evoy. Moscow: GEOTAR–Media, 2017 (in Russian)].
3. Harris HR, Petrick JL, Rosenberg L. The epidemiology of uterine fibroids: Where do we go from here? *Fertil Steril.* 2022;117(4):841–2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2022.01.037
4. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(1):2–24. DOI:10.1097/GRE.000000000000164
5. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(1):3–9. DOI:10.1002/ijgo.13102
6. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG.* 2017;124(10):1501–12. DOI:10.1111/1471-0528.14640
7. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2022;43(4):678–719. DOI:10.1210/endrev/bnab039
8. Cheng LC, Li HY, Gong QQ, et al. Global, regional, and national burden of uterine fibroids in the last 30 years: Estimates from the 1990 to 2019 Global Burden of Disease Study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1003605. DOI:10.3389/fmed.2022.1003605
9. Садыхова Э.Э., Беженарь В.Ф., Аракелян Б.В., и др. Возможности применения рентгеноэндохирургического гемостаза в комплексной терапии миомы матки у пациенток с тяжелой анемией. *Уральский медицинский журнал.* 2019;3(171):59–63 [Sadikhova EE, Bezhenar VF, Arakelyan BV, et al. Opportunities for the use of x-ray endosurgical hemostasis in complex treatment of uterine myoma in patients with severe anemia. *Ural'skij Medicinskij Zhurnal.* 2019;3(171):59–63 (in Russian)]. DOI:10.25694/URMJ.2019.03.23
10. Marsh EE, Al-Hendy A, Kappus D, et al. Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women. *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27(11):1359–67. DOI:10.1089/jwh.2018.7076
11. Hartmann KE, Fonnesebeck C, Surawicz T, et al. Management of uterine fibroids. AHRQ comparative effectiveness review. Rockville, MD. 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537742/> Accessed: 20.02.2024.
12. Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья. Приказ Федеральной службы государственной статистики от 21 июля 2016 г. №355. М. 2016 [Ob utverzhdenii statisticheskogo instrumentariia dlia organizatsii Ministerstvom zdravookhraneniia federal'nogo statisticheskogo nabludeniia v sfere okhrany zdorov'ia. Prikaz Federal'noi sluzhby gosudarstvennoi statistiki ot 21 iuliia 2016 g. №355. Moscow. 2016 (in Russian)].
13. Леонов С.А., Сон И.М., Савина А.А. Руководство по анализу основных статистических показателей состояния здоровья населения и деятельности медицинских организаций. М. 2015 [Leonov SA, Son IM, Savina AA. Rukovodstvo po analizu osnovnykh statisticheskikh pokazatelei sostoiianiia zdorov'ia naseleniia i deiatel'nosti meditsinskikh organizatsii. Moscow. 2015 (in Russian)].

14. Кучеренко В.З., Авксентьева М.В., Алексеева В.М., и др. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Kucherenko VZ, Avksent'eva MV, Alekseeva VM, et al. *Primenenie metodov statisticheskogo analiza dlia izucheniia obshchestvennogo zdorov'ia i zdravookhraneniia*. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian)].
15. Об утверждении практического пособия по статистике здравоохранения. Приказ Федеральной службы государственной статистики от 22 ноября 2010 г. №409. М. 2010 [Ob utverzhdenii prakticheskogo posobiia po statistike zdravookhraneniia. Prikaz Federal'noi sluzhby gosudarstvennoi statistiki ot 22 noiabria 2010 g. №409. Moscow. 2010 (in Russian)].
16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2006 [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA*. Moscow: Media Sfera, 2006 (in Russian)].
17. Слободенюк А.В., Косова А.А., Ан Р.Н. Эпидемиологический анализ. Екатеринбург. 2015 [Slobodeniuk AV, Kosova AA, An RN. *Epidemiologicheskii analiz*. Ekaterinburg. 2015 (in Russian)].
18. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2022 года. М. 2022. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2022.pdf. Ссылка активна на 20.02.2024 [Chislennost' naseleniia Rossiiskoi Federatsii po polu i vozrastu na 1 ianvaria 2022 goda. Moscow. 2022. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2022.pdf. Accessed: 20.02.2024 (in Russian)].
19. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Режим доступа: <https://mkb-10.com>. Ссылка активна на 20.02.2024 [Mezhdunarodnaia klassifikatsiia boleznei 10-go peresmotra (MKB-10). Available at: <https://mkb-10.com>. Accessed: 20.02.2024 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Дифференциальная диагностика доброкачественных опухолей и злокачественных новообразований яичников на основании метаболома крови

М.В. Юрова[✉], А.О. Токарева, В.В. Чаговец, Н.Л. Стародубцева, В.Е. Франкевич

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

Аннотация

Обоснование. Высокий уровень смертности от рака яичников во многом обусловлен бессимптомным течением заболевания. Признаки злокачественных и пограничных опухолей яичника схожи с проявлениями доброкачественных поражений, что определяет актуальность разработки дополнительных процедур обследования и поиска новых онкомаркеров, которые позволят различать доброкачественные и злокачественные процессы.

Цель. Создать устойчивые панели липидов крови для дифференциации здоровых пациентов, пациентов с доброкачественными (ДОЯ) и злокачественными (ЗОЯ) опухолями яичника.

Материалы и методы. Выполнен поиск маркеров для кластеризации молекулярных профилей образцов крови пациентов ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» с ДОЯ (цистаденома – n=30, эндометриоидная киста – n=21), с ЗОЯ (пограничная опухоль – n=28, рак яичников низкой степени злокачественности – n=16, рак яичников высокой степени злокачественности – n=59) и добровольцев группы контроля (n=19) при помощи дискриминантного анализа ортогональных проекций на скрытые структуры с установленным порогом важности переменной VIP>1 (OPLS) и метода проекций на скрытые структуры (PLS-PLS – это технология многомерного статистического анализа, используемая для сокращения размерности пространства признаков с минимальной потерей полезной информации; порог важности VIP>1) и других статистических инструментов. Молекулярный профиль образцов составляли соединения, идентифицированные посредством методов ядерного магнитного резонанса и высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Проведен анализ вовлеченности соединений, являющихся потенциальными маркерами злокачественных процессов, в метаболические пути.

Результаты. На основе методов OPLS и PLS в результате попарного и мультиклассового сравнений соответственно выявлены наборы липидов, которые могут рассматриваться в качестве маркеров злокачественных и доброкачественных новообразований. Изучено перекрытие полученных панелей с базами данных метаболических путей, в частности показано, что все маркеры (кроме глюкозы), полученные посредством PLS для дифференциации здоровых пациентов, пациентов с ДОЯ или с ЗОЯ, задействованы в пути транспорта малых молекул (Transport of small molecules), глюкоза и лактат участвуют в пути TCA Cycle Nutrient Utilization and Invasiveness of Ovarian Cancer. Триглицериды TG 16:0_16:0_18:1, TG 16:0_18:0_18:1, TG 16:0_18:1_18:1, TG 18:0_18:1_18:1, TG 18:0_18:1_18:2 и лактат вовлечены в путь HIF1A and PPARC regulation of glycolysis, причем гены *HIF1A* и *PPARG* связаны с развитием опухолей. Метаболиты CE 20:4, TG 16:0_16:0_18:1, TG 16:0_18:0_18:1, TG 16:0_18:1_18:1, TG 18:0_18:1_18:1, TG 18:0_18:1_18:2 включены в пути энергетического обмена, а LPC 16:0, PC 16:0_20:3, PC 16:0_20:4 вовлечены в путь Choline metabolism in cancer. Построены графы корреляционного взаимодействия маркеров, позволяющих решать задачи классификации с однозначной интерпретацией результатов, что дает возможность говорить о перспективности использования данных панелей для дальнейшего создания классификационных моделей.

Заключение. Показано, что липиды из разработанных панелей участвуют в метаболических путях, связанных с развитием опухолевых заболеваний, и могут быть использованы для дальнейшей валидации диагностических моделей на основе методов углубленного машинного обучения. Внедрение достижений постгеномных исследований обладает потенциалом повысить диагностическую ценность применяемых методов дифференцировки доброкачественных и злокачественных пролиферативных процессов, а также дополнить имеющиеся данные о процессах канцерогенеза в яичниках. Таким образом, анализ молекулярного профиля крови посредством масс-спектрометрии является малоинвазивным потенциально эффективным методом диагностики.

Ключевые слова: липидом, машинное обучение, метаболом, рак яичников, маркеры злокачественных новообразований, высокоточная дифференциация доброкачественности опухолей яичников

Для цитирования: Юрова М.В., Токарева А.О., Чаговец В.В., Стародубцева Н.Л., Франкевич В.Е. Дифференциальная диагностика доброкачественных опухолей и злокачественных новообразований яичников на основании метаболома крови. Гинекология. 2024;26(3):229–236. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202941

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Юрова Мария Владимировна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, онколог, науч. сотр. научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: m_yurova@oparina4.ru

Токарева Алиса Олеговна – канд. физ.-мат. наук, специалист лаб. клинической протеомики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: alisa.tokareva@phystech.edu

Чаговец Виталий Викторович – канд. физ.-мат. наук, зав. лаб. метабомики и биоинформатики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: vvchagovets@gmail.com

Стародубцева Наталия Леонидовна – канд. биол. наук, зав. лаб. клинической протеомики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_starodubtseva@oparina4.ru

Франкевич Владимир Евгеньевич – д-р физ.-мат. наук, зам. дир. Института трансляционной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_vfrankevich@oparina4.ru

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

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

Vitaliy V. Chagovets – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vvchagovets@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5120-376X

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

Vladimir E. Frankevich – D. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_vfrankevich@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-9780-4579

Differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors based on the blood metabolome

Maria V. Iurova[✉], Alisa O. Tokareva, Vitaliy V. Chagovets, Natalia L. Starodubtseva, Vladimir E. Frankevich

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

Abstract

Background. The high mortality rate from ovarian cancer is largely due to the asymptomatic course of the disease. The signs of malignant and borderline ovarian tumors are similar to the manifestations of benign lesions, which determines the relevance of developing additional examination procedures and searching for new cancer markers that will distinguish benign and malignant processes.

Aim. To build stable blood lipid panels for differentiation of healthy women, patients with benign (BOT) and malignant (MOT) ovarian tumors.

Materials and methods. The search for markers for clustering of molecular profiles of blood samples of patients of the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology with BOT (cystadenoma – n=30, endometrioid cyst – n=56, teratoma – n=21), with MOT (borderline tumor – n=28, ovarian cancer of low malignancy – n=16, ovarian cancer of high malignancy – n=59) and volunteers of the group control (n=19) using discriminant analysis of orthogonal projections to hidden structures with an established threshold of importance of the variable VIP>1 (OPLS) and the method of projections to hidden structures (PLS-PLS – it is a technology of multidimensional statistical analysis used to reduce the dimension of the feature space with minimal loss of useful information; VIP importance threshold >1) and other statistical tools. Samples' molecular profile was complete by species, which were identified by nuclear magnetic resonance and high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. The analysis of the involvement of compounds that are potential markers of malignant processes in metabolic pathways was carried out.

Results. Based on the OPLS and PLS methods, as a result of pairwise and multiclass comparisons, respectively, sets of lipids were identified that can be considered as markers of malignant and benign neoplasms. The overlap of the obtained panels with databases of metabolic pathways was studied, in particular, it was shown that all markers (except glucose) obtained by PLS for differentiation of healthy patients, patients with BOT or with MOT are involved in the transport of small molecules, glucose and lactate are involved in the "TCA Cycle" pathway "Nutrient Utilization and Invasiveness of Ovarian Cancer". Triglycerides TG 16:0_16:0_18:1, TG 16:0_18:0_18:1, TG 16:0_18:1_18:1, TG 18:0_18:1_18:1, TG 18:0_18:1_18:2 and lactate are involved in the "HIF1A and PPARG regulation of glycolysis" pathway, and The HIF1A and PPARG genes are associated with the development of tumors. Metabolites CE 20:4, TG 16:0_16:0_18:1, TG 16:0_18:0_18:1, TG 16:0_18:1_18:1, TG 18:0_18:1_18:1, TG 18:0_18:1_18:2 are included in the pathways of energy metabolism, and LPC 16:0, PC 16:0_20:3, PC 16:0_20:4 is involved in the path of "Choline metabolism in cancer". Graphs of the correlation interaction of markers that allow solving classification problems with an unambiguous interpretation of the results are constructed, which makes it possible to assert the prospects of using these panels for further creation of classification models.

Conclusion. It is shown that lipids from the developed panels are involved in metabolic pathways associated with the development of tumor diseases and can be used for further validation of diagnostic models based on advanced machine learning methods. The introduction of the achievements of postgenomic research has the potential to increase the diagnostic value of the applied methods of differentiation of benign and malignant proliferative processes, as well as to supplement the available data on the processes of carcinogenesis in the ovaries. Thus, the analysis of the molecular profile of blood by mass spectrometry is a minimally invasive potentially effective diagnostic method.

Keywords: lipidome, machine learning, metabolome, ovarian cancer, markers of malignancies, high-precision differentiation of ovarian tumors benignity

For citation: Iurova MV, Tokareva AO, Chagovets VV, Starodubtseva NL, Frankevich VE. Differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors based on the blood metabolome. *Gynecology*. 2024;26(3):229–236. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202941

Актуальность

Своевременная дифференциальная диагностика доброкачественных опухолей (ДОЯ) и злокачественных новообразований (ЗНО) яичников представляет собой одну из наиболее актуальных и сложных нерешенных клинических задач практического здравоохранения. В структуре заболеваемости ЗНО женского населения Российской Федерации на опухоли яичников приходится 4,1% [1]. В высокоразвитых странах, таких как США и Канада, 5-летняя выживаемость при раке яичников высокой степени злокачественности составляет лишь 47%. Для сравнения: аналогичный показатель при раке молочной железы достигает 85% [2, 3]. Это связано с отсутствием эффективных мер, направленных на выявление ЗНО яичников на ранних стадиях, – в 75% случаев диагноз устанавливается на III–IV стадиях заболевания. По мнению United States Preventive Services Task Force [4], скрининг новообразований яичников считается нецелесообразным в связи с высоким риском проведения необоснованных оперативных вмешательств у бессимптомных женщин. Сложности обусловлены отсутствием патогномичных проявлений заболеваний придатков, низкой специфичностью и ограниченной доступностью диагностических методов. В связи с малосимптомным течением опухоли и опухолевидные образования могут манифестировать только при достижении увеличенных размеров в виде острого хирургического состояния (разрыв кисты или кровоизлияние, компрессия соседних органов). До 80% всех

перекрутов придатков происходит вследствие опухолей и опухолевидных образований яичников. Пациенты с ДОЯ могут находиться под наблюдением гинеколога. При подозрении на злокачественный процесс пациентки должны быть направлены на консультацию к гинекологу-онкологу. Перспективными являются методы, основанные на интерпретации результатов ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии, использующие системы ЮТА или ADNEX, демонстрирующие чувствительность и специфичность в исследованиях от 80% [5–7]. В то же время акцент в таких исследованиях делается в первую очередь на дискриминации доброкачественных поражений от злокачественных, без акцентирования на диагностике поражения вообще. Исследования метаболитов мочи [8], белков [9] и метаболитов сыворотки крови [10] показывают высокий диагностический потенциал молекулярных профилей, полученных при анализе образцов, взятых при жидкостной биопсии, как для дифференциации злокачественных поражений от доброкачественных, так и для отделения здоровых пациенток от пациенток с поражениями.

Метаболическое профилирование основано преимущественно на методах спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией (ВЭЖХ-МС). Оба метода могут давать качественную и количественную информацию о широком спектре метаболитов за одну аналитическую процедуру. ВЭЖХ-МС является методом аналити-

ческой химии, позволяющим определять химический состав анализируемых образцов при помощи измерения соотношения массы иона к его заряду (m/z). Вторым перспективным количественным неразрушающим, неинвазивным методом является спектроскопия ЯМР высокого разрешения, которая предоставляет подробную информацию о молекулярном составе раствора, исходя из ядерных взаимодействий и свойств. Спектроскопические методы ЯМР также можно использовать для исследования молекулярной динамики и подвижности метаболитов посредством интерпретации спиновой релаксации ЯМР и свойств молекулярной диффузии. Современные возможности статистической обработки и хемометрического анализа позволяют использовать результаты ВЭЖХ-МС и ЯМР в фундаментальных и трансляционных биомедицинских и онкологических исследованиях [11–13].

Цель работы заключалась в создании панелей метаболитов крови для дифференциации здоровых пациентов, пациентов с ДОЯ и ЗОЯ.

Материалы и методы

Сбор и подготовка образцов

Выполнен поиск маркеров для кластеризации образцов крови пациентов ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» с ДОЯ (цистаденома – $n=30$, эндометриоидная киста – $n=56$, тератома – $n=21$), с ЗНО (пограничная опухоль – $n=28$, рак яичников низкой степени злокачественности – $n=16$, рак яичников высокой степени злокачественности – $n=59$) и исследуемых группы контроля ($n=19$). Работа основана на использовании данных о липидных профилях, полученных ранее в ходе проведения клинических исследований на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». Образцы крови собирались в пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту, до приема предоперационных препаратов (антибиотики, анальгетики и др.) пациентом. Собранные образцы центрифугировали при 300g и 4°C в течение 20 мин. После центрифугирования надосадочная жидкость отбиралась и центрифугировалась при 12 000g и 20°C в течение 10 мин. Полученная плазма перемещалась в соответствующие подписанные пробирки по 0,5 мл и хранилась при -80°C.

Получение метаболомного профиля

Экстракция липидов производилась по модифицированному методу Фолча: 480 μ Л хлороформ/метанольной смеси mixture (2/1, о/о) добавлялось к 40 мкл плазмы. Смесь выдерживалась в ультразвуковой ванне в течение 1 мин, после чего добавлялось 150 мкл воды. Затем смесь центрифугировалась при 13 000g и 20°C в течение 5 мин. Нижний органический слой с липидами отбирался, высушивался и перерастворялся в 200 мкл смеси изопропанол/ацетонитрил (2/1, о/о) для масс-спектрометрического анализа.

Липидные образцы проанализированы на жидкостном хроматографе Dionex UltiMate 3000 (Thermo Scientific, Германия), соединенном с масс-анализатором с ионизацией электрораспылением Maxis Impact qTOF (Bruker Daltonics, Германия); 3 мкл образца разделялись на колонке Zorbax XDB-C18 (250 \times 0,5 мм, 5 мкм; Agilent, USA) при скорости потока 35 мкл/мин. В качестве элюента А использовали водно/ацетонитрильную смесь (40/60, о/о) с 0,1% муравьиной кислоты и 10 мМ формиата аммония, в качестве элюента В – смесь изопропанол/ацетонитрил/вода (90/8/2, о/о/о) с муравьиной кислотой и 10 мМ формиата аммония. Доля компонента В линейно изменялась в течение 25 мин от 30 до 95% (о/о) при температуре колонки 50°C. Масс-спектрометрический анализ производился в режиме положительных и режиме отрицательных ионов в диапазоне 400–1500 и 100–1000 m/z соответственно со следующими параметрами:

напряжение на капилляре – 4,1 и 3,0 кВ, давление распыляющего газа – 0,7 бар, поток осушающего газа – 6 л/мин, его температура – 200°C.

Спектр фрагментации получали при следующих параметрах: три наиболее интенсивных пика выбирались из спектра для фрагментации ударной диссоциацией с энергией 35 эВ с последующим исключением на 1 мин. Предобработка файлов выполняется средствами MzMine по алгоритму, составленному Koelmel. Полученные данные представляют собой таблицу, содержащую информацию о площади пиков, m/z ионов, которые к ним относятся, и времени их выхода. Идентификация липидов – по точной массе m/z с использованием базы данных Lipid Maps и спектрам фрагментации (МС/МС) средствами Lipid Match.

ЯМР-анализ и подготовка образцов для него производились как в ранее проведенном исследовании [14].

Получение панелей маркеров

Рассмотрено два подхода к выбору маркеров, полученных в результате попарного и мультиклассового сравнения. Для первого подхода задействованы тесты Манна–Уитни и Уэлча с порогом статистической значимости $p<0,05$, дискриминантный анализ ортогональных проекций на скрытые структуры (OPLS), метод случайного леса, метод рекурсивной элиминации переменных посредством машины опорных векторов (МОВ-РЭП), оператор наименьших абсолютных сжатия и выбора для биномиальной классификации (ЛАССО), алгоритм Борута. Для второго подхода задействованы тест Краскела–Уоллиса с порогом статистической значимости $p<0,05$, дискриминантный анализ проекций на скрытые структуры (PLS), метод случайного леса, оператор наименьших абсолютных сжатия и выбора для мультиномиальной классификации (ЛАССО), алгоритм Борута. Для оценки стабильности выбора переменных каждый тест проводился 100 раз на перебираемых 80% образцов с вычислением индекса дисперсии Коха, потенциальную панель маркеров составляли соединения, которые вошли в каждое из 100 разбиений.

Оценка качества панелей

Для панелей с наибольшим индексом дисперсии Коха проведен анализ качества кластеризации в пространстве главных компонент с использованием следующих метрик: индекса Дэвиса–Болдина, индекса Губерта–Левина, псевдо-F-статистики Калинского–Харабаша. Для панелей с наилучшей кластеризацией построены графы на основе информации о корреляции уровней соединений между собой с учетом тех связей, значение которых являлось статистически значимым ($p<0,05$) и $>0,4$ по методу Пирсона. Соединения, у которых значение отношения «уровень при более тяжелом заболевании» / «уровень при более легком заболевании» превышало 1,1 и вероятность равенства медианного значения отношений единице (p) была $<0,05$, обозначались как соединения, уровень которых растет при более тяжелом заболевании; соединения, у которых значение отношения «уровень при более тяжелом заболевании» / «уровень при более легком заболевании» оказалось ниже 0,9 и $p<0,05$, обозначались как соединения, уровень которых падает при более тяжелом заболевании.

Кроме того, наилучшие панели использованы для моделей бинарной классификации посредством градиентного бустинга с предварительным разбиением на обучающую/тестовую часть (70%/30%). Оптимальные чувствительность и специфичность вычислялись исходя из максимизации суммы чувствительности и специфичности.

Проведен анализ насыщенности путей соединениями, вошедших в панель маркеров, посредством веб-ресурса

Таблица 1. Индекс дисперсии Коха для задач биномиальной классификации для созданных панелей маркеров и индекс устойчивости созданных панелей для решения комплексной задачи по дискриминации групп ДОЯ, ЗОЯ, группы контроля
Table 1. The Koch dispersion index for binomial classification problems for the developed marker panels and the sustainability index of the developed panels to solve the complex problem of discrimination between benign ovarian tumor (BOT), malignant ovarian tumor (MOT), and control groups

Параметр	Индекс дисперсии Коха для задач биномиальной классификации (число маркеров)		
	Группа контроля/ДОЯ	Группа контроля/ЗОЯ	ДОЯ/ЗОЯ
Манна–Уитни, $p < 0,05$	0,33 (10)	0,46 (34)	0,44 (20)
Уэльч, $p < 0,05$	0,26 (7)	0,32 (37)	0,36 (19)
OPLS, VIP > 1	0,46 (6)	0,59 (24)	0,48 (13)
Случайный лес	0,2 (0)	0,17 (1)	0,17 (1)
МОВ–РЭП	0,59 (10)	0,72 (21)	0,94 (109)
ЛАССО	0,14 (0)	0,08 (0)	0,23 (3)
Борута	0,13 (0)	0,13 (0)	0,16 (1)
Индекс дисперсии Коха для комплексной задачи по дискриминации групп (число маркеров)			
Краскела–Уоллиса, $p < 0,05$	0,47 (37)		
PLS, VIP > 1	0,48 (19)		
Случайный лес	0,19 (1)		
ЛАССО	0,2 (0)		
Борута	0,18 (1)		

Примечание. Число маркеров в панели приведено в скобках.

Impala, имеющего доступ к базам KEGG, Reactome, BioСус, Pathway interaction database, Biocarta, NetPath, INOH, EHMN, PharmGkb, WikiPathways, SMPDB. Как статистически значимо обогащенные определены пути с вероятностью ложного открытия меньше 0,05.

Результаты

Панели маркеров

Панели, созданные для задач биномиальной классификации и для решения комплексной задачи по дискриминации групп с использованием методов OPLS и PLS, характеризуются высокой стабильностью и устойчивостью (табл. 1), в связи с чем дальнейшие данные и интерпретации в статье приведены для двух данных методов.

Наиболее стабильные панели маркеров для бинарных и для мультиклассовых дифференцирующих задач включали в себя соединения, представленные в табл. 2.

Панели для бинарной классификации, созданные на основе OPLS, показали лучший результат по индексу Губерта–Левина и псевдо-F-статистики. Наилучшее качество разделения образцов пациентов между разными группами в пространстве главных компонент, построенных на основе сформированных панелей для мультиклассового распределения, получено по индексу Губерта–Левина и псевдо-F-статистики Калинского–Харабаша по сравнению с индексами Дэвиса–Болдина (табл. 3).

Корреляции маркеров в панелях

Панель, созданная с использованием OPLS для классификации образцов крови здоровых добровольцев и пациентов с ДОЯ, образует два кластера, к 1-му относятся PC 16:0_20:1 и PC 16:0_20:3 (маркеры снижены при ДОЯ), ко 2-му – PC 16:0_20:4 (повышен при ДОЯ) и PC 18:0_20:4 (рис. 1, а). Панель, созданная для классификации образцов крови здоровых добровольцев и пациентов с ЗОЯ, образует один кластер из 17 соединений, уровни которых снижены, и 3 соеди-

Таблица 2. Наиболее стабильные панели маркеров для бинарных и для мультиклассовых дифференцирующих задач
Table 2. The most sustainable marker panels for binary and multiclass differentiating problems

Метод	Задача	Маркеры в панели
Наиболее стабильные панели маркеров для бинарных классификационных задач (OPLS, VIP > 1)	Группа контроля/ДОЯ	PC 16:0_20:3, PC 16:0_20:4, PC 16:0_22:6, PC 16:0_20:1, PC 18:0_18:2, PC 18:0_20:4
	Группа контроля/ЗОЯ	CE 18:3, LPC 16:0, LPC 18:0, LPC 18:2, LPC 20:5, PC 14:0_18:2, PC 16:0_18:2, PC 16:0_20:2, PC 16:0_20:3, PC 16:0_20:4, PC 16:1_18:2, PC 16:0_20:1, PC 18:0_18:1, PC 18:0_18:2, PC 18:0_20:3, PC P-18:0/18:1, SM d18:1/18:0, SM d18:1/22:0, SM d18:1/22:1, TG 10:0_18:2_18:2, TG 16:0_18:1_18:1, MGDG 18:0_18:0, OхPC 20:4_14:0(COON)
	ДОЯ/ЗНО	CE 18:3, LPC 16:0, LPC 18:0, LPC 18:2, PC 16:0_20:3, PC 16:0_20:4, PC 18:0_18:2, PC 18:0_20:5, SM d18:1/18:0, SM d18:1/22:0, TG 16:0_18:1_18:1, TG 16:0_18:2_18:2, OхPC 20:4_14:0(COON)
Наиболее стабильные панели маркеров для мультиклассовых классификационных задач (PLS, VIP > 1)		CE 20:4, LPC 16:0, LPC 18:2, PC 16:0_20:3, PC 16:0_20:4, SM d16:1/16:0, SM d18:1/20:0, SM d18:1/22:0, SM d18:1/22:1, SM d18:1/24:0, TG 10:0_18:2_18:2, TG 16:0_16:0_18:1, TG 16:0_18:0_18:1, TG 16:0_18:1_18:1, TG 16:1_22:4_8:0, TG 18:0_18:1_18:1, TG 18:0_18:1_18:2, глюкоза, лактат

Таблица 3. Качество разделения образцов пациентов между разными группами в пространстве главных компонент, построенных на основе сформированных панелей (PLS, VIP > 1)
Table 3. Quality of discrimination of patient specimens between different groups in the space of the principal components generated based on the developed panels (PLS, VIP > 1)

Метрика	Метод	Группа контроля/ДОЯ	Группа контроля/ЗОЯ	ДОЯ/ЗОЯ	Сравнение трех групп
Индекс Дэвиса–Болдина	OPLS	2,95	2,99	6,37	5,91
	PLS	6,81			
Индекс Губерта–Левина	OPLS	0,5	0,51	0,47	0,47
	PLS	0,42			
Псевдо-F-статистика Калинского–Харабаша	OPLS	3,7	2,78	6,32	2,11
	PLS	15,08			

нения, уровни которых повышены (TG 16:0_18:1_18:1, PC 16:0_20:4, SM d18:1/18:0) при ЗНО (рис. 1, б). Панель, созданная для дифференциации ДОЯ и ЗНО, образует два кластера, при ЗНО отмечено снижение 11 соединений (1-й кластер), снижение CE 20:4 и TG 16:0_18:1_18:1 (2-й кластер); рис. 1, с.

Панель, созданная с использованием PLS, разбивается на два кластера. В один из кластеров включены TG 18:0_18:1_18:1, TG 18:0_18:1_18:2, TG 16:0_18:0_18:1, уровень которых повышен при ДОЯ, а также TG 16:0_16:0_18:1, TG 16:0_18:1_18:1, уровень которых изменяется менее чем на 10%, при этом показана положительная корреляция с содержанием указанных липидов и CE 20:4, уровень которого снижен при ДОЯ (отмечена отрицательная корреляция с перечисленными липидами). Во 2-й кластер входят соединения, уровень которых изменяется менее чем на 10%: уровень LPC 18:2 снижен при ДОЯ, уровень SM d18:1/24:0 – повышен (рис. 2, а). При поиске различий между образцами крови женщин без опухолевых процессов и пациентов с ЗОЯ панель образует кластер, делящийся на две

Рис. 1. Граф корреляционного взаимодействия маркеров, выбранных с использованием OPLS для классификационных задач: а – группа контроля/ДОЯ; б – группа контроля/ЗОЯ; с – ДОЯ/ЗОЯ. Красными кругами обозначены соединения, уровень которых повышен при ЗНО, синими – уровень которых снижен, белыми – изменений не обнаружено. Красными линиями выделены отрицательные корреляционные связи, зелеными – положительные.

Fig. 1. The graph of the correlation interaction of markers selected using OPLS for classification tasks: a – control group/BOT; b – control group/MOT; c – BOT/MOT. Red circles indicate the markers increasing in malignancies; blue circles indicate those decreasing, and white circles indicate markers with no changes found. Negative correlations are marked with red lines and positive ones with green lines.

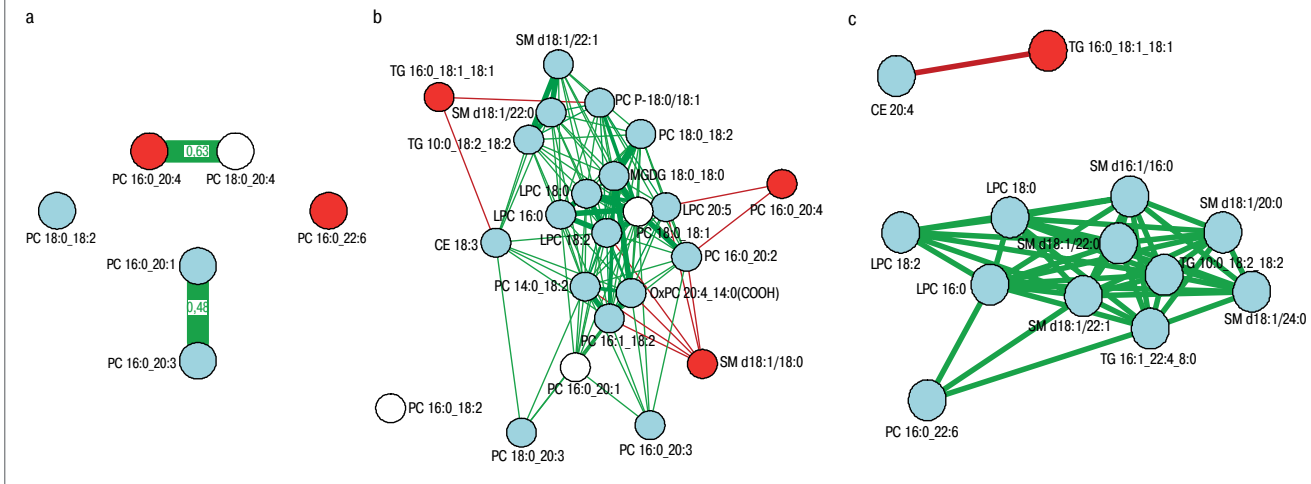
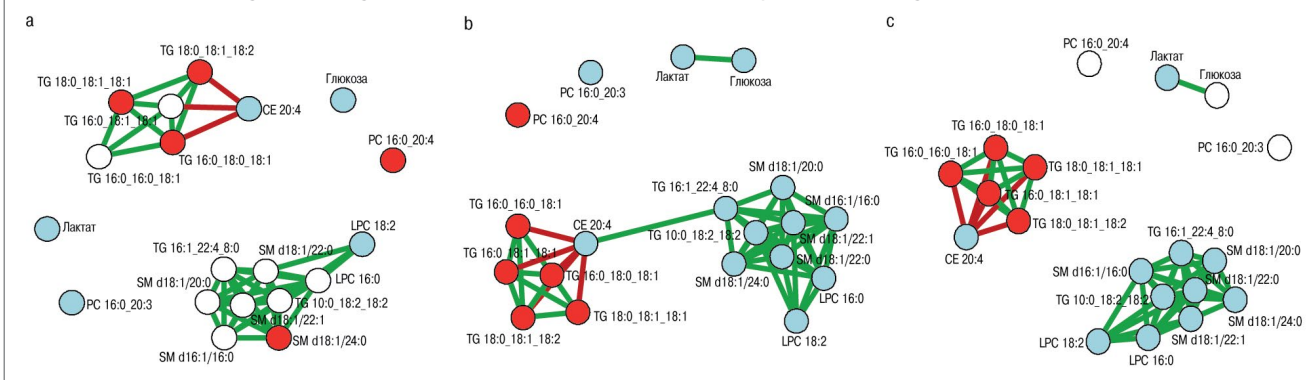


Рис. 2. Граф корреляционного взаимодействия маркеров, выбранных с использованием PLS при сравнении групп: а – группа контроля/ДОЯ; б – группа контроля/ЗОЯ; с – ДОЯ/ЗОЯ. Красными кругами обозначены соединения, уровень которых повышается при ЗНО, синими – снижается, белыми – изменений не обнаружено. Красными линиями выделены отрицательные связи, зелеными – положительные.

Fig. 2. The graph of the correlation interaction of markers selected using PLS when comparing groups: a – control group/BOT; b – control group/MOT; c – BOT/MOT. Red circles indicate the markers increasing in malignancies, blue circles indicate those decreasing, and white circles indicate those with no changes found. Negative correlations are marked with red lines and positive ones with green lines.



подгруппы, в 1-ю вошли TG 16:0_16:0_18:1, TG 16:0_18:1_18:1, TG 16:0_18:0_18:1, TG 18:0_18:1_18:1, TG 18:0_18:1_18:2, уровень которых повышен при ЗОЯ, и CE 20:4, уровень которого снижен (отрицательная корреляция с остальными липидами подгруппы), во 2-ю – LPC 18:2, LPC 16:0, SM d18:1/24:0, SM d18:1/22:0, SM d18:1/22:1, SM d16:1/16:0, SM d18:1/20:0, TG 10:0_18:2_18:2, TG 16:1_22:4_8:0, уровень которых снижается при ЗОЯ. Отдельный кластер с положительной корреляцией образован лактатом и глюкозой (рис. 2, б). При дифференциации образцов крови пациентов с ДОЯ и с ЗОЯ панель образовала три кластера, два из которых совпали с подгруппами кластера из предыдущей классификации, а 3-й кластер составили лактат и глюкоза (рис. 2, с).

Классификационные модели

На основе панелей, полученных при помощи OPLS, получены модели бинарной классификации с чувствительностью 78% и специфичностью 100% при пороге 0,88 для классификации «контроль»/«ДОЯ», с чувствительностью

84% и специфичностью 100% при пороге 0,90 для классификации «контроль»/«ЗОЯ» и чувствительностью 83% и специфичностью 63% при пороге 0,04 для классификации «ДОЯ»/«ЗОЯ» (рис. 3).

Анализ метаболических путей

Для метода мультиклассового анализа (дифференциальная диагностика образцов крови пациентов с ДОЯ, ЗОЯ и образцов группы контроля) при помощи PLS показано высокое значение перекрытия полученных маркеров панели с базами данных метаболических путей – значение достигло 74% (число путей с FDR<0,05 – 67; число маркерных соединений, включенных в эти пути, – 14; общее число маркеров – 19). Аналогично высокую долю перекрытия имеют панели, созданные на базе OPLS для бинарной классификации (38–46–50% для сравнений «группа контроля – ЗОЯ» – «ДОЯ/ЗОЯ» – «группа контроля – ДОЯ» соответственно).

Установлены пути, общие для определенного сочетания маркеров (PC 16:0_20:3, PC 16:0_20:4, PC 18:0_20:4), по-

лученных методом OPLS для дифференциации образцов крови женщин группы контроля от пациентов с ДОЯ, – отмечено, что все три маркера включены в том числе в пути Choline metabolism in cancer – Homo sapiens (human), Role of phospholipids in phagocytosis, Innate Immune System.

При сравнении образцов крови добровольцев и пациентов с ЗНО также установлены сигнальные пути, вовлеченность которых можно предположить на основании установленных дифференцирующих маркерных наборов (данных наборов выделено 11). Показано, что 10 из 11 наборов включены в пути Transport of small molecules и Metabolism of lipids. Отмечено, что PC 16:0_20:3, PC 16:0_20:4, PC 18:0_18:1, TG 16:0_18:1_18:1 включены в пути иммунного ответа, Innate Immune System, Immune System, SM d18:1/22:0 и SM d18:1/22:1 ассоциированы с активностью путей клеточной смерти и некроптоза, LPC 16:0, LPC 18:0, PC 16:0_20:3, PC 16:0_20:4, PC 18:0_18:1 включены в путь Choline metabolism in cancer – Homo sapiens (human), TG 16:0_18:1_18:1 (образует самостоятельный набор) задействован в пути генов канцерогенеза HIF1A and PPARG regulation of glycolysis.

При выявлении дифференцирующих компонентов при сравнении образцов крови пациентов с ДОЯ и ЗНО установлено шесть отдельных наборов маркеров. Следует отметить вовлеченность всех маркеров в пути Transport of small molecules и Metabolism of lipids. Кластер из SM d18:1/20:0, SM d18:1/22:0 и SM d18:1/22:1 задействован в активности пути некроптоза и смерти клеток. LPC 16:0 и LPC 18:0 включены в путь Choline metabolism in cancer – Homo sapiens (human), а TG 16:0_18:1_18:1 – в путь генов HIF1A и PPARG, ассоциированных с развитием опухолей HIF1A and PPARG regulation of glycolysis.

Все маркеры, полученные посредством PLS и включенные в пути, за исключением глюкозы, участвуют в метаболическом пути Transport of small molecules. Глюкоза и лактат входят в путь TCA Cycle Nutrient Utilization and Invasiveness of Ovarian Cancer. TG 16:0_16:0_18:1, TG 16:0_18:0_18:1, TG 16:0_18:1_18:1, TG 18:0_18:1_18:1, TG 18:0_18:1_18:2, лактат включены в путь HIF1A and PPARG regulation of glycolysis, причем гены HIF1A и PPARG связаны с развитием опухолей, CE 20:4, TG 16:0_16:0_18:1, TG 16:0_18:0_18:1, TG 16:0_18:1_18:1, TG 18:0_18:1_18:1 и TG 18:0_18:1_18:2 включены в пути энергетического обмена, LPC 16:0, PC 16:0_20:3 и PC 16:0_20:4 включены в путь Choline metabolism in cancer – Homo sapiens (human).

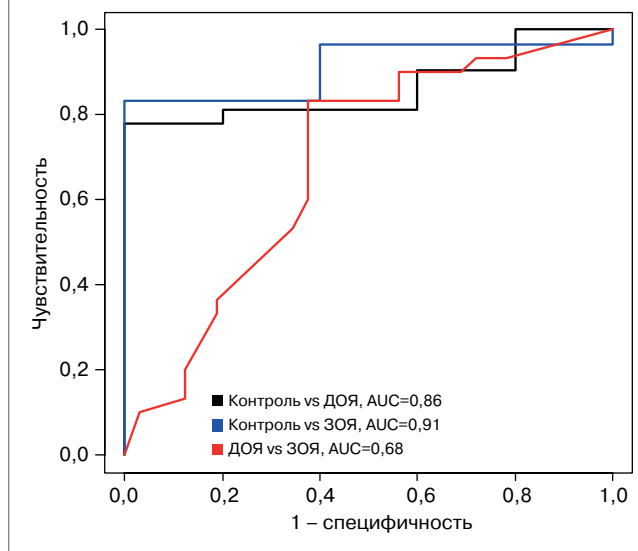
Обсуждение

Одной из актуальных задач современной медицины является разработка методов дифференциальной диагностики, которые бы совмещали высокую точность с минимальной инвазивностью процедур. Наибольший клинический интерес представляет дифференциальная диагностика генеза новообразований яичников при визуализируемом объемном образовании по данным методов визуальной диагностики (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография и пр.) и/или при наличии жалоб (боли внизу живота, диспареуния, дисхезия, нарушение менструального цикла и пр.).

В последние годы обнаружено, что метаболизм липидов претерпевает значительные изменения при раке яичников, что привлекает повышенное внимание [15]. Кроме того, установлено, что нарушение регуляции липидного обмена является важнейшей особенностью прогрессирования рака яичников, отражающей повышенные энергетические потребности высокопролиферирующих раковых клеток и ремоделирование клеточной мембраны [16]. Липиды входят в состав кле-

Рис. 3. Операционные кривые, полученные в ходе кросс-валидации моделей на основе созданной панели. Черный цвет – классификация «группа контроля»/«ДОЯ», синий – классификация «группа контроля»/«ЗОЯ», красный – классификация «ДОЯ»/«ЗОЯ».

Fig. 3. Receiver operating curves generated during the cross-validation of the models based on the developed panel. Black is the classification of "control group"/"BOT," blue is the classification of "control group"/"MOT," and red is the classification of "BOT"/"MOT."



точных мембран, участвуют в клеточной сигнализации и являются регуляторами многочисленных клеточных функций, которые управляют энергетическими процессами [17]. Учитывая тесную связь между измененным липидным метаболизмом и онкогенезом, накапливаются доказательства, показывающие специфические липидные профили, связанные с ростом и метастазированием рака яичников [18–20]. Профилирование липидома сыворотки пациентов с раком яичников по сравнению с нормальным контролем и доброкачественными новообразованиями продемонстрировало доказательства дисрегуляции глицерофосфолипидов, церамидов и триглицеридов, связанных с ЗНО [18, 21]. Некоторые исследования показали, что использование липидных панелей в сочетании с СА-125 может обеспечить повышенную диагностическую мощь [20–22]. Недавно сообщалось о диагностическом потенциале ганглиозидов, класса гликолипидов, участвующих в иммуносупрессивном ответе в опухолях, для различения пациентов с раком яичников от заболеваний, связанных с ЗНО других локализаций, и также сообщалось о повышенных уровнях ганглиозидов в плазме, тканях и асцитической жидкости у пациентов с раком яичников [23]. Однако эти исследования часто затрудняются малыми размерами выборки, ограниченным количеством образцов на ранней стадии, отсутствием внешних наборов данных для проверки и несоответствиями в протоколах сбора и обработки образцов, что ограничивает статистическую значимость и надежность конечных результатов.

Следует отметить, что в отличие от общепринятой клинической практики изучаемые нами методы позволяют считать диагностически значимым не только повышение, но и снижение выявленных маркеров ЗНО, а также данные о различиях устанавливаются чаще всего не по одному метаболиту, а по их совокупности (образуемой группе/кластеру).

В результате проведенного нами исследования получены данные, свидетельствующие о возможностях выполнения

высокоточной дифференциации доброкачественных процессов (цистаденома, эндометриоидная киста, зрелая тератома) и ЗНО (пограничная опухоль, рак яичников низкой степени злокачественности, рак яичников высокой степени злокачественности) яичников при помощи неинвазивной диагностики по анализу крови посредством анализа образцов методами ВЭЖХ-МС и ЯМР. Ранее проведенные нами исследования уже подтвердили данный постулат [24–26]. Однако научное исследование продолжено для повышения точности моделей и поиска новых маркеров и методов их обнаружения не только для диагностики, но и для биологической интерпретации их презентации при том или ином патологическом процессе в области придатков матки. Мы выбрали панель липидов для различения ДОЯ, ЗНО яичников и группы контроля с максимально возможной статистической точностью. Регрессия методом частичных наименьших квадратов (OPLS и PLS) обобщает данные анализа главных компонент и множественного регрессионного анализа и создает новый набор переменных, оптимизированных для максимальной ковариации, используя наименьшее возможное количество измерений [27]. Регрессия методом (O)PLS используется для поиска ортогональных факторов (относится к вычислению оптимального соответствия методом наименьших квадратов части корреляционной или ковариационной матрицы). Она идеально подходит для экспериментальных переменных, в частности для поиска предикторов.

В результате проведенного нами исследования показано, что липиды из созданных панелей включены в метаболические пути, связанные с развитием опухолевых заболеваний, и могут быть использованы для дальнейшей разработки диагностических моделей на основе методов углубленного машинного обучения.

Преимуществом исследования является использование высокоточного оборудования для объективной оценки содержания интересующих метаболитов, а также метода машинного обучения. Машинное обучение – разработка метода автоматизированного решения задачи посредством программного обучения решению сходных запросов на основе методов математической статистики, математического анализа, теории графов и других средств. Полученные данные свидетельствуют о возможности дифференциальной диагностики. К ограничениям проведенного исследования относится учет лимитированного спектра возможных конфаундеров при анализе метаболома крови, что может быть существенным при сравнении наблюдаемых групп контроля и пациентов с ЗНО яичников с более выраженной коморбидностью. Одной из потенциальных приоритетных задач продолжающегося исследования является анализ точности проведения внутригруппового сравнения образцов пациентов с пограничной опухолью, тератомой, раком яичников ранних и более прогрессивных стадий. С целью повышения диагностической точности моделей планируется продолжить поиск методов статистической обработки данных и построения моделей – предварительный анализ (данные пилотного исследования) позволяет предположить возможные преимущества создания панелей при помощи МОВ-РЭП (машина опорных векторов – рекурсивная элиминация переменных).

Заключение

Панель, созданная с использованием PLS, демонстрирует хорошее перекрытие с соединениями по базам данных и позволяет построить графы с однозначной интерпретацией результатов, что дает возможность говорить о перспективности использования данных панелей для дальнейшего создания классификационных моделей, необходимых при про-

ведении дифференциальной диагностики новообразований яичников по анализу крови. Таким образом, анализ молекулярного профиля крови посредством масс-спектрометрии является малоинвазивным потенциально эффективным методом диагностики. Внедрение достижений постгеномных исследований обладает потенциалом дополнить имеющиеся данные о процессах канцерогенеза, а также усовершенствовать диагностическую ценность применяемых методов дифференцировки доброкачественных и злокачественных пролиферативных процессов в яичниках.

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. М.В. Юрова – концептуализация, сбор материала, получение финансирования, администрирование проекта, проверка, поиск ресурсов, надзор, написание – обзор литературы, исходный черновик и редактирование; А.О. Токарева – курирование данных, методология, программное обеспечение, поиск ресурсов, написание – редактирование; В.В. Чаговец – формальный анализ, методология, программное обеспечение; Н.Л. Стародубцева – методология, формальный анализ, концептуализация, надзор, написание – редактирование; В.Е. Франкевич – формальный анализ, надзор, написание – обзор и редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. M.V. Iurova – concept, data collection, obtaining funding, project administration, verification, resource search, supervision, writing of the literature review and initial draft and editing; A.O. Tokareva – data curation, methodology, software, resource search, text editing; V.V. Chagovets – formal analysis, methodology, software; N.L. Starodubtseva – methodology, formal analysis, concept, supervision, text editing; V.E. Frankevich – formal analysis, supervision, review writing, and text editing.

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. Исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (протокол №10 от 05 декабря 2019 г.). Исследование инициировано после получения одобрения указанных комитетов и выполнено в соответствии с ФЗ РФ от 27.07.2006 №152-ФЗ (с изменениями на 29.07.2017) «О персональных данных», с Федеральным Законом РФ от 21.11.2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (статья 13 «Соблюдение врачебной тайны»), положениями Хельсинкской декларации со всеми последующими дополнениями и изменениями, регламентирующими научные исследования на биоматериалах, полученных от людей, а также международным руководством для биомедицинских исследований с вовлечением человека (International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects) Совета международных организаций медицинских наук (CIOMS).

Ethics approval. The study was approved by the Commission on the Ethics of Biomedical Research of the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Minutes No.10 dated December 5, 2019). The study was

initiated after the approval by these committees and was carried out in accordance with the Federal Law of the Russian Federation dated 27.07.2006 No.152-ФЗ (as amended on 29.07.2017) "On Personal Data," the Federal Law of the Russian Federation dated 21.11.2011 No.323-ФЗ "On the Basics of Health Protection in the Russian Federation" (Article 13 "Confidentiality"), the provisions of the Helsinki Declaration with all subsequent additions and amendments regulating scientific research on human biomaterials, as well as the International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects of the Council of International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках Гранта РНФ «Новые подходы применения возможностей искусственного интеллекта к дифференциальной диагностике доброкачественных опухолей и злокачественных новообразований яичников на основании особенностей метаболома крови, определенных при помощи физических методов».

Funding source. The study was carried out as part of the Russian Science Foundation (RSF) Grant "New approaches to the application of artificial intelligence to the differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors based on the features of the blood metabolome determined using physical methods".

Литература/References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М. 2020 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova A.O. Sostoiianiie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu. Moscow. 2020 (in Russian)].
- Warren LA, Shih A, Renteira SM, et al. Analysis of menstrual effluent: diagnostic potential for endometriosis. *Mol Med*. 2018;24(1):1-12. DOI:10.1186/s10020-018-0009-6.
- Gaul DA, Mezenecv R, Long TG, et al. Highly-accurate metabolomic detection of early-stage ovarian cancer. *Sci Rep*. 2015;5:1-7.
- Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Screening for ovarian cancer US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319(6):588-94.
- Xie WT, Wang YQ, Xiang ZS, et al. Efficacy of IOTA simple rules, O-RADS, and CA125 to distinguish benign and malignant adnexal masses. *J Ovarian Res*. 2022;15(1):15. DOI:10.1186/s13048-022-00947-9
- Xun L, Zhai L, Xu H. Comparison of conventional, doppler and contrast-enhanced ultrasonography in differential diagnosis of ovarian masses: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11:e052830. DOI:10.1136/bmjopen-2021-052830
- Cui L, Xu H, Zhang Y. Diagnostic Accuracies of the Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging ADNEX Scoring Systems For Ovarian Adnexal Mass: Systematic Review and Meta-Analysis. *Acad Radiol*. 2022;29(6):897-908. DOI:10.1016/j.acra.2021.05.029
- Eroglu EC, Kucukgoz Gulec U, Vardar MA, Paydas S. GC-MS based metabolite fingerprinting of serous ovarian carcinoma and benign ovarian tumor. *Eur J Mass Spectrom (Chichester)*. 2022;28(1-2):12-24. DOI:10.1177/14690667221098520
- Kim H, Won BH, Choi JI, et al. BRAK and APRIL as novel biomarkers for ovarian tumors. *Biomark Med*. 2022;16(9):717-29. DOI:10.2217/bmm-2021-1014
- Zhang W, Lai Z, Liang X, et al. Metabolomic biomarkers for benign conditions and malignant ovarian cancer: Advancing early diagnosis. *Clin Chim Acta*. 2024;560:119734. DOI:10.1016/j.cca.2024.119734
- Ban D, Housley SN, Matyunina LV, et al. A personalized probabilistic approach to ovarian cancer diagnostics. *Gynecol Oncol*. 2024;182:168-75. DOI:10.1016/j.ygyno.2023.12.030
- Nunes SC, Sousa J, Silva F, et al. Peripheral Blood Serum NMR Metabolomics Is a Powerful Tool to Discriminate Benign and Malignant Ovarian Tumors. *Metabolites*. 2023;13(9):989. DOI:10.3390/metabo13090989
- Shekher A, Puneet, Awasthee N, et al. Association of altered metabolic profiles and long non-coding RNAs expression with disease severity in breast cancer patients: analysis by 1H NMR spectroscopy and RT-q-PCR. *Metabolomics*. 2023;19(2):8. DOI:10.1007/s11306-023-01972-5
- Чаговец В.В., Васильев В.Г., Юрова М.В., и др. Метаболомная подпись свободных муцинов при онкологических заболеваниях: CA125 и рак яичников высокой степени злокачественности. *Вестник РГМУ*. 2021;(6):10-6 [Chagovets VV, Vasil'ev VG, Iurova MV, et al. Metabolic "footprints" of the circulating cancer mucins: CA125 in the high-grade ovarian cancer. *Bulletin of RSMU*. 2021;(6):10-6 (in Russian)]. DOI:10.24075/vrgmu.2021.065.
- Sah S, Bifarin OO, Moore SG, et al. Serum Lipidome Profiling Reveals a Distinct Signature of Ovarian Cancer in Korean Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2024;33(5):681-93. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-23-1293
- Saorin A, Di Gregorio E, Miolo G, et al. Emerging role of metabolomics in ovarian cancer diagnosis. *Metabolites*. 2020;10:419.
- Butler LM, Perone Y, Dehairs J, et al. Lipids and cancer: emerging roles in pathogenesis, diagnosis and therapeutic intervention. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;159:245-93.
- Niemi RJ, Braicu EI, Kulbe H, et al. Ovarian tumours of different histologic type and clinical stage induce similar changes in lipid metabolism. *Br J Cancer*. 2018;119:847-54.
- Li J, Xie H, Li A, et al. Distinct plasma lipids profiles of recurrent ovarian cancer by liquid chromatography-mass spectrometry. *Oncotarget*. 2017;8:46834-45.
- Onwuka JU, Okekunle AP, Olutola OM, et al. Lipid profile and risk of ovarian tumours: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20:200.
- Braicu EI, Darb-Esfahani S, Schmitt WD, et al. High-grade ovarian serous carcinoma patients exhibit profound alterations in lipid metabolism. *Oncotarget*. 2017;8:102912-22.
- Buas MF, Drescher CW, Urban N, et al. Quantitative global lipidomics analysis of patients with ovarian cancer versus benign adnexal mass. *Sci Rep*. 2021;11:18156.
- Galan A, Papaluca A, Nejat A, et al. GD2 and GD3 gangliosides as diagnostic biomarkers for all stages and subtypes of epithelial ovarian cancer. *Front Oncol*. 2023;13:1134763.
- Iurova MV, Chagovets VV, Pavlovich SV, et al. Lipid Alterations in Early-Stage High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Front Mol Biosci*. 2022;9:770983. DOI:10.3389/fmolb.2022.770983
- Юрова М.В., Чаговец В.В., Франкевич В.Е., и др. Дифференциация серозных новообразований яичников на основании масс-спектрометрического анализа липидного профиля сыворотки крови: пилотное исследование. *Акушерство и гинекология*. 2021;(9):107-19 [Iurova MV, Chagovets VV, Frankevich VE, et al. Differential diagnosis of serous ovarian tumors using mass spectrometry-based serum lipid profiling: A pilot study. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2021;(9):107-19 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.9.107-119
- Юрова М.В., Франкевич В.Е., Павлович С.В., и др. Диагностика серозного рака яичников высокой степени злокачественности Ia–Ic стадии по липидному профилю сыворотки крови. *Гинекология*. 2021;23(4):335-40 [Iurova MV, Frankevich VE, Pavlovich SV, et al. Diagnosis of Ia–Ic stages of serous high-grade ovarian cancer by the lipid profile of blood serum. *Gynecology*. 2021;23(4):335-40 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.4.200911
- Bowman FD, Guo Y, Derado G. Statistical approaches to functional neuroimaging data. *Neuroimaging Clin N Am*. 2007;17(4):441-58. DOI:10.1016/j.nic.2007.09.002

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.08.2024

Возможности профилактики эндотелиальной дисфункции и атеросклеротического поражения сосудов у пациенток в перименопаузе

И.А. Лапина^{✉1}, Ю.Э. Доброхотова¹, Я.А. Никитенко², А.Г. Тянь², Т.Г. Чирвон¹, В.В. Таранов¹

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

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

Аннотация

Введение. Ведущей причиной смертности во всем мире по-прежнему остаются сердечно-сосудистые заболевания. В отличие от мужчин у женщин кардиоваскулярные заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения и тромбозы различной локализации, развиваются в более позднем возрасте. Кратное увеличение риска начинается в период менопаузального перехода. Учитывая увеличение постменопаузального периода жизни женщины, представляется интересным поиск новых методов ранней профилактики кардиометаболических осложнений уже в перименопаузе.

Цель. Оптимизировать раннюю негормональную профилактику эндотелиальной дисфункции и менопаузальных сердечно-сосудистых осложнений в перименопаузе.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 50 пациенток в возрасте 45–55 лет в перименопаузе без ожирения и другой соматической, гинекологической патологии с климактерическим синдромом разной степени тяжести. В группе 1 (n=25) осуществляли комбинированное негормональное лечение климактерических симптомов и профилактику кардиоваскулярных осложнений [сулодексид 250 ЛЕ 2 раза в день + фитоэстроген (экстракт димидифуги) по 1 капсуле 2 раза в день]. В группе 2 (n=25) пациентки получали только фитоэстроген по аналогичной схеме.

Результаты. Через 1 год наблюдения среднее значение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии в группе 1, в которой пациентки получали комплексную курсовую терапию с включением сулодексида (Вессел Дуэ Ф), снизилось на 3,7%, а в группе 2 выросло на 26,8%. В группе 1 установлено, что через 1 год регулярного применения лечение способствовало снижению уровня фибриногена в крови на 11,8% и увеличению тромбинового времени на 24,5%, что в сочетании со снижением концентрации протромбина на фоне удлинения активированного частичного тромбопластинового времени на 4,7 с свидетельствует о выраженном терапевтическом эффекте в системе гемостаза.

Выводы. С течением постменопаузы и увеличением возраста все маркеры раннего атеросклероза и сосудистых осложнений прогрессируют. Однако назначение комплексной протективной терапии с включением гликозаминогликанов (сулодексида) может замедлить и снизить темпы данного прогрессирования, при этом улучшая качество жизни пациенток. Негормональная комплексная терапия должна не только нивелировать менопаузальные симптомы, но и профилировать отдаленные сосудистые осложнения, вызванные увеличением возраста и отсутствием эстрогенпротективного эффекта.

Ключевые слова: перименопауза, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые осложнения, сулодексид

Для цитирования: Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Никитенко Я.А., Тянь А.Г., Чирвон Т.Г., Таранов В.В. Возможности профилактики эндотелиальной дисфункции и атеросклеротического поражения сосудов у пациенток в перименопаузе. Гинекология. 2024;26(3):237–241. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202845

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Ведущей причиной смертности во всем мире по-прежнему остаются сердечно-сосудистые заболевания [1]. В отличие от мужчин у женщин кардиоваскулярные заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения и тромбозы различной локализации, развиваются в более позднем возрасте. Кратное увеличение риска начинается в период менопаузального перехода [2, 3]. Учитывая увеличение постменопаузального периода жизни женщины, представляется интересным

поиск новых методов ранней профилактики кардиометаболических осложнений (КМО) уже в перименопаузе.

Доказано, что только в 1/2 случаев сердечно-сосудистым катастрофам предшествовало наличие принятых факторов риска: артериальной гипертензии, ожирения, увеличения индекса окружности талии к окружности бедер, высокого уровня гликированного гемоглобина и гипергликемии натощак, гиперхолестеринемии [4]. Даже при их отсутствии у значительного числа женщин развиваются изменения сосудов, связанные с эндотелиальной дисфункцией, нарастанием

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Лапина Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doclapina@mail.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Никитенко Яна Александровна – врач – акушер-гинеколог, зав. отд-нием амбулаторной гинекологии АО «ГК „Медси“»

Тянь Анатолий Геннадьевич – канд. мед. наук, гл. акушер-гинеколог, глав. врач АО «ГК „Медси“»

Чирвон Татьяна Геннадьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Таранов Владислав Витальевич – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

[✉]Irina A. Lapina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

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

Yana A. Nikitenko – obstetrician-gynecologist, Department Head, Medsi group JSC. ORCID: 0009-0000-4908-555X

Anatoly G. Tyan – Cand. Sci. (Med.), Medsi group JSC. ORCID: 0000-0003-1659-4256

Tatiana G. Chirvon – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-8302-7510

Vladislav V. Taranov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-2338-2884

Options for the prevention of endothelial dysfunction and atherosclerotic vascular lesions in perimenopausal patients: A prospective study

Irina A. Lapina^{✉1}, Yulia E. Dobrokhotova¹, Yana A. Nikitenko², Anatoly G. Tyan², Tatiana G. Chirvon¹, Vladislav V. Taranov¹

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

²Medsi group JSC, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases are still the leading cause of death worldwide. In contrast to men, in women, cardiovascular diseases, such as coronary artery disease, acute cerebrovascular accident, and thrombosis of various localization, develop later in life. A fold rise in risk begins during the menopausal transition. Given the increase in the postmenopausal period of a woman's life, it seems interesting to search for new methods of early prevention of cardiometabolic complications already in perimenopause. **Aim.** To optimize early non-hormonal prevention of endothelial dysfunction and perimenopausal cardiovascular complications.

Materials and methods. A prospective study included 50 patients aged 45–55 years in perimenopause without obesity and other somatic or gynecological disorders with menopausal syndrome of varying severity. Patients in group 1 (n=25) received combined non-hormonal treatment of menopausal symptoms and prevention of cardiovascular complications [sulodexide 250 lipasemic units (LU) 2 times a day + phytoestrogen (cimicifuga extract) 1 capsule 2 times a day]. In group 2 (n=25), patients received only phytoestrogen according to the same regimen.

Results. After 1 year of observation, the mean thickness of the intima-media complex of the common carotid artery in group 1, in which patients received complex course therapy including sulodexide (Vessel Due F), decreased by 3.7%, and in group 2 increased by 26.8%. In group 1, it was found that after 1 year of regular use, treatment contributed to a decrease in blood fibrinogen level by 11.8% and an increase in thrombin time by 24.5%, which, in combination with a decrease in prothrombin concentration and an increase in activated partial thromboplastin time by 4.7 s, indicates a pronounced therapeutic effect on the hemostasis system.

Conclusion. All markers of early atherosclerosis and vascular complications progress during postmenopause and with increasing age. However, complex protective therapy, including glycosaminoglycans sulodexide, can slow down this progression while improving patients' quality of life. Non-hormonal complex therapy can not only neutralize menopausal symptoms but also prevent long-term vascular complications caused by increasing age and the lack of estrogen-protective effect.

Keywords: perimenopause, endothelial dysfunction, cardiovascular complications, sulodexide

For citation: Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Nikitenko YaA, Tyan AG, Chirvon TG, Taranov VV. Options for the prevention of endothelial dysfunction and atherosclerotic vascular lesions in perimenopausal patients: A prospective study. *Gynecology*. 2024;26(3):237–241. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202845

жесткости сосудистой стенки и снижением ее эластических свойств. Согласно результатам многоцентрового британского исследования у 2/3 женщин, внезапно умерших от ИБС, клинические симптомы заболевания отсутствовали [5].

Всеми авторитетными сообществами менопаузальная гормональная терапия (МГТ), являющаяся «золотым стандартом» лечения климактерического синдрома (КС) и отдаленных менопаузальных расстройств, не рекомендована к приему без жалоб [1, 6, 7]. При ожирении и ряде сопутствующих заболеваний применение МГТ ограничено, но кардиоваскулярные риски в постменопаузе высоки, что диктует необходимость поиска альтернативных способов протективной терапии.

Одной из перспективных групп препаратов, влияющих на вазомоторные симптомы, являются фитоэстрогены, которые могут быть назначены в качестве вспомогательной негормональной терапии (НГТ) КС женщинам, которые отказываются от МГТ или имеют противопоказания к ней [3].

Известно, что менопауза приводит к вторичному снижению функции эндотелия, зависящему в первую очередь от возраста, а во вторую – от дефицита эстрогенов. По данным многочисленных исследований, поражение эндотелиального слоя, характерное для постменопаузального периода, провоцирует развитие вегетативных КМО у женщин [8–10]. Одним из эндотелиотропных препаратов является сулодексид, обладающий многообразными свойствами, позволяющими восстановить сосудистую стенку и предотвратить осложнения. Множественное защитное воздействие сулодексида (препарата Вессел Дуэ Ф) на сердечно-сосудистую систему способствует развитию новых терапевтических стратегий в лечении и профилактике атеросклероза, артериальной гипертензии, ИБС, острого коронарного синдрома, тромбоза и метаболического синдрома [3, 8]. Соответственно, целесообразным представляется добавление в состав ком-

плексной терапии гликозаминогликанов, которые оказывают положительное влияние на сосудистую стенку [10].

Цель исследования – оптимизировать раннюю негормональную профилактику эндотелиальной дисфункции и менопаузальных сердечно-сосудистых осложнений в перименопаузе.

Материалы и методы

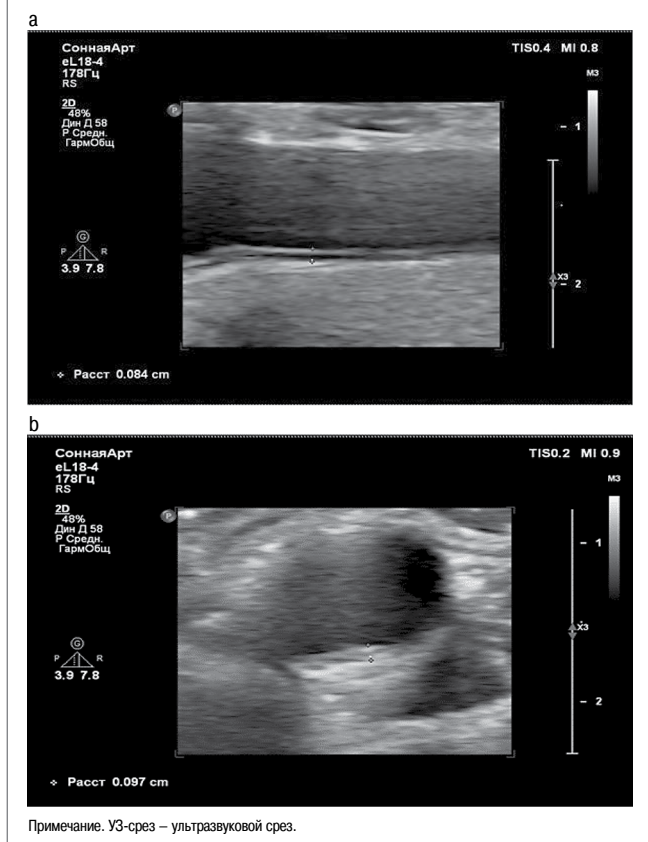
В проспективное исследование включены 50 пациенток в возрасте 45–55 лет в перименопаузе без ожирения и другой соматической, гинекологической патологии с КС различной степени тяжести. Терапию до начала исследования все женщины не получали. Их разделили на 2 группы по 25 человек. В группе 1 осуществляли комбинированную НГТ климактерических симптомов и профилактику кардиоваскулярных осложнений [сулодексид 250 ЛЕ 2 раза в день, продолжительность курса 2 мес с перерывом на 3 мес, всего 3 курса в год + фитоэстроген (экстракт цимицифуги) по 1 капсуле 2 раза в день, 2 мес приема и перерыв на 4 мес] по схеме в соответствии с инструкцией препаратов. Группу 2 составили 25 человек, в которой пациентки получали только фитоэстроген по аналогичной схеме.

Начало терапии у подавляющего большинства (88%) пациенток пришлось на 1-й год постменопаузы. В первые 6 мес начали получать коррекцию 60% больных, а в последующие полгода – еще 28%.

В двух контрольных точках – при включении в исследование и через 1 год – проводили комплексное обследование, в частности исследование различных гемостазиологических и метаболических показателей, динамическую оценку степени тяжести климактерических симптомов, веса, индекса массы тела, измерение артериального давления (АД), ультразвуковое исследование органов малого таза и брахиоцефальных артерий.

Рис. 1. Ультразвуковая оценка толщины КИМ ОСА: *a* – продольный УЗ-срез; *b* – поперечный УЗ-срез.

Fig. 1. Ultrasound assessment of the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery (IMT-CCA): *a* – longitudinal view; *b* – transverse view.



Одним из основных структурных показателей артериальной стенки является определение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) в миллиметрах. Измерения показателей толщины КИМ производили согласно международным рекомендациям по ультразвукографии на расстоянии 1,0–1,5 см от бифуркации общей сонной артерии (ОСА).

Учитывали толщину КИМ ОСА в поперечном и продольном срезах, при этом неблагоприятным маркером считали ее величину более 1 мм. Акцент делали на появлении таких изменений, как извитость, неравномерное утолщение артерий, сужение просвета сосудов и появление атеросклеротических изменений (бляшек); рис. 1.

Полученные данные подвергли соответствующей статистической обработке при помощи программного обеспечения STATISTICA 13.5 (разработчик – StatSoft.Inc) и программы Excel пакета Microsoft Office 2019. Критерием статистической значимости стал $p < 0,05$.

Результаты

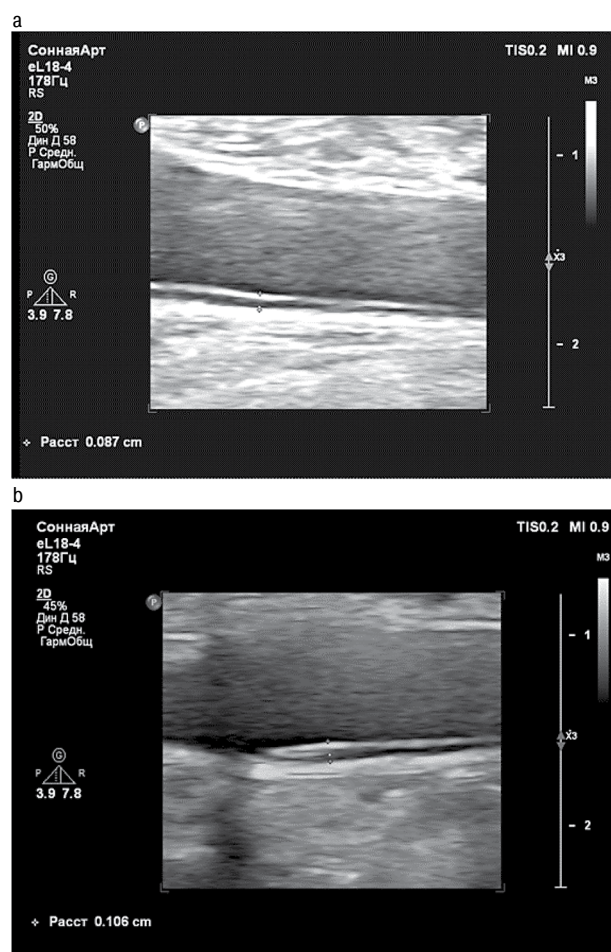
В исследование включены пациентки с различной степенью тяжести проявлений КС. КС средней и тяжелой степени имели 28% пациенток от общего числа ($n=50$) участниц, в частности в группе 1 – 6 из 25 пациенток, в группе 2 – 8 из 25. У остальных (подавляющего большинства) выявлен КС легкой степени.

Через 1 год комплексной терапии в обеих группах отмечено статистически значимое снижение практически всех симптомов (табл. 1).

Средние значения структурных показателей стенки ОСА (толщины КИМ) исходно статистически значимо в группах

Рис. 2. Ультразвуковая оценка толщины КИМ ОСА у пациентки из группы 2: *a* – при включении в исследование (0,87 мм); *b* – через 1 год (1,06 мм).

Fig. 2. Ultrasound assessment of the IMT-CCA in a patient from group 2: *a* – at enrollment (0.87 mm); *b* – after 1 year (1.06 mm).



не отличались ($p > 0,05$). Сводные значения КИМ ОСА как раннего маркера атеросклероза и повышенного риска сердечно-сосудистых событий приведены в табл. 2. Через 1 год наблюдения среднее значение КИМ ОСА в группе 1, где пациентки получали комплексную курсовую терапию с добавлением эндотелиотропного препарата, снизилось на 3,7%, а в группе 2 выросло на 26,8%.

Толщина КИМ > 1 мм через 1 год наблюдения выявлена только в группе 2 (рис. 2). Здесь же отмечены более выраженные атеросклеротические изменения, в том числе появление атеросклеротических бляшек.

Учитывая важную роль в развитии КМО, у всех пациенток оценивали в динамике расширенный липидный профиль. Исходно состояние липидного обмена у обследованных женщин характеризовалось гиперхолестеринемией, незначительным увеличением уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Курсовой прием комплекса сулодексид + фитоэстроген в группе 1 привел к изменению липидного профиля в сторону снижения уровня общего холестерина, ЛПНП и повышения липопротеидов высокой плотности.

В группе 1 изначально повышенный уровень общего холестерина за год терапии снизился на 16,1%, тогда как в группе приема только фитоэстрогена его уровень вырос

Таблица 1. Жалобы пациенток до начала исследования и через 1 год, абс. (%)
Table 1. Pre-study and 1-year symptoms in the groups, abs. (%)

Жалобы	Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=25)	
	до	через 1 год	до	через 1 год
Приливы жара	14 (56)	5 (20)*	15 (60)	7 (28)*
Ночная потливость	13 (52)	5 (20)*	13 (52)	7 (28)*
Чувство раздражительности и возбудимости	15 (60)	7 (28)*	14 (56)	7 (28)*
Дисфория или депрессия	5 (20)	2 (8)*	5 (20)	2 (8)*
Снижение либидо	7 (28)	2 (8)*	7 (28)	2 (8)*
Давление в области головы и головные боли	4 (16)	3 (6)*	3 (12)	2 (8)
Учащенное или усиленное сердцебиение	8 (32)	3 (12)*	8 (32)	7 (28)
Боли в области сердца	4 (16)	1 (4)*	4 (16)	2 (8)
Приступы паники	6 (24)	1 (4)*	7 (28)	5 (20)
Общее среднее число по климатерической шкале Грина	12,3±2,4	7,2±3,3*	12,1±2,4	8,4±4,7*

*Статистически значимые различия между группами ($p<0,05$).

Таблица 2. Результаты ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий в динамике в группах (M±SD)
Table 2. Results of ultrasound examination of brachiocephalic arteries over time in groups (M±SD)

		КИМ ОСА ср., мм (норма <1)
Группа 1 (n=25)	Исходно	0,82±0,1
	Через 1 год	0,79±0,08*
Группа 2 (n=25)	Исходно	0,82±0,2
	Через 1 год	0,99±0,09

*Статистически значимые различия между группами.

на 31% (с 5,8 до 7,6 ммоль/л). В группе 1 установлено статистически значимое снижение уровня ЛПНП на 9,09% и триглицеридов на 22,7% через 1 год наблюдения ($p<0,05$), а также выявлено достоверное повышение концентрации ли-

попротеидов высокой плотности (на 40%). Изменения содержания липопротеидов очень низкой плотности на фоне лечения не произошло.

При оценке эффективности терапии рассматривали и параметры системы гемостаза, которые в группах исходно, за исключением гомоцистеина, находились в пределах референсных значений. В группе 1 при курсовой терапии с применением сулодексида через 1 год лечение способствовало снижению уровня фибриногена в крови на 11,8% и увеличению тромбинового времени на 24,5%, что в сочетании со снижением концентрации протромбина на фоне удлинения активированного частичного тромбопластинового времени на 4,7 с свидетельствует о выраженном терапевтическом эффекте в системе гемостаза (табл. 3). В группе 2, наоборот, практически все показатели, характеризующие активность коагуляционного звена и ингибиторов свертывания, на фоне наблюдения не претерпели значительных изменений, а некоторые даже ухудшились.

Следует отметить, что в результате применения сулодексида у пациенток группы 1 отмечено снижение маркера цитотоксического повреждения – гомоцистеина – на 34,9% (за 1 год с $12,6\pm 1,3$ до $8,2\pm 0,4$ мкмоль/л), что свидетельствует о благоприятном воздействии на эндотелий сосудов.

Показатели АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) представлены в табл. 4. Отмечена положительная динамика в группе 1 по сравнению с группой 2. До начала исследования диагноз «гипертоническая болезнь» не установлен в отношении всех исследуемых. В контрольной точке через 1 год наблюдения данный диагноз был правомочен у 1 (4%) и 4 (16%) пациенток групп 1 и 2 соответственно, что может говорить о протективном действии сулодексида и, соответственно, требует углубленного изучения.

Заключение

Исследование провели в связи с актуальностью проблемы снижения рисков прокоагулянтной активности, метаболических изменений, выявления маркеров ранних проявлений атеросклероза и последующих сердечно-сосудистых осложнений у пациенток в перименопаузе.

С течением постменопаузы и увеличением возраста все маркеры раннего атеросклероза и сосудистых осложнений

Таблица 3. Параметры базовой коагулограммы в группах исходно и через 1 год наблюдения (M±SD)
Table 3. Basic coagulation parameters in groups at baseline and after 1 year of follow-up (M±SD)

		Фибриноген, г/л	Активированное частичное тромбопластиновое время, с	Тромбиновое время, с	Протромбин, %
Группа 1 (n=25)	Исходно	3,4±0,5	25,2±4,5	15,9±1,7	98,4±8,3
	Через 1 год	3,0±0,4**/**	29,9±3,6**/**	19,8±2,2**/**	91,1±10,3**/**
Группа 2 (n=25)	Исходно	3,2±0,6	25,7±4,1	16,3±2,1	98,1±8,8
	Через 1 год	3,9±0,4**	23,4±5,7*	15,8±1,6	104,3±8,9

*Статистически значимые различия между группами ($p<0,05$); **статистически значимые различия в одной группе по сравнению с исходными данными ($p<0,05$).

Таблица 4. Показатели АД и ЧСС в динамике в группах (M±SD)
Table 4. Blood pressure and heart rate over time in groups (M±SD)

		Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.	ЧСС ср. дневная, уд/мин	ЧСС ср. ночная, уд/мин
Группа 1 (n=25)	Исходно	121,4±10,7	74,5±6,2	72,8±7,7	64,4±4,1
	Через 1 год	124,5±11,9*	77,6±4,1*	75,0±6,9*	65,1±3,7*
Группа 2 (n=25)	Исходно	119,8±16,9	77,1±4,7	71,9±6,6	64,2±5,2
	Через 1 год	129,1±17,1**	84,4±6,1**	81,1±4,2**	68,8±4,4**

*Статистически значимые различия между группами ($p<0,05$); **статистически значимые различия по сравнению с исходным значением в этой же группе ($p<0,05$).

прогрессируют. Однако назначение комплексной протективной терапии с включением гликозаминогликанов (препарата Вессел Дуэ Ф) может замедлить и снизить темпы данного прогрессирования, при этом улучшая качество жизни пациенток и снижая выраженность климактерических симптомов.

Применение фитоэстрогенов позволяет снизить выраженность климактерических симптомов, однако комплексная НГТ должна не только нивелировать менопаузальные жалобы, но и профилактировать отдаленные сосудистые осложнения, вызванные увеличением возраста и отсутствием эстрогенпротективного эффекта. В случае отсутствия климактерических симптомов или их проявления в легкой форме такое лечение тоже должно быть предложено с целью профилактики отдаленных последствий.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (№204 от 01.02.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Pirogov Russian National Research Medical University (№204 dated 01.02.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

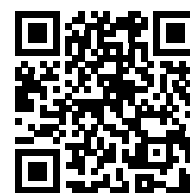
Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Шляхто Е.В., Сухих Г.Т., Серов В.Н., и др. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ РКО, РОАГ, РАЭ, ЕАТ, РАФ. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(5):115-36 [Shlyakhto EV, Sukhikh GT, Serov VN, et al. Russian eligibility criteria prescribing menopausal hormonal hormones therapy for patients with cardiovascular and metabolic diseases. Consensus document of the Russian Cardiological Society, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Russian Association of Endocrinologists, Eurasian Association of Therapists, Association of Phlebologists of Russia. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):115-36 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13394
2. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013;8:49-65. DOI:10.2147/DDDT.S6762
3. Das DK, Maulik N. Resveratrol in cardioprotection: a therapeutic promise of alternative medicine. *Mol Interv*. 2006;6(1):36-47. DOI:10.1124/mi.6.1.7
4. Khan SJ, Kapoor E, Faubion SS, Kling JM. Vasomotor Symptoms During Menopause: A Practical Guide on Current Treatments and Future Perspectives. *Int J Womens Health*. 2023;15:273-87. DOI:10.2147/IJWH.S365808
5. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68. DOI:10.1001/jama.2013.278040
6. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):202-16. DOI:10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78
7. ACOG Committee on Clinical Practice Guidelines—Gynecology. *Obstet Gynecol*. 2022;139(4):698-717. DOI:10.1097/AOG.0000000000004730
8. Лапина И.А., Озолина Л.А., Доброхотова Ю.Э., и др. Комплексная оценка влияния гликозаминогликанов на систему гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(5):35-41 [Lapina IA, Ozolina LA, Dobrokhotova YuE, et al. Complex assessment of the effect of glycosaminoglycans on the system of haemostasis in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(5):35-41 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2019-5-35-41
9. Доброхотова Ю.Э., Лапина И.А., Тян А.Г., и др. Комбинированное лечение пациенток постменопаузального периода с пролапсом тазовых органов и генитоуринарным синдромом. *Гинекология*. 2024;26(1):68-74 [Dobrokhotova YuE, Lapina IA, Tyan AG, et al. Combined treatment of postmenopausal patients with pelvic organ prolapse and genitourinary syndrome. *Gynecology*. 2024;26(1):68-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2024.1.202641
10. Van Haare J, Kooi ME, van Teeffelen JW, et al. Metformin and sulodexide restore cardiac microvascular perfusion capacity in diet-induced obese rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):47. DOI:10.1186/s12933-017-0525-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Возможности сочетания малоинвазивных технологий и фитотерапии в маммологии – безопасный и эффективный дуэт

Л.В. Покуль^{✉1}, М.Р. Оразов¹, М.Г. Лебедева¹, А.О. Демина²

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

²ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1», Краснодар, Россия

Аннотация

Обоснование. Кисты молочной железы (МЖ) – достаточно частая доброкачественная патология, выявляемая в 26,4% среди всех доброкачественных дисплазий МЖ (ДДМЖ). Благодаря плодам научно-технического прогресса в значительном числе случаев удается получить положительный эффект от консервативной и комплексной терапии, включающей малоинвазивные технологии в виде пневмосклерозирования под контролем лучевых методов на фоне консервативного лечения.

Цель. Определить оптимальную тактику ведения доброкачественных кистозных образований МЖ и обосновать сочетанное применение пневмосклерозирования на фоне фитотерапии.

Материалы и методы. В исследование включены женщины, принимающие комбинированные оральные контрацептивы (КОК) не менее 3 лет, с наличием кистозных изменений МЖ доброкачественной природы, в возрасте от 25 до 45 лет (средний возраст – 37,7±5,6 года). Проведена рандомизация больных на 2 группы: 1-я группа (n=26): пациентки с кистозной формой ДДМЖ, которым проводилась тонкоигльная пункция с последующим пневмосклерозированием полости кисты воздушной смесью в сочетании с консервативной терапией растительным лекарственным препаратом Мастопол®; 2-я группа (n=19) – пациентки с кистозной формой ДДМЖ, которым проводилось только пневмосклерозирование полости кист. Схема приема препарата Мастопол® пациентками 1-й группы: по 1 таблетке под язык 3 раза в день за 20 мин до еды. Начало консервативной терапии совпадало с пневмосклерозированием кистозных образований. Продолжительность лечения препаратом Мастопол® составляла 3 мес.

Результаты. Обнаружено снижение болевого синдрома у 18 больных 1-й группы, что составило 69,2%, тогда как во 2-й группе снижение болевого синдрома отмечено только у 2 (10,5%) пациенток. Практически всем больным 2-й группы, 89,5% (n=17), потребовалась повторная пневматизация для полной редукции кист, тогда как в 1-й группе больных повторная пункция с пневмосклерозированием проведена только 31% (n=8) пациенток. Сравнительный анализ демонстрировал достоверное различие между группами: $\phi^*=1,7$; $p \leq 0,04$. Через месяц после лечения и проведения пневмосклерозирования масталгия разной интенсивности в 1-й группе сохранялась в целом у 31% (n=8), тогда как во 2-й группе – у 89,5% (n=17).

Заключение. На фоне приема КОК у женщин возможно появление боли и напряженности в МЖ, также возможно усиление эхоплотности МЖ, утолщение железистой ткани и стенки кист. Данные отрицательные эффекты КОК необходимо нивелировать. Результаты исследования продемонстрировали эффективность антипролиферативного растительного лекарственного препарата Мастопол®, назначаемого в сочетании с адекватным, эффективным и безопасным методом – пневмосклерозированием полости кисты.

Ключевые слова: доброкачественная дисплазия молочной железы, комбинированные оральные контрацептивы, пневмосклерозирование, Мастопол

Для цитирования: Покуль Л.В., Оразов М.Р., Лебедева М.Г., Демина А.О. Возможности сочетания малоинвазивных технологий и фитотерапии в маммологии – безопасный и эффективный дуэт. Гинекология. 2024;26(3):242–248. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202861

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Расширение показаний к применению комбинированных оральных контрацептивов (КОК) сопровождается их активным использованием. Около 100 млн женщин ежедневно используют КОК для предотвращения нежеланной беременности или с целью достижения лечебных эффектов низких доз половых гормонов [1, 2]. Приблизительно 80% женщин детородного возраста планеты хотя бы раз в жизни принимали КОК [3]. Положительные эффекты КОК трудно переоценить, поскольку их действие простирается далеко за пределы планирования семьи. Производит впечатление тот факт, что смертность от всех причин среди пользователей КОК оказалась на 12% меньше по сравнению с женщинами, никогда не принимавшими кон-

трацептивы [4]. Улучшение качества жизни как в физической, так и в психоэмоциональной плоскости, принципиально иной уровень личной свободы дополняют палитру полезных характеристик оральных гормональных препаратов. Польза КОК заключается прежде всего в возможности предотвращения нежеланной беременности и сохранения тем самым здоровья женщин и их будущих детей [1, 5, 6]. Однако, как и любые лекарственные препараты, КОК имеют свои нежелательные эффекты, среди которых выделяются нагрубание молочных желез (МЖ), масталгия, формирование кист МЖ. Для нивелирования мастодинии возможен сочетанный прием КОК с эффективными препаратами, снижающими пролиферацию ткани МЖ. Одним из таких

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Покуль Лилиана Викторовна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, акушер-гинеколог. E-mail: Liliana_v_p@mail.ru

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

Лебедева Марина Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

Демина Алина Олеговна – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ КОД №1

[✉]Liliana V. Pokul – D. Sci. (Med.), Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: Liliana_v_p@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3877-4883

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

Marina G. Lebedeva – Cand. Sci. (Med.), Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0002-7236-9486

Alina O. Demina – Cand. Sci. (Med.), Clinical Oncology Dispensary №1

Combining minimally invasive technologies and phytotherapy in mammology: A safe and effective duet. A prospective study

Liliana V. Pokul^{✉1}, Mekan R. Orazov¹, Marina G. Lebedeva¹, Alina O. Demina²

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

²Clinical Oncology Dispensary №1, Krasnodar, Russia

Abstract

Background. Breast cysts are a relatively common benign condition, accounting for 26.4% of all benign mammary dysplasias (BMD). Due to scientific and technological progress, in many cases, it is possible to achieve improvement from non-surgical and complex therapy, including minimally invasive technologies such as image-guided air injections with non-surgical treatment.

Aim. To determine the optimal approach for the management of benign breast cysts and to provide a rationale for the combined use of air injections with phytotherapy.

Materials and methods. The study included women aged 25 to 45 years (mean age was 37.7±5.6 years) taking combined oral contraceptives (COCs) for at least 3 years with benign breast cysts. Patients were randomized into two groups: Group 1 (n=26) included patients with a cystic form of BMD who received a fine-needle puncture followed by air mixture injections into the cyst cavity in combination with non-surgical therapy with the herbal medicinal product Mastopol[®]; Group 2 (n=19) included patients with a cystic form of BMD who received only air injections into the cyst cavity. The dosing regimen of Mastopol[®] in patients of Group 1: 1 tablet sublingually 3 times a day 20 minutes before meals. The non-surgical therapy was initiated on the day of the air injection. The duration of treatment with Mastopol[®] was 3 months.

Results. A pain decrease was reported in 18 patients (69.2%) of Group 1; in Group 2, only 2 (10.5%) patients reported a pain decrease. Almost all patients of Group 2 (n=17; 89.5%) required repeated air injections for complete cyst reduction, while in Group 1, only 31% (n=8) of patients received repeated air injections. Comparative analysis showed a significant difference between the groups: $\varphi^*=1.7$; $p\leq 0.04$. One month after treatment and air injections, mastalgia of varying intensity in Group 1 persisted in 31% (n=8) of patients and 89.5% (n=17) of patients in Group 2.

Conclusion. While taking COCs, women may experience pain and tension in the breast, as well as an increase in the echo density of the breast and thickening of the glandular tissue and the wall of the cysts. These adverse effects of COCs must be reduced. The results of the study demonstrated the effectiveness of the antiproliferative herbal drug Mastopol[®], prescribed in combination with an adequate, effective, and safe method such as air injection into the cyst cavity.

Keywords: benign mammary dysplasia, combined oral contraceptives, air injection, Mastopol

For citation: Pokul LV, Orazov MR, Lebedeva MG, Demina AO. Combining minimally invasive technologies and phytotherapy in mammology: A safe and effective duet. A prospective study. *Gynecology*. 2024;26(3):242–248. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202861

препаратов является гомеопатический препарат на основе алкалоидов и гликозидов Мастопол[®] [7].

Кисты МЖ – достаточно частая доброкачественная патология, выявляемая в 26,4% случаев среди всех доброкачественных дисплазий МЖ (ДДМЖ) [8]. Многочисленные эпидемиологические исследования убедительно продемонстрировали практически полную идентичность факторов риска рака МЖ (РМЖ) и ДДМЖ, а также достоверное увеличение риска заболеваемости РМЖ на фоне ДДМЖ: от минимального при непролиферативных ДДМЖ до умеренно повышенных при пролиферативных ДДМЖ без атипии и значительно повышенных (в 4–5 раз и более, особенно у женщин с семейной отягощенностью) при пролиферативных ДДМЖ с атипией [5, 9, 10].

В настоящее время в значительной части случаев при кистозной ДДМЖ есть возможность получить положительный эффект от консервативной или комплексной терапии, включающей малоинвазивные технологии в виде пневмосклерозирования под контролем рентгенологических, ультразвуковых, магнитно-резонансных методов на фоне консервативного лечения [11]. Сегодня в арсенале врачей имеются такие инновационные технологии, как пневмосклеротерапия воздухом, комбинированная пневмоэтанолосклеротерапия 96% спиртом, склерозирование озоно-кислородной смесью, склерозирование склерозантом на основе 1% раствора натрия тетрадецилсульфата, лазеросклеротерапия высокоинтенсивным лазерным излучением и др. [12, 13].

При благоприятной цитологической и морфологической картине кист МЖ актуально проведение консервативной терапии препаратами патогенетической направленности, подавляющими действие негативных факторов, провоцирующих опухолевую трансформацию. К таким препаратам от-

носится лекарственный растительный препарат Мастопол[®], обладающий широким спектром антипролиферативных активностей. Он проявляет антиэстрогенный эффект, нормализует цитокиновый баланс, снижает оксидативный стресс, подавляет фиброз, воспаление [7, 14–17].

Цель исследования – определение оптимальной тактики ведения доброкачественных кистозных образований МЖ и обоснование сочетанного применения пневмосклерозирования на фоне фитотерапии.

Материалы и методы

Наблюдательное проспективное исследование проведено за период с 2022 по 2024 г. с объемом выборки 45 человек. Базовым клиническим подразделением явилось ООО «Современные диагностические технологии» (г. Краснодар). Все пациентки проинформированы (как устно, так и письменно) о выборке, процедуре, рисках и преимуществах исследования, дали письменное информированное согласие и его подписали.

Критерии включения: пациентки с верифицированной кистозной формой ДДМЖ, принимающие КОК не менее 3 лет. **Критерии исключения:** злокачественные заболевания репродуктивных органов и МЖ; участки локального скопления микрокальцинатов; папиллярные разрастания пристеночные; прием гормональных препаратов на момент исследования; участие пациентки в другом исследовании, отказ от исследования, аллергические реакции на ингредиенты препарата Мастопол[®].

В исследование вошли женщины в возрасте от 25 до 45 лет (средний возраст – 37,7±5,6 года). После отбора пациентки распределены на 2 группы наблюдения: 1-я группа (n=26) – пациентки с кистозной формой ДДМЖ, которым проводилось

пневмосклерозирование в сочетании с консервативной терапией растительным лекарственным препаратом Мастопол® по 1 таблетке под язык 3 раза в день за 20 мин до еды; 2-я группа (n=19) – пациентки с кистозной формой ДДМЖ, которым проводилось только пневмосклерозирование полости кист. Начало консервативной терапии совпадало с пневмосклерозированием кистозных образований. Продолжительность лечения препаратом Мастопол® составила 3 мес.

Все больные после получения информированного согласия обследовались согласно клинико-инструментальному алгоритму: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, ультразвуковое исследование – УЗИ (В-режим) МЖ, ультразвуковая доплерография, рентгеновская маммография (по показаниям). Методы лучевой визуализации позволяли оценить размеры кист, экзогенность, толщину стенок и железистого компонента, наличие или отсутствие локусов кровотока по периферии образований, наличие или отсутствие пристеночных включений. Вся аспирируемая жидкость подвергалась цитологическому исследованию, и согласно протоколу исследования после аспирации жидкости производилось пневмосклерозирование воздушной смесью. Методика заключалась в следующем: после определения расположения кисты в МЖ методом чрескожной тонкоигольной пункции иглой G 20-21 под контролем УЗИ на аппарате Philips EPIQ5G с датчиком диапазона частот L12-5 эвакуировали содержимое кисты. Не извлекая иглу из кистозной полости, шприцем 20 мг медленно вводили воздушную смесь. Количество воздушной смеси соответствовало 1/4 объема эвакуированной жидкости. После этого на МЖ накладывалась стерильная давящая повязка сроком на 1 сут.

При внутрикистозном введении воздушной смеси на фоне лекарственного воздействия алкалоидов и гликозидов, входящих в состав препарата Мастопол®, происходит активизация целого каскада биохимических процессов. Терапевтические дозы препарата Мастопол® существенно усиливают микроциркуляцию и улучшают трофические процессы в тканях. При этом они обладают выраженным противовоспалительным, иммуномодулирующим, анальгезирующим эффектами, способствуют резкой активизации детоксикационной системы. При использовании воздушной смеси отмечается облитерация стенок кистозной полости.

Далее еще через 1 мес после пневмосклерозирования и начала терапии препаратом Мастопол® больные являлись на повторный прием для определения дальнейшей тактики ведения. По результатам контрольного УЗИ принималось решение о проведении повторной пневматизации полости кисты.

Оценка динамики масталгии предусматривала применение Визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ). ВАШ представляет собой прямой отрезок длиной 10 см. Его начало соответствует отсутствию болевого ощущения – «боли нет», а конечная точка отражает мучительную нестерпимую боль – «невыносимая боль». Пациентке предлагается сделать на ней отметку, соответствующую интенсивности испытываемых ею в данный момент болей. Расстояние между началом отрезка («боли нет») и сделанной отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до целого. Каждый сантиметр на линии соответствует 1 баллу. При отметке до 2 см боль классифицируется как слабая, от 2 до 4 см – умеренная, от 4 до 6 см – сильная, от 6 до 8 см – сильнейшая и до 10 см – нестерпимая. Как правило, для проведения методики используется обратная (неградуированная) сторона 10-сантиметровой бумажной, картонной или пластмассовой линейки. К преимуществам данной шкалы относятся ее простота и удобство [18].

Математическую обработку проводили с использованием математического пакета Statistica 6.0 и медико-биологи-

ческой программы BioStat Professional при помощи методов непараметрической статистики (U-критерий Манна–Уитни–Вилкоксона), непараметрической статистики (φ*-критерий углового преобразования Фишера).

Результаты

Характер масталгии в группах имел свои отличительные особенности. Перед началом лечения больные протестированы по шкале ВАШ. В целом все женщины отметили тот или иной уровень интенсивности боли в МЖ; выраженность боли находилась в границах «умеренная» и «сильная». Через месяц после начала лечения препаратом Мастопол® и проведения пневмосклерозирования масталгия разной интенсивности в 1-й группе сохранялась в целом у 31% (n=8), тогда как во 2-й группе – у 89,5% (n=17). Дифференцированно выраженность боли в 1-й группе выглядела следующим образом: сильная боль не беспокоила ни одну женщину, умеренная боль диагностировалась у 3 (12%) человек при исходных показателях умеренной боли у 17 (65,4%) женщин, и слабая боль зафиксирована у 5 (19,2%) респондентов. Отличительной особенностью стало отсутствие пациентов без боли во 2-й группе! Болевой синдром умеренной силы сохранялся у 8 (42%) человек при исходных показателях 10 (53%) человек. Положительной динамики по шкале сильной и слабой боли не обнаружено: 37 (n=7) и 10% (n=2) соответственно. Таким образом, стало понятно, что самостоятельное проведение пневмосклерозирования кист МЖ не влияет на боль и ее интенсивность, а прием КОК продолжает провоцировать клинический симптом – мастодинию. При этом больные 1-й группы, у которых на фоне приема КОК пневмосклерозирование сочеталось с использованием лекарственного препарата Мастопол®, отметили либо полное исчезновение, либо значимое снижение масталгии.

Ультразвуковые параметры ткани МЖ и кистозных образований в МЖ имели также различия между группами после лечения. В частности, до начала лечения в целом у всех пациенток наблюдалось повышение эхоплотности МЖ в сочетании с нерезко выраженной гиперплазией железистой ткани. Спустя месяц после начала терапии препаратом Мастопол® и пневмосклерозирования кист воздушной смесью у больных 1-й группы стала отчетливо прослеживаться тенденция к еще более выраженному уменьшению толщины железистой ткани и эхоплотности, а также уменьшению диаметра кист вплоть до их полного исчезновения; утончение стенок кист. В частности, сравнительный анализ медианных показателей эхографических данных между группами ($p \leq 0,001$); табл. 1; рис. 1, 2. У женщин 2-й группы, которым проводились только аспирация и пневмосклерозирование без сопровождающей терапии, динамики в изменении структуры железистой ткани, толщины стенок кист, диаметра кист не наблюдалось. Уменьшились в диаметре только те макрокисты, из которых аспирирован экссудат с последующей пневматизацией. При этом утончения стенок кист на обнаружено. Практически всем больным 2-й группы – 89,5% (n=17) – потребовалась повторная пневматизация для полной редукции кист, тогда как в 1-й группе больных повторная пункция с пневмосклерозированием проведена только 31% (n=8) пациенток. Сравнительный анализ демонстрировал достоверное различие между группами: $\phi^* = 1,7$; $p \leq 0,04$.

Рецидивов кистозных ДДМЖ в исследовании не отмечено.

Данные изменения позволили сделать вывод о положительном эффекте препарата Мастопол® на ткань МЖ в целом.

Таблица 1. Ультразвуковые параметры ткани МЖ**Table 1. Ultrasound parameters of the breast tissue**

Группа	Эхоплотность, у. е.		Толщина железистой ткани, мм		Толщина стенки кисты	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	39 (36,0–41,0)	25,5 (24,2–26,8)*	13,7 (12,7–14,9)	10,8 (9,7–11,4)**	1,75 (1,3–2,0)	1,3 (1,0–1,5)***
2	39 (37,0–40,0)	39,0 (36,5–40,5)*	13,9 (12,9–14,2)	13,7 (12,7–15,9)**	1,9 (1,7–2,1)	1,9 (1,5–2,1)***

Достоверность различий U-критерий Манна–Уитни–Вилкоксона.
*Сравнение эхоплотности до и после лечения в группах 1 и 2, $p \leq 0,01$; **сравнение толщины железистой ткани до и после лечения в группах 1 и 2, $p \leq 0,01$; ***сравнение толщины стенки кисты до и после лечения в группах 1 и 2, $p \leq 0,01$.

Обсуждение

ДДМЖ – наиболее распространенный доброкачественный тип заболевания МЖ. Определенные дисгормональные факторы лежат в основе сложного и до конца не изученного патогенеза этого заболевания. В целом доброкачественные образования не связаны с повышенным риском развития злокачественных новообразований, тем не менее пролиферативные заболевания МЖ в той или иной степени повышают риск РМЖ. Проллиферативные заболевания без атипии – гиперплазия, склерозирующий аденоз, радиальный рубец, внутрипротоковая папиллома – характеризуются избыточным ростом и повышают риск РМЖ в 1,5–2 раза [10, 19, 20].

Простые и сложные кисты являются наиболее распространенными доброкачественными кистозными поражениями МЖ. Они, как правило, множественные, двусторонние, могут увеличиваться и уменьшаться в размерах [21]. Однако при доброкачественной природе в 3% случаев в полости кисты могут развиваться пристеночные разрастания в виде солидного компонента неправильной формы, что подчеркивает необходимость ранней диагностики, определяющей выбор и объем лечебных мероприятий [21].

Основным симптомом ДДМЖ является боль, а важные диагностические критерии – изменение качественных и количественных характеристик по данным эхографии: размеров образований, толщины железистого компонента, наличия или отсутствия расширенных протоков.

ДДМЖ не является противопоказанием к использованию КОК. Каждый человек имеет право на доступ к помощи по охране репродуктивного здоровья, выбор метода контрацепции и возможность пользоваться достижениями научного прогресса в этой области. Соблюдение прав человека в области репродуктивного выбора предполагает комплексный характер работы с пациентами, который должен учитывать состояние их сексуального и репродуктивного здоровья и все соответствующие критерии, позволяющие остановиться на том или ином методе контрацепции [22]. Согласно медицинским критериям приемлемости методов контрацепции КОК являются одной из самых эффективных противозачаточных технологий с индексом Перля 0,3%, уступая только методам долговременной гормональной контрацепции, внутриматочной контрацепции и стерилизации [22, 23]. Помимо надежного предохранения от нежеланной беременности КОК обеспечивают ряд лечебных и профилактических эффектов, включая такие, как редукция риска рака эндометрия, яичников, колоректального рака. Однако у части женщин проявляются побочные нежелательные эффекты в виде нагрубания и напряжения МЖ. Назначение КОК у пациентов, входящих в исследование, диктовалось необходимостью проведения их адекватной контрацепции, поэтому важным являлось отследить, насколько может быть отрицательным влияние КОК на

Рис. 1. Эхография МЖ до пневматизации.**Fig. 1. Echography of the breast before pneumatization.****Рис. 2. Эхография МЖ после пневматизации.****Fig. 2. Echography of the breast after pneumatization.**

МЖ, какие риски лежат за плоскостью приема КОК. Ответ на этот вопрос однозначный: ведущим побочным эффектом КОК является боль в МЖ. У каждой из пациенток основными жалобами стали мастодиния и наличие кист МЖ. Поскольку женщины с успехом принимали КОК, задачей нашей работы являлось нивелирование данного побочного эффекта.

Оценка масталгии обнаружила присутствие боли до начала лечения у всех женщин, принимающих КОК. После верификации кистозного образования в МЖ всем больным как в 1-й, так и во 2-й группе проведена тонкоигольная пункция с последующим пневмосклерозированием полости кисты воздушной смесью.

При этом респонденты 1-й группы параллельно получали консервативную терапию лекарственным растительным препаратом Мастопол®. На контроле через месяц после пневмосклерозирования у больных в группах диагностирована динамика болевого синдрома и эхографических показателей. Важным фактом явилось снижение болевого синдрома у 18 больных 1-й группы, что составило 69,2%, тогда как во 2-й группе снижение болевого синдрома отмечено только у 2 больных – 10,5%. Характер распределения мастодинии также имел свои отличительные особенности: в 1-й группе диагностировался только болевой синдром умеренной и слабой силы суммарно у 8 (31%) человек, тогда как во 2-й груп-

пе масталгия выраженной, сильной и умеренной силы беспокоила 89,5% (n=17). По нашему мнению, такое значимое нивелирование мастодии в 1-й группе связано не только с редукцией кист после пневмосклерозирования, но с важным аспектом – консервативной терапией алкалоидами и гликозидами, входящими в состав препарата Мастопол®. На современном этапе развития клинической медицины многие оперативные пособия на МЖ носят малоинвазивный характер, в частности пункции под ультразвуковым контролем. При пункционных методах лечения используются разнообразные виды склерозантов. Эффективность методов придало внедрение в медицинскую практику методов визуального контроля точности выполнения данной методики. Это стало возможным с внедрением ультразвуковых методов навигации, которые дают возможность с высокой точностью произвести пункцию кист, аспирацию, точное введение склерозирующего вещества как по топографии, так и по объему [24]. Анализ имеющихся публикаций, посвященных результатам антипролиферативного влияния лекарственного препарата Мастопол® на ткань МЖ у больных с ДДМЖ, рекомендации ведущих экспертов в области маммологии, предлагающих прием препарата Мастопол® в качестве терапии ДДМЖ, определили выбор данного препарата и в нашей работе [8, 15–17, 25]. Мастопол® – лекарственный гомеопатический препарат на основе входящих в его состав алкалоидов и гликозидов из растений болиголова пятнистого (*Conium maculatum*), гидрастиса канадского (*Hydrastis canadensis*), туи западной (*Thuja occidentalis*) и общеукрепляющего, увеличивающего эластичность и проницаемость сосудов регулятора метаболизма фтористого кальция (*Calcium fluoratum*). Одной из важных особенностей алкалоидов, через которые реализуются противоопухолевые и антипролиферативные эффекты, является кариокластический эффект, а также возможность индукции апоптоза через генерацию активных форм кислорода. При этом результаты предыдущих когортных исследований продемонстрировали эффект алкалоидов препарата Мастопол® и в реализации снижения гормонзависимой пролиферации через снижение уровня 16 α -гидроксиметаболит эстрогенов [14]. Туя западная, относящаяся к группе растительных гликозидов, обладающая выраженным противоотечным, противовоспалительным действиями, также в недавних исследованиях обнаружила эффект фитопрофилактики РМЖ через снижение уровня окислительного стресса, в том числе через повышение концентрации каталазы, супероксиддисмутазы с редукцией малонового диальдегида [15, 26]. Фтористый кальций – природное соединение кальция, обладающее мощным капиллярстабилизирующим свойством, способствующим улучшению локальной микроциркуляции в МЖ [27].

Эхография – высокоинформативный современный метод исследования МЖ, который позволяет не только выявлять изменения структуры МЖ, но и дифференцировать различные варианты мастопатии [28]. В проведенном исследовании ультразвуковое сканирование играло главную диагностическую роль как в постановке диагноза, так и в выборе тактики ведения пациентов. Так, уменьшение диаметра кист вплоть до полного исчезновения, утоньшение стенок кист, уменьшение эхоплотности и железистого компонента достоверно отличались между группами. В частности, эхоплотность и железистый компонент достоверно уменьшились у больных 1-й группы по сравнению с показателями больных 2-й группы (при U=5,6; p \leq 0,001 и при U=5,3; p \leq 0,001 соответственно). Толщина стенки образований имела также тенденцию к утоньшению у респондентов 1-й группы, что значимо отличалось от данных 2-й группы через месяц после пневмосклерозирования и консервативной терапии препаратом Мастопол® (U=3,9; p \leq 0,002).

Сонографически простые кисты представляют собой ограниченные безэхогенные образования с акустическим усилением и отсутствием васкуляризации. Простые кисты являются доброкачественными и не требуют дальнейшего обследования, если только не требуется аспирация. Осложненные кисты связаны менее чем с 2% случаев злокачественного новообразования. Кластеризованные микрокисты представляют собой множественные сгруппированные кисты, и в некоторых случаях может потребоваться аспирация, чтобы отличить их от солидных образований [29]. С точки зрения эхографии нормальной МЖ можно назвать ту, в которой сохранена гармония между фиброзной и железистой тканью. С количественной точки зрения в нормальной МЖ толщина слоя железистой ткани не должна превышать 14 мм, а показатели эхоплотности должны соответствовать 26–28 у.е. [28, 30]. Данные литературных источников согласовывались с полученными нами результатами исследования.

Заключение

На фоне приема КОК возможно появление боли и напряженности в МЖ, также возможно усиление эхоплотности МЖ, уплотнение железистой ткани. Данные побочные эффекты КОК возможно нивелировать приемом антипролиферативного растительного лекарственного препарата Мастопол® в сочетании с адекватной, эффективной и безопасной малоинвазивной технологией – пневмосклерозированием полости кисты.

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

- Кузнецова И.В., Евсюкова Л.В., Коновалов В.А. Комбинированная оральная контрацепция. Есть ли ресурс для расширения использования? *Медицинский совет*. 2018;(12):146-51 [Kuznetsova IV, Evsyukova LV, Kononov VA. Combined oral contraception: is there a resource for increased use? *Medical Council*. 2018;(12):146-51 (in Russian)].
- Alkema L, Kantorova V, Menozzi C, Biddlecom A. National, regional and global rates and trends in contraceptive prevalence and unmet need for

- family planning between 1990 and 2015: a systematic and comprehensive analysis. *Lancet*. 2013;381(9878):1642-52.
3. Daniels K, Daugherty J, Jones J. Current contraceptive status among women aged 15–44: United States, 2011–2013. *NCHS Data Brief*. 2014;173:1-8.
 4. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*. 2010;340:927.
 5. Коломиец К.В., Афашагова З.Р., Эрендженева Д.Э., и др. Мультидисциплинарный подход к лечению нерезектабельного метастатического поражения печени при люминальном раке молочной железы. *Вестник РГМУ*. 2024;2:43-9 [Kolomiets KV, Afashagova ZR, Erendzenova DE, et al. Multidisciplinary approach to treatment of unresectable liver metastases seeded by luminal breast carcinoma. *Vestnik RGMU*. 2024;2:43-9 (in Russian)].
 6. De La Rocherbrochard E, Joshi H. Children born after unplanned pregnancies and cognitive development at 3 years: social differentials in the United Kingdom Millenium Cohort. *Am J Epidemiol*. 2013;178(6):910-20.
 7. Радзинский В.Е., Носенко Е.Н., Оразов М.Р., и др. Эффективность и безопасность негормонального лечения доброкачественной дисплазии молочной железы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(2):50-61 [Radzinskii VE, Nosenko EN, Orzov MR, et al. Effektivnost' i bezopasnost' negormonal'nogo lecheniia dobrokachestvennoi displazii molochnoi zhelezy. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*. 2020;19(2):50-61 (in Russian)].
 8. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Мастопатии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Kaprin AD, Rozhkova NI. Mastopatii. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
 9. Муйжнек Е.Л., Киселев В.И., Якобс О.Э., и др. Фибросклероз и склерозирующий аденоз с микрокальцинатами в молочной железе. Молекулярный патогенез, своевременная диагностика и лечение. *Исследования и практика в медицине*. 2019;6(2):75-85 [Muyzhnek EL, Kiselev VI, Jakobs OE, et al. Fibrosclerosis and sclerosing adenosis with microcalcifications in the breast. Molecular pathogenesis, timely diagnosis and treatment. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019;6(2):75-85 (in Russian)].
 10. Delaloge S, Khan SA, Wesseling J, Whelan T. Ductal carcinoma in situ of the breast: finding the balance between overtreatment and undertreatment. *Lancet*. 2024;403(10445):2734-46. DOI:10.1016/S0140-6736(24)00425-2
 11. Адырхаев А.А., Гусейнов А.З., Истомин Д.А., Хапилина О.Б. Малоинвазивные технологии в лечении кист молочных желез. *Вестник новых медицинских технологий*. 2006;13(1):88 [Adyrkhaev AA, Guseynov AZ, Istomin DA, Khapilina OB. Maloinvazivnyie tekhnologii v lechenii kist molochnykh zhelez. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii*. 2006;13(1):88 (in Russian)].
 12. Шабаев Р.М. Малоинвазивные технологии хирургического лечения фиброно-кистозной мастопатии с преобладанием кистозного компонента: дис. ... канд. мед. наук. М., 2020 [Shabaev RM. Maloinvazivnyie tekhnologii khirurgicheskogo lecheniia fibrozno-kistoznoi mastopatii s preobladaniem kistoznogo komponenta: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2020 (in Russian)].
 13. Chen Y, Gnyawali SC, Wu F, et al. Magnetic resonance imaging guidance for laser photothermal therapy. *J Biomed Optics*. 2008;13(4):33-44.
 14. Покуль Л.В. Природные и растительные биологические компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункций молочных желез у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(2):16-22 [Pokul LV. Natural and vegetative biologically active components: possibilities and perspectives for correcting dysfunction of the mammary glands in patients of reproductive age after total oophorectomy. *Voprosy Akusherstva, Ginekologii i Perinatologii*. 2014;13(2):16-22 (in Russian)].
 15. Покуль Л.В., Чугунова Н.А. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции. *Доктор.РУ*. 2016;3(120):17-24 [Pokul LV, Chugunova NA. Oksidativnyi stress v geneze dobrokachestvennykh displazii molochnykh zhelez i vozmozhnosti ego korrektsii. *Doctor.RU*. 2016;3(120):17-24 (in Russian)].
 16. Прилепская В.Н., Ледина А.В. Применение гомеопатических препаратов для лечения масталгии и мастопатии. *Лечащий врач*. 2012;11:31-4 [Prilepskaiia VN, Ledina AV. Use of homeopathic medications for mastalgia and mastopathy treatment. *Lechaschii Vrach*. 2012;11:31-4 (in Russian)].
 17. Сотникова Л.С., Голубятникова Е.В. К вопросу эффективности терапии доброкачественной патологии молочных желез. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;31:12-8 [Sotnikova LS, Golubiatnikova EV. To the Question of the Effectiveness of Therapy Benign Breast Pathology. *Effektivnaia Farmakoterapiia*. 2016;31:12-8 (in Russian)].
 18. Gélinas C, Puntillo KA, Levin P, et al. The Behavior Pain Assessment Tool for critically ill adults: A validation study in 28 countries. *Pain*. 2017;158:811-21.
 19. Хайленко В.А., Комова Д.В. Онкомаммология. М.: МЕДпресс-информ, 2015 [Khailenko VA, Komova DV. Onkomammologia. Moscow: MEDpress-inform, 2015 (in Russian)].
 20. Шабаев Р.М., Колядина И.В., Благовестнов Д.А., Староконь П.М. Оценка клинической и рентгенологической эффективности нового консервативного метода лечения фиброно-кистозной болезни. *Онкохоли женской репродуктивной системы*. 2023;19(4):36-42 [Shabaev RM, Kolyadina IV, Blagovestnov DA, Starokon PM. Clinical and radiological efficacy of a new conservative treatment for fibrocystic disease. *Tumors of Female Reproductive System*. 2023;19(4):36-42 (in Russian)].
 21. Маммология: национальное руководство. Краткое изд. Под ред. А.Д. Каприн, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Mammologia: natsionalnoie rukovodstvo. Kratкое izd. Pod red. AD Kaprina, NI Rozhkovi. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
 22. Кузнецова И.В. Персональный подбор гормональной контрацепции. *Гинекология*. 2017;19(4):36-43 [Kuznetsova IV. Personal selection of hormonal contraception. *Gynecology*. 2017;19(4):36-43 (in Russian)].
 23. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th edition. Geneva: WHO, 2009. Available at: <http://www.who.int/reproductive>. Accessed: 12.12.2023.
 24. Староконь П.М., Шабаев Р.М. Хирургическое лечение фиброно-кистозной мастопатии: современные тенденции. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2019;4:157-69 [Starokon PM, Shabaev RM. Khirurgicheskoe lechenie fibrozno-kistoznoi mastopatii: sovremennye tendentsii. *Vestnik Meditsinskogo Instituta "REAVIZ"*. 2019;4:157-69 (in Russian)].
 25. Радзинский В.Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. М.: Эксмо, 2008 [Radzinskii VE. Lekarstvennye rasteniia v akusherstve i ginekologii. Moscow: Eksmo, 2008 (in Russian)].
 26. Ojeswi BK, Khoobchandani M, Hazra DK, Srivastava MM, et al. Protective effect of Thuja occidentalis against DMBA-induced breast cancer with reference to oxidative stress. *Phytochem Lett*. 2016;17:219-25.
 27. Матвеева Э.В. Асимметрия, кровоток и флюорид кальция – взгляд диагноста на репродуктивную сферу. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;5(43):14-21 [Matveeva EV. Symmetry, Blood Flow and Calcium Fluoride – a Reproductive Sphere Viewed by a Diagnostician. *Effektivnaia Farmakoterapiia*. 2016;5(43):14-21 (in Russian)].
 28. Трофимова Т.Н., Солнцева И.А. Возможности эхографии в диагностике диффузной фиброно-кистозной мастопатии. *SonoAce International*. 2000;6:79-84 [Trofimova TN, Solntseva IA. Vozmozhnosti ekhografii v diagnostike diffuznoi fibrozno-kistoznoi mastopatii. *SonoAce International*. 2000;6:79-84 (in Russian)].
 29. Dang B, Clewis M, Miles B, Nguyen Q. The effect of polycystic ovarian syndrome on fibrocystic breast changes in postmenopausal women. *Bayl Univ Med Cent*. 2024;37(3):432-6.
 30. Шах Б.А., Фундаро Дж.М., Мандава С. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы. Пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013 [Shakh BA, Fundaro DzhM, Mandava S. Luchevaia diagnostika zabolevanii molochnoi zhelezy. Per. s angl. Moscow: BINOM. Laboratoriia znaniy, 2013 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received:

03.06.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

19.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Полиморфный вариант rs440837 A>G в гене *ZBTB10* ассоциирован с формированием рака молочной железы умеренной степени дифференцировки

К.Н. Пасенов, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносков[✉]

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

Аннотация

Цель. Изучить ассоциации однонуклеотидных полиморфных вариантов (single nucleotide polymorphisms – SNP) генов-кандидатов, связанных согласно материалам полногеномных исследований (genome-wide association studies – GWAS) с содержанием белка, связывающего половые гормоны (sex hormone binding protein – SHBG) с формированием рака молочной железы (РМЖ) умеренной (G_2) и низкой (G_3) степени дифференцировки.

Материалы и методы. Выборки для исследования включали 271 большую РМЖ, из которых 157 имели опухоль степени дифференцировки ткани G_2 и 114 – G_3 , и 1140 женщин группы контроля. В исследуемых группах проведено генетическое тестирование 4 GWAS-значимых для SHBG SNP – g.80549739A>G *ZBTB10* (rs440837), g.63379150T>G *JMJD1C* (rs7910927), g.7618597G>T *SHBG* (rs12150660), g.21178615T>C *SLCO1B1* (rs4149056).

Результаты. Полиморфные варианты генов, связанные с SHBG, ассоциированы с РМЖ G_2 -степени дифференцировки, но не обуславливают риск возникновения опухоли высокой степени злокачественности (степень дифференцировки G_3). Однонуклеотидная замена rs440837 A>G в гене *ZBTB10* ассоциирована с РМЖ степени дифференцировки G_2 , в соответствии с аддитивной (GG vs AG vs AA, отношение шансов 0,70, 95% доверительный интервал 0,50–0,99; $p=0,041$; $p_{perm}=0,042$) и доминантной (GG+AG vs AA, отношение шансов 0,58, 95% доверительный интервал 0,39–0,87; $p=0,008$; $p_{perm}=0,009$) генетическими моделями, при этом минорный аллельный вариант G rs440837 являлся протективным фактором развития опухоли G_2 -степени дифференцировки. Полиморфный вариант rs440837 A>G в гене *ZBTB10* – важнейший эпигенетический модификатор в печени (связан с энхансерами и промоторами), он влияет на альтернативное полиададенилирование мРНК гена *ZBTB10* в щитовидной железе.

Заключение. Аллель G rs440837 (A>G) в гене *ZBTB10*, связанный по данным GWAS с высоким уровнем SHBG, снижает риск формирования РМЖ G_2 -степени дифференцировки.

Ключевые слова: рак молочной железы, SHBG, rs440837, *ZBTB10*, степень дифференцировки опухоли, ассоциации полиморфных вариантов генов

Для цитирования: Пасенов К.Н., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Полиморфный вариант rs440837 A>G в гене *ZBTB10* ассоциирован с формированием рака молочной железы умеренной степени дифференцировки. Гинекология. 2024;26(3):249–253. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202828

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одной из важнейших медико-социальных проблем: согласно данным Global Cancer Observatory, в 2020 г. заболеваемость РМЖ в мире составила 47,8 на 100 тыс. населения, а смертность от данного заболевания – 13,6 на 100 тыс. населения [1]. РМЖ является наиболее частым онкологическим заболеванием (24,5%) и самой распространенной причиной смерти от рака (15,5%) у женщин [2, 3]. В России в 2021 г. в структуре причин смертности женского населения от злокачественных новообразований РМЖ занимает 1-ю позицию, и его доля составляет 15,8% [4]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (данные Global Cancer Observatory) в Российской Федерации среди женщин в ближайшие 20 лет (2020–2040 гг.) число заболевших РМЖ увеличится в 1,37 раза (с 75,1 до 102,8 тыс.), а число умерших от РМЖ возрастет в 1,49 раза (с 23,1 до 34,5 тыс.) [1].

Накопленные к настоящему времени многочисленные данные о патофизиологии РМЖ позволяют говорить, с одной стороны, о значимой наследственной детерминиро-

ванности данного заболевания (роль наследственных факторов в формировании этой онкопатологии достигает не менее 30%, при этом информация о более 2/5 наследственных факторов, приводящих к возникновению заболевания, неизвестна [5–9]), с другой стороны, РМЖ является одним из наглядных «примеров» гормонально зависимого заболевания, развитие которого в значительной степени опосредуется половыми гормонами (эстрогенами, андрогенами и др.) [10–12]. Существенное значение в регуляции уровня активных (несвязанных форм) половых гормонов имеет белок, связывающий половые гормоны (sex hormone binding protein – SHBG): высокие концентрации SHBG детерминируют низкий уровень свободных половых гормонов [13, 14] и, соответственно, определяют менее выраженные их патогенетические эффекты при развитии РМЖ [15]. Материалы о связи генов-кандидатов *SHBG* с риском развития РМЖ, доступные в литературе, нередко неоднозначны и противоречивы [15–18]. Априорно важная роль *SHBG* при формировании РМЖ диктует необходимость продолжения исследований по изучению связи генетических детер-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Чурносков Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медико-биологических дисциплин Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Пасенов Константин Николаевич – аспирант каф. медико-биологических дисциплин Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: 944472@bsu.edu.ru

Пономаренко Ирина Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. медико-биологических дисциплин Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: pomomarenko_i@bsu.edu.ru

[✉]Mikhail I. Churnosov – D. Sci. (Med.), Prof., Belgorod State National Research University. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-1254-6134

Konstantin N. Pasenov – Graduate Student, Belgorod State National Research University. E-mail: 944472@bsu.edu.ru; ORCID: 0009-0002-0689-4917

Irina V. Ponomarenko – D. Sci. (Med.), Belgorod State National Research University. E-mail: pomomarenko_i@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-5652-0166

A polymorphic variant of rs440837 A>G in the *ZBTB10* gene is associated with the occurrence of moderately differentiated breast cancer

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

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Abstract

Aim. To study the associations of single nucleotide polymorphisms (SNP) of candidate genes associated according to genome-wide association studies (GWAS) with the content of sex hormone binding protein (SHBG) with the occurrence of moderately (G_2) and low (G_3) differentiated breast cancer.

Materials and methods. The study samples included 271 patients with breast cancer, of which 157 had a G_2 tumor differentiation and 114 – G_3 , and 1140 women of the control group. In the study groups, genetic testing of 4 GWAS-significant for SHBG SNPs was performed: g.80549739A>G *ZBTB10* (rs440837), g.63379150T>G *JMJD1C* (rs7910927), g.7618597G>T *SHBG* (rs12150660), g.21178615T>C *SLCO1B1* (rs4149056).

Results. Polymorphic gene variants associated with SHBG are associated with G_2 differentiation in BC but not with the risk of high-grade tumor (low-grade differentiation). The single nucleotide substitution of rs440837 A>G in the *ZBTB10* gene is associated with G_2 differentiated BC according to additive (GG vs AG vs AA; odds ratio 0.70; 95% confidence interval 0.50–0.99; $p=0.041$; $p_{perm}=0.042$) and dominant (GG+AG vs AA; odds ratio 0.58; 95% confidence interval 0.39–0.87; $p=0.008$; $p_{perm}=0.009$) genetic models and the minor allelic variant of G rs440837 was a protective factor in the occurrence of a moderately differentiated tumor. The polymorphic variant of rs440837 A>G in the *ZBTB10* gene is the most important epigenetic modifier in the liver (associated with enhancers and promoters); it affects the alternative polyadenylation of the *ZBTB10* gene mRNA in the thyroid gland.

Conclusion. According to GWAS, the G rs440837 (A>G) allele in the *ZBTB10* gene, which is associated with high SHBG, reduces the risk of moderately differentiated BC.

Keywords: breast cancer, SHBG, rs440837, *ZBTB10*, degree of tumor differentiation, associations of polymorphic gene variants

For citation: Pasenov KN, Ponomarenko IV, Churnosov MI. A polymorphic variant of rs440837 A>G in the *ZBTB10* gene is associated with the occurrence of moderately differentiated breast cancer. *Gynecology*. 2024;26(3):249–253. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202828

минант *SHBG* в возникновении данной онкопатологии и ее различных клинико-морфологических форм.

Цель исследования – изучить ассоциации однонуклеотидных полиморфных вариантов (single nucleotide polymorphisms – SNP) генов-кандидатов, связанных согласно материалам полногеномных исследований (genome-wide association studies – GWAS) с содержанием SHBG с формированием РМЖ умеренной (G_2) и низкой (G_3) степени дифференцировки.

Материалы и методы

Выборки для исследования включали 271 больную РМЖ (пациентки с впервые выявленной протоковой/дольковой карциномой молочной железы [19]), из которых 157 имели опухоль степени дифференцировки ткани G_2 и 114 – G_3 , и 1140 женщин группы контроля. Степень дифференцировки опухоли устанавливалась согласно клиническим рекомендациям [20] по результатам гистологического исследования образцов опухолевой ткани, полученных интраоперационно. Морфологическое исследование проводили профильные специалисты-патологоанатомы отделения онкоморфологии ОГБУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро». Выборки для исследования сформированы в период 2010–2016 гг. в ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер» (выборка больных РМЖ) и ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» (группа контроля). Контрольную группу формировали при профессиональных осмотрах женщин и включали индивидуумов без клинических/анамнестических признаков онкозаболеваний. Включенные в исследование женщины были русскими и проживали (родились) в Центральном Черноземье России [9]. Дизайн работы согласован с этическим комитетом ФГАОУ ВО НИУ БелГУ, все участницы подписали согласие на включение в исследование.

В исследуемых группах проведено генетическое тестирование 4 однонуклеотидных замен (ОНЗ), связанных по данным GWAS с уровнем SHBG [21–24] – g.80549739A>G *ZBTB10* (rs440837), g.63379150T>G *JMJD1C* (rs7910927), g.7618597G>T *SHBG* (rs12150660), g.21178615T>C *SLCO1B1* (rs4149056; по-

зиции полиморфных вариантов представлены согласно GRCh38). Генетические исследования выполняли на наборах реагентов, специально разработанных компанией «ТестГен» (г. Ульяновск), по методике, приведенной ранее [25].

Ассоциации SNP с РМЖ разных степеней дифференцировки (G_2 и G_3) оценивали на основе показателей отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ) [26], вычисления которых проводили с помощью JAVA-интегрированного программного обеспечения gPLINK. Рассчитаны параметры для 4 генетических моделей (аллельной, доминантной, рецессивной, аддитивной [27]) при учете конфаундера – возраст женщины, и коррекции на возможные ложноположительные результаты (выполнены пермутационные перестановки [28]). Показатель p_{perm} менее 0,05 принят как статистически значимый [29]. Для ОНЗ, ассоциированной с РМЖ G_2 -степени дифференцировки (rs440837 A>G в гене *ZBTB10*), проведено изучение функционального значения с помощью баз данных по биоинформатике HaploReg (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) и 3aQTL-atlas (<https://wlab.oit.uci.edu/3aQTLatlas/>).

Результаты и обсуждение

Распределение генотипов по всем рассмотренным ОНЗ (rs440837 A>G в гене *ZBTB10*, rs7910927 T>G в гене *JMJD1C*, rs12150660 G>T в гене *SHBG*, rs4149056 T>C в гене *SLCO1B1*) было в полном соответствии с законом Харди–Вайнберга ($p>0,05$); табл. 1.

При анализе ассоциаций получены достоверные данные для больных РМЖ G_2 -степени дифференцировки опухоли (табл. 2). Полиморфный вариант rs440837 A>G в гене *ZBTB10* ассоциирован с РМЖ G_2 -степени дифференцировки в соответствии с аддитивной (GG vs AG vs AA, ОШ 0,70, 95% ДИ 0,50–0,99; $p=0,041$; $p_{perm}=0,042$) и доминантной (GG+AG vs AA, ОШ 0,58, 95% ДИ 0,39–0,87; $p=0,008$; $p_{perm}=0,009$) генетическими моделями. Следует отметить, что минорный аллельный вариант G этого SNP являлся протективным фактором развития опухоли G_2 -степени дифференцировки (ОШ 0,58–0,70). Нами не обнаружены статистически достоверные ассоциации

Таблица 1. Распространенность аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов-кандидатов SHBG у больных РМЖ G₂ и G₃-степени дифференцировки и в контроле

Table 1. Prevalence of alleles and genotypes of polymorphic variants of SHBG candidate genes in patients with G₂ and G₃ breast cancer and controls

SNP	Аллели/Генотипы	Пациентки с РМЖ, абс. (%)		Группа контроля (n=1140), абс. (%)
		G ₂ (n=157)	G ₃ (n=114)	
g.80549739A>G ZBTB10 (rs440837)	AA	103 (66,9)	62 (56,4)	600 (56,7)
	AG	42 (27,3)	40 (36,3)	401 (37,9)
	GG	9 (5,8)	8 (7,3)	57 (5,4)
	Минорный аллель G, %	19,5	25,4	24,3
g.63379150T>G JMJD1C (rs7910927)	GG	41 (26,3)	33 (29,7)	273 (25,0)
	GT	80 (51,3)	59 (53,2)	554 (50,7)
	TT	35 (22,4)	19 (17,1)	265 (24,3)
	Минорный аллель T, %	48,1	43,7	49,6
g.7618597G>T SHBG (rs12150660)	GG	88 (56,4)	61 (54,9)	626 (57,0)
	GT	57 (36,5)	45 (40,6)	391 (35,6)
	TT	11 (7,1)	5 (4,5)	81 (7,4)
	Минорный аллель T, %	25,3	24,8	25,2
g.21178615T>C SLCO1B1 (rs4149056)	TT	91 (58,3)	71 (63,9)	623 (60,4)
	TC	59 (37,8)	36 (32,5)	355 (34,4)
	CC	6 (3,9)	4 (3,6)	54 (5,2)
	Минорный аллель C, %	22,8	19,8	22,4

между 4 изучаемыми ОНЗ генов-кандидатов SHBG с формированием РМЖ высокой степени злокачественности (степень дифференцировки G₃; p_{перм}>0,05); см. табл. 2.

Материалы двух независимых полногеномных исследований свидетельствуют об ассоциации полиморфного варианта rs440837 A>G в гене ZBTB10 с содержанием SHBG в организме: согласно GWAS-данным A. Coviello и соавт. аллель A этого SNP коррелирует с низкой концентрацией SHBG у женщин ($\beta=-0,042$ при $p=7\times 10^{-8}$) [21], а в соответствии с GWAS-данным исследования S. Harrison и соавт. аллель G данного локуса маркирует повышенное содержание SHBG у женщин в постменопаузальный период ($\beta=1,43$ при $p=1\times 10^{-12}$) [22]. Итак, аллельный вариант G rs440837 (A>G) ZBTB10, связанный с более высоким уровнем SHBG в организме (GWAS-данные), является генетическим маркером низкого риска возникновения злокачественной опухоли молочной железы G₂-степени дифференцировки (ОШ 0,58–0,70, данные настоящего исследования). Эти результаты полностью согласуются с имеющимися в настоящее время представлениями о роли SHBG в патофизиологии РМЖ в литературных источниках. Основное место продукции SHBG в организме – печень [30], и биологическое значение этого белка заключается в связывании/транспортировке половых гормонов (тестостерона, эстрогена и др.) [15, 30]. Таким образом, вследствие указанной функциональной значимости SHBG он имеет первостепенное значение в регуляции концентрации свободных форм половых гормонов в организме [13, 14], которые и проявляют свои значимые для патофизиологии РМЖ биологические эффекты, а именно: увеличивают образование эпидермального фактора роста, усиливают клеточную пролиферацию и вероятность возникновения онкогенных мутаций, повышают содержание повреждающих ДНК активных форм кислорода, что приводит к нарушению функционирования системы репара-

Таблица 2. Ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов SHBG с РМЖ степени дифференцировки G₂ и G₃

Table 2. Associations of polymorphic variants of genes of SHBG candidates with breast cancer of G₂ and G₃ differentiation degrees

SNP	Генетические модели	РМЖ	
		G ₂ (n=157)	G ₃ (n=114)
g.80549739A>G ZBTB10 (rs440837)	G vs A (1)	ОШ 0,75, 95% ДИ 0,56–1,01; p=0,061	ОШ = 1,06, 95% ДИ 0,77–1,46; p=0,714
	GG vs AG vs AA (2)	ОШ 0,70, 95% ДИ 0,50–0,99; p=0,041	ОШ 1,10, 95% ДИ 0,76–1,58; p=0,613
	GG+AG vs AA (3)	ОШ 0,58, 95% ДИ 0,39–0,87; p=0,008	ОШ 0,99, 95% ДИ 0,63–1,55; p=0,973
	GG vs AG+AA (4)	ОШ 1,80, 95% ДИ 0,78–4,14; p=0,165	ОШ 1,80, 95% ДИ 0,78–4,14; p=0,165
g.63379150T>G JMJD1C (rs7910927)	T vs G (1)	ОШ 0,94, 95% ДИ 0,74–1,19; p=0,607	ОШ 0,79, 95% ДИ 0,60–1,04; p=0,092
	TT vs GT vs GG (2)	ОШ 0,96, 95% ДИ 0,75–1,22; p=0,714	ОШ 0,78, 95% ДИ 0,56–1,08; p=0,133
	TT+GT vs GG (3)	ОШ 0,95, 95% ДИ 0,67–1,35; p=0,785	ОШ 0,73, 95% ДИ 0,45–1,19; p=0,209
	TT vs GT+GG (4)	ОШ 0,93, 95% ДИ 0,59–1,45; p=0,738	ОШ 0,71, 95% ДИ 0,40–1,26; p=0,241
g.7618597G>T SHBG (rs12150660)	T vs G (1)	ОШ 1,01, 95% ДИ 0,77–1,32; p=0,958	ОШ 0,98, 95% ДИ 0,71–1,35; p=0,894
	TT vs GT vs GG (2)	ОШ 0,96, 95% ДИ 0,71–1,03; p=0,786	ОШ 0,89, 95% ДИ 0,61–1,28; p=0,521
	TT+GT vs GG (3)	ОШ 0,92, 95% ДИ 0,62–1,34; p=0,651	ОШ 0,91, 95% ДИ 0,58–1,43; p=0,687
	TT vs GT+GG (4)	ОШ 0,66, 95% ДИ 0,245–1,84; p=0,427	ОШ 0,66, 95% ДИ 0,24–1,84; p=0,427
g.21178615T>C SLCO1B1 (rs4149056)	T vs C (1)	ОШ 1,02, 95% ДИ 0,77–1,35; p=0,898	ОШ 0,85, 95% ДИ 0,60–1,21; p=0,373
	CC vs TC vs TT (2)	ОШ 1,13, 95% ДИ 0,82–1,57; p=0,453	ОШ 0,92, 95% ДИ 0,61–1,38; p=0,683
	CC+TC vs TT (3)	ОШ 1,18, 95% ДИ 0,80–1,74; p=0,408	ОШ 0,87, 95% ДИ 0,55–1,38; p=0,550
	CC vs TC+TT (4)	ОШ 1,20, 95% ДИ 0,39–3,64; p=0,752	ОШ 1,20, 95% ДИ 0,39–3,64; p=0,752

Примечание. Полу жирным шрифтом обозначены достоверные различия p. Рассмотрены четыре генетические модели: аллельная (1), аддитивная (2), доминантная (3), рецессивная (4).

ции ДНК и др. [10–12, 15]. Считается, что высокий уровень свободных половых гормонов, который наблюдается при низком содержании SHBG, будет способствовать развитию РМЖ и наоборот: низкие концентрации свободных тестостерона и эстрогенов, которые регистрируются при высоком уровне SHBG, будут иметь протективное значение при формировании РМЖ [12, 15].

Интересными представляются имеющиеся в литературе факты (результаты GWAS) связи ряда полиморфных вариантов, находящихся в неравновесии по сцеплению с rs440837 A>G в гене ZBTB10 с уровнем SHBG в организме: rs388922 ($r^2=0,53$, $D'=0,96$) [22], rs72688090 ($r^2=0,33$, $D'=0,85$) [31], rs575452 ($r^2=0,27$, $D'=0,70$) [22], rs117921873 ($r^2=0,26$, $D'=0,99$) [22]. На основании этих данных можно предположить, что в этом регионе генома находится важнейший «генетический регулятор» уровня SHBG в организме, и отдельные полиморфные варианты этого «регулятора» могут являться перспективными генетическими маркерами развития заболеваний человека, патогенетически связанных с содержанием SHBG. В двух ранее проведенных крупномасштабных исследованиях, выполненных с помощью метода менделевской рандомизации, продемонстрированы генетические связи SHBG с риском развития РМЖ: повышение концентрации SHBG имело «защитное» значение для РМЖ [11, 16], что полностью согласуется с нашими данными о протективной роли аллеля G rs440837 (A>G) гена ZBTB10, связанного, согласно материалам GWAS,

с повышенным уровнем SHBG при формировании РМЖ G₂-степени дифференцировки (ОШ 0,58–0,70).

Следует отметить, что, согласно данным раннее выполненного масштабного проекта в области функциональной геномики – Roadmap Epigenomics project, полиморфный вариант rs440837 A>G в гене *ZBTB10* проявляет органоспецифические функциональные эффекты: в гепатоцитах он располагается рядом с определенными фракциями гистоновых белков, которые «маркируют» как энхансеры (гистоновая фракция H3K4me1), так и промоторы (H3K4me3), в том числе и «активные» энхансеры (H3K27ac) и «активные» промоторы (H3K9ac), данные получены из базы Naploreg. Эти регуляторные эффекты ОНЗ rs440837 A>G в гене *ZBTB10* в печени могут обуславливать «влияние» данного SNP на уровень продукции SHBG в этом органе и за счет этого определять вовлеченность данного полиморфного варианта в формирование РМЖ G₂-степени дифференцировки.

Материалы, полученные при изучении значения ОНЗ rs440837 A>G в гене *ZBTB10* для 3'UTR-альтернативного полиаденилирования, свидетельствуют о важной роли rs440837 *ZBTB10* в альтернативном полиаденилировании мРНК гена *ZBTB10* в щитовидной железе – ЩЖ ($p=0,0002$; данные базы 3'aQTL-atlas). Ген *ZBTB10* кодирует фактор транскрипции, относящийся к группе «цинковых пальцев», который влияет на «активность» связывания РНК-полимеразы II со специфической транскрипционно-значимой регуляторной областью ДНК (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ZBTB10>). Представляется важным, что гормоны ЩЖ являются важнейшими «регуляторами» продукции SHBG в организме – за счет регуляции экспрессии ядерного фактора гепатоцитов 4a они повышают его образование в печени [30].

В многочисленных экспериментальных исследованиях (in vitro / in vivo) показано, что гормоны ЩЖ – тироксин (Т4) и трийодтиронин, взаимодействуя с экспрессируемым опухолевыми клетками цитоплазматическим интегрином $\alpha\beta 3$, ядерными мембранными рецепторами, инициируют специфическое фосфорилирование серина, что приводит к «включению» МАРК (митоген-активируемой протеинкиназы) и способствует за счет этого развитию и прогрессированию РМЖ [32–34]. Кроме этого, Т4 за счет взаимодействия с тиреоинтегрином:

- а) может вызывать накопление в опухолевых клетках иммунных контрольных точек запрограммированной смерти 1 (PD-1) и их лигандов (PD-L1), которые являются «мощной» защитой раковых клеток от разрушения иммунной системой (Т-клетками) хозяина [32];
- б) оказывать антиапоптотическое действие за счет ингибирования Fas-зависимого пути (данный путь стимулирует апоптоз) и усиления экспрессии гена *XIAP*, кодирующего белок X-связанного ингибитора апоптоза [32];
- в) потенцировать метастазирование опухолевых клеток [32].

Имеются данные, что негеномное действие Т4 на интегрин $\alpha\beta 3$ может «перекрываться» с геномным механизмом действия эстрогенов на ядерные ER (estrogen receptors – рецепторы эстрогенов), при этом считается, что этот патофизиологический путь характерен для ER-позитивных карцином молочной железы у женщин в период менопаузы и постменопаузы, когда в организме наблюдается существенное снижение эстрогенов, но в то же время их значимые для РМЖ эффекты потенцируются Т4 [32].

Важно подчеркнуть, что наряду с подтвержденными проонкогенными эффектами гормонов ЩЖ при РМЖ, детально рассмотренными нами ранее, имеются факты, указывающие, наоборот, на противоопухолевое действие гормонов ЩЖ:

трийодтиронин, взаимодействуя с ядерными мембранными рецепторами и цитоплазматическим интегрином $\alpha\beta 3$, приводит к ингибированию передачи сигналов STAT5 (signal transducer and activator of transcription – сигнальный белок и активатор транскрипции) и β -катенинового путей, снижению активности генов *SMP30* и *T1*, что в итоге имеет антионкогенное значение – повышается апоптоз, снижается пролиферация клеток, ингибируется рост опухоли и прочее [33, 34].

Заключение

Полиморфный вариант rs440837 A>G в гене *ZBTB10*, связанный с уровнем SHBG в организме, ассоциирован с РМЖ степени дифференцировки G₂. Аллель G этого SNP является протективным фактором при формировании опухоли степени дифференцировки G₂ (ОШ 0,58–0,70). Гены-кандидаты *SHBG* не связаны с риском возникновения РМЖ степени дифференцировки G₃. ОНЗ rs440837 A>G в гене *ZBTB10* функционально значима в печени (находится в регионе энхансеров, промоторов) и обусловлена альтернативным полиаденилированием мРНК гена *ZBTB10* в ЩЖ.

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

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

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО НИУ БелГУ (№4 от 11.04.2012). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Belgorod State National Research University (Protocol №4 dated 11.04.2012). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr>. Accessed: 10.10.2023.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149:778–89. DOI:10.1002/ijc.33588

3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. DOI:10.3322/caac.21660
4. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
5. Павлова Н.В., Орлова В.С., Батлукья И.В., и др. Роль высокопенетрантных мутаций в генах BRCA1 и CHEK2 в характере ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с раком молочной железы. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2022;8(2):180-97 [Pavlova NV, Orlova VS, Batlutskaia IV, et al. The role of highly penetrant mutations in BRCA1 and CHEK2 genes in the pattern of associations of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with breast cancer. *Research Results in Biomedicine.* 2022;8(2):180-97 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4
6. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, et al.; Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) Collaboration. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA.* 2016;315(1):68-76. DOI:10.1001/jama.2015.17703
7. Michailidou K, Lindström S, Dennis J, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature.* 2017;551(7678):92-4. DOI:10.1038/nature24284
8. Lilyquist J, Ruddy KJ, Vachon CM, Couch FJ. Common genetic variation and breast cancer risk-past, present, and future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(4):380-94. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-17-1144
9. Pavlova N, Demin S, Churnosov M, et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms are associated with breast cancer in the caucasian women of Russia. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12638. DOI:10.3390/ijms232012638
10. Tin Tin S, Reeves GK, Key TJ. Endogenous hormones and risk of invasive breast cancer in pre- and post-menopausal women: Findings from the UK Biobank. *Br J Cancer.* 2021;125(1):126-34. DOI:10.1038/s41416-021-01392-z
11. Chen F, Wen W, Long J, et al. Mendelian randomization analyses of 23 known and suspected risk factors and biomarkers for breast cancer overall and by molecular subtypes. *Int J Cancer.* 2022;151(3):372-80. DOI:10.1002/ijc.34026
12. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: Reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(8):606-16. DOI:10.1093/jnci/94.8.606
13. Balogh A, Karpati E, Schneider AE, et al. Sex hormone-binding globulin provides a novel entry pathway for estradiol and influences subsequent signaling in lymphocytes via membrane receptor. *Sci Rep.* 2019;9(1):4. DOI:10.1038/s41598-018-36882-3
14. Qu X, Donnelly R. Sex hormone-binding globulin (SHBG) as an early biomarker and therapeutic target in polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8191. DOI:10.3390/ijms21218191
15. Fortunati N, Catalano MG, Bocuzzi G, Frairia R. Sex hormone-binding globulin (SHBG), estradiol and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(1):86-92. DOI:10.1016/j.mce.2009.09.012
16. Dimou NL, Papadimitriou N, Gill D, et al. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol.* 2019;48(3):807-16. DOI:10.1093/ije/dyz107
17. Pan Z, Fu Z, Song Q, et al. Genetic polymorphisms and haplotype of hormone-related genes are associated with the risk of breast cancer in Chinese women. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). DOI:10.4238/gmr.15028640
18. Nyante SJ, Gammon MD, Kaufman JS, et al. Genetic variation in estrogen and progesterone pathway genes and breast cancer risk: An exploration of tumor subtype-specific effects. *Cancer Causes Control.* 2015;26(1):121-31. DOI:10.1007/s10552-014-0491-2
19. Pavlova N, Demin S, Churnosov M, et al. The modifying effect of obesity on the association of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with breast cancer risk. *Biomedicines.* 2022;10(10):2617. DOI:10.3390/biomedicines10102617
20. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. М. 2021. Режим доступа: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/379.pdf?ysclid=Izsgnvu6sz783307237>. Ссылка активна на 10.06.2022 [Rak molochnoi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow. 2021. Available at: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/379.pdf?ysclid=Izsgnvu6sz783307237>. Accessed: 10.06.2022 (in Russian)].
21. Coviello AD, Haring R, Wellons M, et al. A genome-wide association meta-analysis of circulating sex hormone-binding globulin reveals multiple Loci implicated in sex steroid hormone regulation. *PLoS Genet.* 2012;8(7):e1002805. DOI:10.1371/journal.pgen.1002805
22. Harrison S, Davies NM, Howe LD, Hughes A. Testosterone and socioeconomic position: Mendelian randomization in 306,248 men and women in UK Biobank. *Sci Adv.* 2021;7(31):eabf8257. DOI:10.1126/sciadv.abf8257
23. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nat Med.* 2020;26(2):252-8. DOI:10.1038/s41591-020-0751-5
24. Haas CB, Hsu L, Lampe JW, et al. Cross-ancestry genome-wide association studies of sex hormone concentrations in pre- and postmenopausal women. *Endocrinology.* 2022;163(4):bqac020. DOI:10.1210/endo/bqac020. Erratum in: *Endocrinology.* 2022;164(2):bqac207. DOI:10.1210/endo/bqac207
25. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология.* 2019;4:66-72 [Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;4:66-72 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.4.66-72
26. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. *Andrologia.* 2015;47(9):980-6. DOI:10.1111/and.12367
27. Рашина О.В. Ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с развитием *H. pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у жителей Центрального Черноземья России. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2023;9(3):333-46 [Rashina OV. Associations of polymorphic variants of candidate genes with the development of *H. pylori*-negative duodenal ulcer in residents of the Central Chernozem region of Russia. *Research Results in Biomedicine.* 2023;9(3):333-46 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-4
28. Che R, Jack JR, Motsinger-Reif AA, Brown CC. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: Evaluation and recommendations for use. *BioData Min.* 2014;7:9. DOI:10.1186/1756-0381-7-9
29. Радзинский В.Е., Алтухова О.Б. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2018;4(3):28-37 [Radzinsky VE, Altuchova OB. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(3):28-37 (in Russian)]. DOI:10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3
30. Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol.* 2016;230(1):R13-25. DOI:10.1530/JOE-16-0070
31. Sinnott-Armstrong N, Tanigawa Y, Amar D, et al.; FinnGen. Genetics of 35 blood and urine biomarkers in the UK Biobank. *Nat Genet.* 2021;53(2):185-94. DOI:10.1038/s41588-020-00757-z. Erratum in: *Nat Genet.* 2021;53(11):1622. DOI:10.1038/s41588-021-00956-2.
32. Hercbergs A, Lin HY, Mousa SA, Davis PJ. (Thyroid) Hormonal regulation of breast cancer cells. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1109555. DOI:10.3389/fendo.2022.1109555
33. Liu YC, Yeh CT, Lin KH. Molecular functions of thyroid hormone signaling in regulation of cancer progression and anti-apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):4986. DOI:10.3390/ijms20204986. Erratum in: *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):E3185. DOI:10.3390/ijms21093185
34. Krashin E, Piekietko-Witkowska A, Ellis M, Ashur-Fabian O. Thyroid hormones and cancer: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:59. DOI:10.3389/fendo.2019.00059

Статья поступила в редакцию /

The article received:

13.11.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

19.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Возможности и перспективы локального применения гиалуроновой кислоты при вульвовагинальной атрофии у женщин репродуктивного возраста

В.Н. Прилепская, Н.М. Назарова[✉], А.Р. Девяткина, П.Р. Абакарова, Е.А. Межевитинова

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

Аннотация

Нарушение структуры и функции вульвовагинального эпителия у женщин репродуктивного возраста сопровождается снижением сексуальной функции и качества жизни. В представленном обзоре проведен анализ данных исследований по применению гиалуроновой кислоты (ГК) у женщин репродуктивного возраста с различными состояниями и заболеваниями, проявляющимися вульвовагинальной атрофией. ГК участвует в различных физиологических процессах в организме, регенерации тканей, миграции и пролиферации клеток при воспалении, помогает поддерживать водный баланс и целостность структуры тканей. Локальная терапия ГК эффективна в отношении всех симптомов вульвовагинальной атрофии у женщин репродуктивного возраста, связанных с гипоэстрогенией, как в форме монотерапии, так и при комбинированном лечении, способствуя улучшению сексуальной функции и повышению качества жизни.

Ключевые слова: вульвовагинальная атрофия, гиалуроновая кислота, генитоурINARY менопаузальный синдром, дерматозы, внутриматочные синехии

Для цитирования: Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Девяткина А.Р., Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А. Возможности и перспективы локального применения гиалуроновой кислоты при вульвовагинальной атрофии у женщин репродуктивного возраста. Гинекология. 2024;26(3):254–259. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202932 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Potential and perspectives of local application of hyaluronic acid in vulvovaginal atrophy in women of reproductive age: A review

Vera N. Prilepskaya, Niso M. Nazarova[✉], Anastasia R. Devyatkina, Patimat R. Abakarova, Elena A. Mezhevitinova

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

Abstract

Disruption of the structure and function of the vulvovaginal epithelium in women of reproductive age is accompanied by impaired sexual function and a decrease in the quality of life. This review analyses research on the use of hyaluronic acid (HA) for women of reproductive age with conditions and diseases manifesting as vulvovaginal atrophy. HA is involved in various physiological processes, including tissue regeneration, cell migration and proliferation during inflammation, and helps maintain water balance and tissue integrity. Local therapy with HA is effective in treating the symptoms of vulvovaginal atrophy in women of reproductive age associated with hypoestrogenism, both as a monotherapy and in combination with other treatments. It improves sexual function and quality of life, helping women to improve their sexual lives and living standards.

Keywords: vulvovaginal atrophy, hyaluronic acid, genitourinary menopausal syndrome, dermatoses, intrauterine adhesions

For citation: Prilepskaya VN, Nazarova NM, Devyatkina AR, Abakarova PR, Mezhevitinova EA. Potential and perspectives of local application of hyaluronic acid in vulvovaginal atrophy in women of reproductive age: A review. Gynecology. 2024;26(3):254–259. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202932

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Назарова Нисо Мирзоевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_nazarova@oparina4.ru

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. поликлиническим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деят. науки РФ. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru

Девяткина Анастасия Романовна – ординатор ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: grinasta26@mail.ru

Абакарова Патимат Рапиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: p_abakarova@oparina4.ru

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mejevitinova@mail.ru

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

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

Anastasia R. Devyatkina – Resident, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: grinasta26@mail.ru; ORCID: 0009-0006-1742-7555

Patimat R. Abakarova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: p_abakarova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8243-5272

Elena A. Mezhevitinova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mejevitinova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2977-9065

Введение

Атрофия слизистой вульвы и влагалища (вульвовагинальная атрофия – ВВА) – это истончение верхних слоев эпителия слизистой и тканей, ассоциированное со снижением эстрогенов и других половых стероидов. ВВА наиболее часто встречается у женщин в пери- и постменопаузе.

У женщин репродуктивного возраста к нарушению структуры и функции вульвовагинального эпителия могут приводить множественные причины, включая *физиологические*, такие как лактация, *гормональные нарушения*, связанные с преждевременной недостаточностью яичников, *патологические* – заболевания вульвы (склеротический лишай – СЛ, красный плоский лишай – КПЛ), а также *ятрогенные* (применение лекарственных препаратов, химио- и лучевой терапии).

Слизистая оболочка влагалища атрофируется при резком уменьшении уровня эстрогенов ниже определенного физиологического порога. Эстрогеновые рецепторы (ER) находятся в базальном и парабазальном слоях эпителия. Из-за дефицита эстрогенов из промежуточного слоя эпителия исчезает гликоген и слизистая истончается, заменяется соединительной тканью, нарушается эластичность влагалища.

Все структуры мочеполового тракта являются эстрогензависимыми, поэтому в ответ на снижение уровня половых стероидов в слизистой влагалища, вульвы, мочеполового тракта, соединительной ткани и мышцах малого таза развиваются ишемия и атрофические изменения [1, 2]. Большинство исследователей атрофию слизистой влагалища считают фактором, предрасполагающим к развитию инфекционного процесса. Условия существования для лактобацилл становятся неблагоприятными, pH сдвигается в щелочную сторону (5,5–7,0). Количество лактобацилл становится недостаточным для подавления роста условно-патогенных бактерий [2, 3]. Изменения в составе микробиоты могут приводить к развитию дисбиоза, что повышает риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, включая вирус папилломы человека. Все эти процессы приводят к утрате защитных свойств эпителия и повышают его восприимчивость к травматизации [4].

Симптомы и признаки атрофических процессов у женщин репродуктивного возраста включают сухость, раздражение, зуд, жжение в области вульвы и влагалища, диспареунию, снижение сексуального влечения и влагалищной смазки во время половой жизни, патологические выделения из влагалища, кровоточивость и повреждения эпителия, которые приводят к контактным кровянистым выделениям, длительному заживлению микротрещин. Следует отметить, что дефицит эстрогена ассоциирован с аналогичными изменениями в уретели – эпителии мочевыводящих путей – и является причиной рецидивирующих инфекций, недержания мочи, императивных позывов и дизурии [2, 5, 6]. Эти симптомы приводят к сексуальной дисфункции и снижению качества жизни у женщин.

В клинической практике негормональная терапия – одна из первых линий лечения проявлений дефицита эстрогена у женщин репродуктивного возраста. В России зарегистрированы местные негормональные средства, в частности дозированные кремы Эстрогиал (гиалуроновая кислота – ГК и экстракты цветков календулы, шишек хмеля, красного клевера) и Эстрогиал Плюс, в котором содержание ГК в 1,5 раза больше. ГК (натриевая соль ГК) представляет собой линейный полимер, состоящий из повторяющихся звеньев дисахаридных единиц N-ацетил-D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты с гликозидными связями β -1,3 и β -1,4, который располагается диффузно в коже, а также в слизистой вульвы и влагалища и других эпителиальных тканях. Полимер имеет как

заряженные, так и гидрофобные концы за счет карбоксильных групп глюконовой кислоты и дисахаридного компонента. ГК расширяется за счет взаимного отталкивания карбоксильных групп, занимая таким образом больший объем, а вода задерживается внутри структуры. Молекулы переплетаются и образуют сплошную, но пористую сетку, что придает свойства вязкости и упругости. Эти свойства обеспечивают эластичность, а также тургор кожи и слизистых оболочек.

ГК участвует в различных физиологических процессах в организме, включая гомеостаз, регенерацию тканей, миграцию и пролиферацию клеток, способствует поддержанию водного баланса и сохранению целостности структуры тканей [7–9].

Нами проведен поиск и анализ данных литературы и результатов исследований с 2021 по 2024 г. по применению ГК в разных клинических ситуациях у женщин репродуктивного возраста.

Послеродовой период, грудное вскармливание

Помимо психоэмоциональных факторов, возникающих в первые месяцы после родов, сухость во влагалище и диспареуния являются одной из основных причин развития послеродовой сексуальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста [10–12].

Как известно, в послеродовом периоде высокий уровень пролактина приводит к снижению секреции гонадотропина, торможению фолликулогенеза в яичниках и состоянию гипоэстрогении [12, 13].

C. Gustavino и соавт. изучили влияние ГК на сексуальную функцию (СФ) у женщин после родов (n=85) [14]. СФ оценивали с помощью анкеты Индекса женской сексуальной функции (Female sexual function index). Так, через 40 дней после родов сформированы 2 группы женщин: группа Н (основная, n=42) – пациентки применяли 0,2% гель, содержащий ГК, интравагинально 1 раз в 3 дня на протяжении 12 нед; группа Е (контроль, n=43). Анализ полученных результатов свидетельствовал об улучшении СФ: в группе Н наблюдался прирост общего балла после прохождения анкеты Индекса женской сексуальной функции (15,1±11,9 и 6,5±8,9 соответственно; $p<0,001$) и снижение pH влагалища по сравнению с группой контроля. Авторы отметили улучшение регенеративных процессов и увлажнение слизистой влагалища на фоне локального применения ГК и считают целесообразным ее применение в качестве поддерживающей терапии до прекращения лактации.

Преждевременная недостаточность яичников

У женщин с преждевременной недостаточностью яичников часто отмечаются жалобы на патологические симптомы, которые появляются постепенно и идентичны симптомам, которые испытывают женщины в менопаузе.

Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) – симптомокомплекс, ассоциированный со снижением содержания эстрогенов и других половых стероидов, включающий изменения, возникающие в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре [15]. «Золотой стандарт» лечения ГУМС – локальное применение эстрогенов. Однако в ряде случаев местная терапия не рекомендована из-за наличия абсолютных противопоказаний [15] или категорического отказа женщины от гормональной терапии.

В проведенном исследовании M. Ekin и соавт. изучена эффективность применения ГК (n=21) и 25 мг эстрадиола (n=21) у женщин с ВВА [16]. Клинические симптомы, pH влагалища и состояние эпителия оценивали как до применения терапии, так и после 8 нед. Для оценки симптомов ваги-

нальной атрофии использована комбинированная оценка по 4-балльной шкале (незначимая, легкая, умеренная и тяжелая). Сравнение клинических симптомов до лечения и через 8 нед показало улучшение состояния женщин в обеих группах ($p < 0,001$). Однако в группе получавших терапию эстрогенами отмечено значительное снижение клинических симптомов, а также улучшение значений pH влагалища по сравнению с группой применявших ГК ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности обоих методов лечения для снижения степени тяжести атрофии эпителия и улучшения состояния микробиоты влагалища.

В аналогичном исследовании A. Joka и соавт. [17] (56 женщин с хирургической менопаузой и атрофией эпителия влагалища) сравнивали 2 метода лечения: в 1-й группе ($n=28$) местно применяли эстрогены в дозе 0,625 мг, во 2-й группе ($n=28$) – вагинальный крем с ГК в течение 8 нед. Результаты исследования показали улучшение клинической картины в виде отсутствия жалоб на сухость во влагалище, зуд и диспареунию в обеих группах, на недержание мочи – только в группе, в которой применялся вагинальный крем с ГК ($p < 0,05$).

Таким образом, при комплексном лечении ВВА, ассоциированной с преждевременной недостаточностью яичников, локальное применение ГК патогенетически обосновано и будет способствовать улучшению состояния эпителия вульвы, влагалища и уретры.

Терапия, влияющая на вульвовагинальный эпителий и приводящая к проявлениям ГУМС у женщин репродуктивного возраста

Симптомы ГУМС могут также встречаться у женщин, получающих лекарственную терапию агонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов, глюкокортикостероидами (ГКС), цитостатиками, антиэстрогенными или антинеопластическими препаратами для лечения рака, полихимиотерапию [2], в редких случаях – при длительном приеме прогестагенов и комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [18–20].

Применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов сопровождается выраженным подавлением синтеза эстрогенов за счет снижения секреции гормонов гипофизом и прямого антиэстрогенного воздействия препаратов на ткани. Для лечения вагинальной сухости и улучшения качества сексуальной жизни часто недостаточно применения системных эстрогенов в рамках add-back-терапии. Таким образом, один из способов устранения таких симптомов – регулярное применение негормональных увлажняющих средств, которые могут использоваться как во время полового акта (гель), так и длительно на постоянной основе.

К сожалению, ГУМС может возникнуть на ранних этапах жизни женщины после воздействия химио- и лучевой терапии или хирургического вмешательства на репродуктивных органах, поскольку эти воздействия также могут приводить к дефициту эстрогенов. Исследования показали, что высокий процент женщин, перенесших лечение по поводу рака шейки матки, в последующем имеют симптомы менопаузы, проблемы с недержанием мочи, способствующие нарушению и снижению сексуальной жизни [21].

Помимо химиотерапии в рамках лечения рака молочной железы (РМЖ) широко используется гормональная терапия. Двумя основными классами антиэстрогенных препаратов являются селективные модуляторы ER (selective estrogen receptor modulators) и ингибиторы ароматазы [22, 23]. При применении ингибиторов ароматазы чаще наблюдаются сухость во влагалище (16,3%) и диспареуния (17,8%) по сравнению с терапией селективными модуляторами ER (8,4 и 7,5%) [24].

В инструкциях к эстрогенным препаратам локального действия РМЖ числится в ряду противопоказаний, поэтому, несмотря на существующий консенсус о возможности рекомендации для терапии вагинальных эстрогенов таким пациенткам, врачи опасаются делать подобные назначения [25]. Согласно последней позиции Североамериканского сообщества по менопаузе (North American Menopause Society) негормональные методы лечения следует рассматривать как терапию 1-й линии для снижения интенсивности проявления симптомов урогенитальной атрофии у пациенток с РМЖ или гормонально зависимыми опухолями [26].

Таким образом, учитывая риск развития ГУМС у пациенток с РМЖ вне зависимости от возраста, оптимальным вариантом лечебной тактики является раннее назначение дозированного крема, содержащего ГК, длительно.

В редких случаях симптомы ГУМС могут возникнуть при длительном приеме прогестагенов и КОК.

В исследовании A. Handu и соавт. [20] изучено влияние КОК на влагалищный эпителий и СФ у 130 женщин. В 1-й группе – группе контроля ($n=59$) – отсутствовало применение методов оральной гормональной контрацепции, во 2-й группе ($n=50$) применяли КОК и в 3-й группе ($n=21$) использовали КОК с антиандрогенным эффектом. Результаты исследования показали, что нарушение СФ выявлено у 7 (33,33%) пациенток в 3-й группе, у 12 (24%) – во 2-й группе, у 5 (8,47%) – в 1-й группе. Симптомы ВВА возникли у 10 (20%) пациенток во 2-й группе, у 3 (14,28%) – в 3-й группе, у 1 (1,69%) – в 1-й группе.

R. Sabatini и соавт. [19] изучили зависимость частоты вагинальной сухости от дозы эстрогена в гормональном контрацептиве и пути его введения у 280 женщин, использовавших различные КОК или интравагинальное контрацептивное средство. Распространенной жалобой во всех группах отмечалась сухость во влагалище, но в большей степени симптом был характерен для женщин, использовавших в качестве контрацепции КОК. M. Shah и соавт. [27] предполагают, что сексуальные нарушения у женщин, применяющих гормональную контрацепцию, связаны с прогестагеновым компонентом, вызывающим сухость во влагалище и диспареунию.

Рекомендации для женщин, наблюдающих вагинальную сухость на фоне приема КОК, не должны включать отмену или смену метода контрацепции. Для воздействия на симптомы вульвовагинального дискомфорта при приеме КОК могут быть рекомендованы локальные увлажняющие средства как во время полового акта, так и их ежедневное использование [28, 29].

Дистрофические заболевания вульвы

Дистрофические заболевания вульвы встречаются у женщин репродуктивного возраста.

СЛ – это хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, чаще всего поражающее область половых органов и проявляющееся зудом, жжением, болезненностью, атрофией, шелушением, лихенификацией и рубцовой деформацией в местах поражения [30, 31].

Н.В. Шперлинг и соавт. [32] провели исследование, в котором включены 66 женщин в возрасте 26–70 лет с СЛ. Участницы случайным образом разделены на 2 группы. В 1-й группе ($n=20$) в течение 3 мес пациентки применяли топические ГКС – тГКС (мометазона фураат 0,1%), во 2-й группе ($n=46$) женщины дополнительно к тГКС использовали крем с ГК Эстрогиал интравагинально и гель с ГК Эстрогиал в области вульвы в течение 6 мес. Эффективность лечения оценивали после 2, 6, 12 нед и 6 мес терапии. Полученные результаты показали, что симптомы СЛ (зуд, атрофия и шелушение вульвы) эффективно устранялись через 2 нед лечения в обеих группах.

Рис. 1. Выраженная атрофия слизистой и кожи вульвы с очаговыми кровоизлияниями и участками истинных эрозий.

Fig. 1. Expressed atrophy of vulvar mucosa and skin with focal hemorrhages and areas of true erosions.



При этом жжение, лихенификация и рубцовая деформация устранялись только после нескольких месяцев лечения.

Следует также указать, что через 6 мес пациентки из 1-й группы отметили возобновление шелушения, жжения, сухости, лихенификации, которые были эффективно устранены в начале периода лечения. Авторами указанные эффекты рассматриваются как рецидив заболевания из-за прекращения терапии, а также как неблагоприятный эффект длительного использования тГКС и их способность вызывать атрофические изменения в коже и слизистых оболочках, поэтому длительное применение тГКС (более 3 мес) не рекомендуется. В то же время у пациенток 2-й группы наблюдалось стойкое снижение выраженности всех симптомов СЛ, особенно зуда и атрофии на протяжении всего периода лечения.

Красный плоский лишай

КПЛ – хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, обусловленное цитотоксическим действием Т-лимфоцитов с формированием иммунного ответа и воспалительной реакции. Частыми симптомами КПЛ в области половых органов являются болезненность, жжение, диспареуния, длительно незаживающие эрозии и язвы, после заживления которых образуются рубцовые деформации и синехии [33, 34].

Учитывая, что в основе патогенеза КПЛ лежит формирование воспалительного инфильтрата, препаратами выбора терапии в аногенитальной зоне являются тГКС [33, 34]. Побочные эффекты длительного применения тГКС характеризуются атрофическими изменениями кожи и слизистых обо-

лочек, появлением телеангиоэктазий, задержкой процессов регенерации и т.д.

В исследовании С. Charman и соавт. [35] проведено анкетирование 200 пациенток по приверженности терапии тГКС. Результат исследования показал, что 24% больных не соблюдают схемы применения тГКС из-за страха осложнений. В итоге их жалобы сохранялись, а проявления заболевания прогрессировали. В аналогичном исследовании Н. Aubert-Wastiaux и соавт. [36] проанализированы 208 анкет пациенток, в результате выявлено, что 36% пациенток не соблюдали лечение тГКС.

Таким образом, актуальным аспектом топической терапии КПЛ является применение ранозаживляющего и увлажняющего методов лечения (например, использование крема или геля Эстрогиал по 1 дозе 1–3 раза в неделю) длительно, это оказывает увлажняющее, смягчающее действие, способствуя восстановлению гидролипидного баланса кожи и слизистой вульвы.

Внутриматочные спайки (синдром Ашермана)

Синдром Ашермана – это патологическое состояние, которое заключается в образовании внутриматочных соединительнотканых тяжей (спаек). Причины возникновения данной патологии включают выскабливание полости матки, гинекологические операции [37]. Этот синдром связан с рисками гипо- и аменореи, бесплодия, нарушения плацентации и невынашивания беременности [38].

В исследовании S. Tafti и соавт. [39] изучено влияние ГК у 65 больных с перегородкой матки. После гистероскопической операции удаления перегородки в основной группе (n=34) в полость матки вводили гель ГК, а в контрольной группе (n=31) использовали физиологический раствор. Через 2 мес после вмешательства с помощью гистероскопии оценивали наличие внутриматочных спаек. В основной группе спайки выявлены у 4 (11,8%) пациенток, в контрольной группе их было в 3 раза больше – у 12 (38,7%) женщин.

В аналогичное исследование С. Huang и соавт. [40] включены 70 женщин после гистероскопической миомэктомии и проанализировано наличие спаек. В основной группе (n=47) в полость матки вводили 10 мл геля ГК, в контрольной группе (n=23) испытуемые оставались без лечения. В основной группе только у 6 (12,8%) пациенток развились спайки, из них у 5 – легкой степени, у 1 – средней степени тяжести по шкале Американского общества фертильности (American Fertility Society). В контрольной группе у 9 (39,1%) больных развились спайки, у 1 – легкой степени, у 4 – среднетяжелой и у 4 – тяжелой степени ($p=0,012$).

В исследовании Y. Wang и соавт. [41] провели сравнение использования ГК и внутриматочной спирали (ВМС) в профилактике внутриматочных спаек у 89 пациенток с бесплодием после гистероскопического адгезиолиза. После завершения удаления спаек в полость матки в группе А (n=30) помещали 3 мл геля ГК; в группе Б (n=24) – 3 мл геля ГК и ВМС; в группе С (n=35) пациенткам установлена только ВМС. Через 1 мес проведено гистероскопическое исследование для оценки эффекта лечения. В группе А спайки не обнаружены у 86,7%, в группе Б – у 70,8%, а в группе С – только у 45,7% испытуемых.

Таким образом, полученные результаты показали, что после гистероскопических операций для профилактики внутриматочных спаек (синдрома Ашермана) целесообразно применять ГК.

Клиническое наблюдение

Пациентка 35 лет обратилась в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» с жалобами на сухость, зуд, жжение, боли в области вульвы.

Рис. 2. Улучшение регенерации эпителия и кожи вульвы (через 2 нед после местного применения ГК).

Fig. 2. Improved regeneration of vulvar epithelium and skin (2 weeks after topical application of hyaluronic acid).



Из анамнеза: перечисленные симптомы появились после лучевой терапии по поводу рака эндометрия.

При осмотре: выраженная атрофия слизистой вульвы, местами – субэпителиальные кровоизлияния. При вульвоскопии: эпителий с выраженной атрофией, петехиальная сыпь, местами – очаговые кровоизлияния и мелкие эрозии (рис. 1). Цитология вульвы: атрофический процесс, вульвит.

Проведен курс местной противовоспалительной терапии комбинированными препаратами в течение 10 дней. Далее для комплексной терапии симптомов сухости, жжения, зуда и раздражения, а также нарушения целостности кожных покровов и слизистой вульвы пациентке рекомендовано применение негормонального средства (Эстрогиал гель) – комбинация ГК с фитокомплексом (экстракт хмеля, клевера, календулы), местно 2 раза в сутки на протяжении 2 нед, далее в качестве поддерживающей терапии – 2 раза в неделю длительно (2–3 мес). Через 2 нед лечения отмечено заметное улучшение регенерации слизистой и кожи, восстановление и формирование эпителия в области повреждения слизистой. Увлажняющий эффект средства способствовал купированию таких симптомов, как сухость, жжение, дискомфорт, восстановлению и формированию эпителия в области повреждения слизистой вульвы (рис. 2).

Заключение

У женщин репродуктивного возраста при состояниях, сопровождающихся наличием или вероятностью появления ВВА – при недостаточности функции яичников различного происхождения, в послеродовой период (лактации), при длительной гормональной терапии, после лучевой и химиотерапии у онкологических больных, дистрофических заболеваниях вульвы, а также для профилактики внутриматоч-

ных спаек после гинекологических операций, местное применение ГК как в составе комплексной, так и монотерапии является обоснованным и способствует улучшению СФ и качества жизни.

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. В.Н. Прилепская – написание и редактирование текста; Н.М. Назарова, А.Р. Девяткина – сбор публикаций, обработка и анализ материалов, написание текста, перевод статей; П.Р. Абакарова, Е.А. Межевитинова – редактирование текста.

Authors' contribution. V.N. Prilepskaya – writing and editing the text; N.M. Nazarova, A.R. Devyatkina – collecting publications, processing and analyzing materials, writing the text, translating articles; P.R. Abakarova, E.A. Mezhevitinova – editing the text.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

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

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

Литература/References

- Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063-8. DOI:10.1097/GME.0000000000000329
- Lev-Sagie A. Vulvar and vaginal atrophy: Physiology, clinical presentation, and treatment considerations. *Clin Obs Gynecol*. 2015;58(3):476-91. DOI:10.1097/GRE.0000000000000126
- Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):87-94. DOI:10.4065/mcp.2009.0413
- Alvisi S, Gava G, Orsili I, et al. Vaginal health in menopausal women. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):615. DOI:10.3390/medicina55100615
- Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology*. 2003;62(4 Suppl. 1):45-51. DOI:10.1016/s0090-4295(03)00676-9
- Escobar C, Rosenblum N. Vaginal estrogen – what a urologist should know. *Urology*. 2021;151:37-43. DOI:10.1016/j.urology.2020.05.034
- Bayer IS. Hyaluronic acid and controlled release: A review. *Molecules*. 2020;25(11):2649. DOI:10.3390/molecules25112649
- Toole BP. Hyaluronan: From extracellular glue to pericellular cue. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(7):528-39. DOI:10.1038/nrc1391
- Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers (Basel)*. 2018;10(7):701. DOI:10.3390/polym10070701
- Leeman LM, Rogers RG. Sex after childbirth: Postpartum sexual function. *Obstet Gynecol*. 2012;119(3):647-55. DOI:10.1097/AOG.0b013e3182479611
- Banaei M, Azizi M, Moridi A, et al. Sexual dysfunction and related factors in pregnancy and postpartum: A systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 2019;8(1):161. DOI:10.1186/s13643-019-1079-4

12. Rowland M, Foxcroft L, Hopman WM, Patel R. Breastfeeding and sexuality immediately postpartum. *Can Fam Physician*. 2005;51(10):1366-7. PMID:16926969
13. Agarwal SK, Kim J, Korst LM, Hughes CL. Application of the estrogen threshold hypothesis to the physiologic hypoestrogenemia of lactation. *Breastfeed Med*. 2015;10(2):77-83. DOI:10.1089/bfm.2014.0030
14. Gustavino C, Sala P, Cusini N, et al. Efficacy and safety of prolonged-release hyaluronic acid derivative vaginal application in the postpartum period: A prospective randomised clinical trial. *Ann Med*. 2021;53(1):1589-97. DOI:10.1080/07853890.2021.1974083
15. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации РОАГ. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/117_2. Ссылка активна на 16.05.2024 [Менопауза i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny. Klinicheskie rekomendatsii ROAG. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/117_2. Accessed: 16.05.2024 (in Russian)].
16. Ekin M, Yaşar L, Savan K, et al. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: A randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):539-43. DOI:10.1007/s00404-010-1382-8
17. Jokar A, Davari T, Asadi N, et al. Comparison of the hyaluronic acid vaginal cream and conjugated estrogen used in treatment of vaginal atrophy of menopause women: A randomized controlled clinical trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2016;4(1):69-78. PMID:26793732
18. Cox P, Panay N. Vulvovaginal atrophy in women after cancer. *Climacteric*. 2019;22(6):565-71. DOI:10.1080/13697137.2019.1643180
19. Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception*. 2006;74(3):220-3. DOI:10.1016/j.contraception.2006.03.022
20. Handy AB, McMahon LN, Goldstein I, Meston CM. Reduction in genital sexual arousal varies by type of oral contraceptive pill. *J Sex Med*. 2023;20(8):1094-102. DOI:10.1093/jsxmed/qdad072
21. Cotangco K, Class QA, Johnson TP, Kothari R. Cervical cancer survivors' attitudes and understanding of menopause and hormone therapy. *Menopause*. 2020;27(6):701-5. DOI:10.1097/GME.0000000000001520
22. Dafni U, Tsourti Z, Alatsathianos I. Breast cancer statistics in the European Union: Incidence and survival across European Countries. *Breast Care (Basel)*. 2019;14(6):344-53. DOI:10.1159/000503219
23. Lubián López DM. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: An update. *World J Clin Oncol*. 2022;13(2):71-100. DOI:10.5306/wjco.v13.i2.71
24. Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR, et al. Managing menopausal symptoms and associated clinical issues in breast cancer survivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3647-61. DOI:10.1210/jc.2017-01138
25. Kingsberg SA, Larkin L, Krychman M, et al. WISDOM survey: Attitudes and behaviors of physicians toward vulvar and vaginal atrophy (VVA) treatment in women including those with breast cancer history. *Menopause*. 2019;26(2):124-31. DOI:10.1097/GME.0000000000001194
26. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976-92. DOI:10.1097/GME.0000000000001609
27. Shah MB, Hoffstetter S. Contraception and sexuality. *Minerva Ginecol*. 2010;62(4):331-47. PMID:20827250
28. Casey PM, MacLaughlin KL, Faubion SS. Impact of contraception on female sexual function. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(3):207-13. DOI:10.1089/jwh.2015.5703
29. Журавлева Ю.А., Прохорова О.В., Гептинг Н.А., и др. Женская сексуальность и комбинированные оральные контрацептивы: проблемы и возможности коррекции. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(6):101-6 [Zhuravleva JA, Prokhoro-va OV, Gepting NA, et al. Female sexuality and combined oral contraceptive pills: Administration and correction issues. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(6):101-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush202020061101
30. Krapf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar lichen sclerosis: Current perspectives. *Int J Womens Health*. 2020;12:11-20. DOI:10.2147/IJWH.S191200
31. Singh N, Ghatage P. Etiology, clinical features, and diagnosis of vulvar lichen sclerosis: A scoping review. *Obstet Gynecol Int*. 2020;2020:7480754. DOI:10.1155/2020/7480754
32. Шперлинг Н.В., Шперлинг М.И. Лечение и профилактика рецидивирования склероатрофического лишена половых органов у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2022;12:70-8 [Shperling NV, Shperling MI. Treatment and prevention of recurrent genital lichen sclerosis in women. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;12:70-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.280
33. 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
34. Лишай красный плоский. Клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: <https://cnikvi.ru/docs/klinicheskie-rekomendacii/KP%20КППЛ%202020.docx>. Ссылка активна на 16.05.2024 [Lishai krasnyi ploskii. Klinicheskie rekomendatsii. 2020. Available at: <https://cnikvi.ru/docs/klinicheskie-rekomendacii/KP%20КППЛ%202020.docx>. Accessed: 16.05.2024 (in Russian)].
35. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2000;142(5):931-6. DOI:10.1046/j.1365-2133.2000.03473.x
36. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: A study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*. 2011;165(4):808-14. DOI:10.1111/j.1365-2133.2011.10449.x
37. Dreisler E, Kjer JJ, Asherman's syndrome: Current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health*. 2019;11:191-8. DOI:10.2147/IJWH.S165474
38. Lee WL, Liu CH, Cheng M, et al. Focus on the primary prevention of intrauterine adhesions: Current concept and vision. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5175. DOI:10.3390/ijms22105175
39. Tafti SZG, Javaheri A, Firoozabadi RD, et al. Role of hyaluronic acid intrauterine injection in the prevention of Asherman's syndrome in women undergoing uterine septum resection: An RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19(4):339-46. DOI:10.18502/ijrm.v19i4.9060
40. Huang CY, Chang WH, Cheng M, et al. Crosslinked hyaluronic acid gels for the prevention of intrauterine adhesions after a hysteroscopic myomectomy in women with submucosal myomas: A prospective, randomized, controlled trial. *Life (Basel)*. 2020;10(5):67. DOI:10.3390/life10050067
41. Wang YQ, Song XH, Wu SL, et al. Comparison of autocross-linked hyaluronic acid gel and intrauterine device for preventing intrauterine adhesions in infertile patients: A randomized clinical trial. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2020;9(2):74-80. DOI:10.4103/GMIT.GMIT_103_19

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2024

Обильные менструальные кровотечения и анемия: проблема нарастает и требует решения

Г.Е. Чернуха 

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

Аннотация

Анемия – одна из глобальных проблем здравоохранения, затрагивающая около 1/4 мирового населения, особенно женщин репродуктивного возраста и детей раннего возраста. В 50–75% случаев анемия является вторичной по отношению к железодефициту (ЖД). Несмотря на высокую распространенность обильных менструальных кровотечений (ОМК), связанные с ними железодефицитные расстройства недооцениваются, хотя резко снижают качество жизни и несут значительные риски для матери, плода и новорожденного в случае наступления беременности. С этой целью рекомендуется рутинный скрининг девушек и женщин репродуктивного возраста на наличие ЖД и анемии. Новая инициатива FIGO призвана повысить осведомленность женщин и клиницистов о взаимосвязи ОКМ и железодефицитных состояний. Ключевое значение имеют: ранняя диагностика ОКМ, устранение возможной причины, выявление связанных с ней железодефицитных нарушений, особенно доклинических форм. Главной задачей гинеколога является назначение терапии, направленной на быстрое прекращение высоких ежемесячных потерь железа и восполнение имеющегося ЖД. Согласно Российским клиническим рекомендациям комбинированные оральные контрацептивы и внутриматочная система с левоноргестрелом относятся к терапии 1-й линии для снижения объема менструальной кровопотери у пациенток с ОКМ, нуждающихся в контрацепции. Препараты Клайра® и Мирена® являются единственными гормональными препаратами, зарегистрированными для контрацепции и лечения ОКМ, не связанных со структурными нарушениями матки, поскольку их значительный эффект в снижении менструальной кровопотери, восстановлении уровня гемоглобина и ферритина подтвержден в исследованиях с высоким уровнем доказательности.

Ключевые слова: обильное менструальное кровотечение, дефицит железа, железодефицитная анемия, качество жизни, менструальная кровопотеря, ферритин, комбинированный оральные контрацептив, эстрадиола валерат/диенгест, внутриматочная система с левоноргестрелом

Для цитирования: Чернуха Г.Е. Обильные менструальные кровотечения и анемия: проблема нарастает и требует решения. Гинекология. 2024;26(3):260–269.

DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202894

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Heavy menstrual bleeding and anemia: The problem is growing and requires a solution. A review

Galina E. Chernukha 

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

Abstract

Anemia is a global health problem, affecting about a quarter of the world's population, especially women of reproductive age and young children. In 50–75% of cases, anemia is secondary to iron deficiency (ID). Despite the high prevalence of heavy menstrual bleeding (HMB), the associated iron deficiency disorders are underestimated, although they sharply reduce the quality of life and carry significant risks for the mother, fetus and newborn in case of pregnancy. For this purpose, routine screening of girls and women of reproductive age for the presence of ID and anemia is recommended. The new FIGO initiative aims to raise awareness among women and clinicians about the relationship between HMB and ID conditions. Of key importance are: early diagnosis of HMB, elimination of the possible cause, identification of associated iron deficiency disorders, especially preclinical forms. The main task of the gynecologist is to prescribe therapy aimed at quickly stopping high monthly iron losses and replenishing the existing ID. According to Russian clinical guidelines, combined oral contraceptives and an intrauterine system with levonorgestrel are considered first-line therapy to reduce the volume of menstrual blood loss in patients with HMB who require contraception. Qlaira® and Mirena® are the only hormonal drugs registered for contraception and the treatment of HMB not associated with structural disorders of the uterus, since their high effectiveness in reducing menstrual blood loss, restoring hemoglobin and ferritin levels has been confirmed in studies with a high level of evidence.

Keywords: heavy menstrual bleeding, iron deficiency, iron deficiency anemia, quality of life, menstrual blood loss, ferritin, combined oral contraceptive, estradiol valerate/dienogest, levonorgestrel-releasing intrauterine system

For citation: Chernukha GE. Heavy menstrual bleeding and anemia: The problem is growing and requires a solution. A review. Gynecology. 2024;26(3):260–269.


DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202894


Введение

Анемия – одна из глобальных проблем здравоохранения, затрагивающая около 1/4 мирового населения, преимущественно женщин, особенно во время беременности (51%), и детей раннего возраста (43%) [1–3]. В 50–75% случаев анемия является вторичной по отношению к железоде-

фициту (ЖД), признанному наиболее распространенным дефицитом микроэлементов и одной из ведущих причин увеличения числа утраченных лет здоровой жизни (years lived with disability – YLD), согласно объединенным результатам исследования «Глобальное бремя болезней» от 2016 г. [4].

Информация об авторе / Information about the author

 Чернуха Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: g_chernukha@oparina4.ru

 Galina E. Chernukha – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: g_chernukha@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-9065-5689

Распространенность железодефицитной анемии (ЖДА) среди женщин, имеющих менструации, составляет от 30 до 60% в зависимости от региона проживания и чаще встречается в странах с низким и средним уровнем доходов [5]. По разным оценкам аномальные маточные кровотечения (АМК) являются причиной ЖДА в 25–50% случаев [6]. Эксперты Комитета FIGO по нарушениям менструального цикла – МЦ (Menstrual Disorders Committee – MDC) продолжают работу по стандартизации характеристик МЦ и симптомов АМК (FIGO System 1), включая обильные менструальные кровотечения (ОМК), а также потенциальных причин этих расстройств в зависимости от наличия или отсутствия органической патологии эндо- и миометрия (FIGO System 2, PALM-COEIN) [7]. В настоящее время активно продвигается новая инициатива FIGO MDC, призванная повысить осведомленность женщин и клиницистов о взаимосвязи ОМК и риска развития железодефицитных состояний [3, 8].

Снижение качества жизни женщин с ОМК определяется сочетанием циклического, регулярного менструального кровотечения с наличием постоянных сопутствующих ЖД/ЖДА-симптомов, хотя эта взаимосвязь нередко не прослеживается ни пациентками, ни их лечащими врачами [9]. Даже при установленном диагнозе ЖДА терапия пероральными препаратами железа является симптоматической, не устраняет основной причины заболевания, часто плохо переносится, что способствует снижению приверженности лечению и хроническому течению заболевания. Еще одна недооцененная проблема у женщин репродуктивного возраста – это здоровье будущих детей в случае наступления беременности и родов на фоне не диагностированного железодефицитного состояния. Развитие ЖДА сопряжено с повышенным риском гестационных осложнений, задержкой роста плода, рождением детей с нарушениями неврологического статуса и другими негативными последствиями для здоровья будущего потомства [10–12]. В связи с этим ключевое значение приобретают вопросы ранней диагностики ЖД, особенно доклинических форм, с выявлением возможной причины их возникновения, ее устранения и восполнения ЖД, что позволяет избежать нежелательных явлений, связанных с развитием анемии.

Эксперты FIGO надеются, что привлечение внимания женщин, клиницистов и организаторов здравоохранения к распространенной и все возрастающей проблеме взаимосвязи между ОМК и железодефицитными состояниями будет способствовать принятию мер, направленных на ее эффективное решение [3, 8]. В июне 2020 г. состоялся экспертный совет «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации», в резолюции которого отмечена необходимость проведения масштабных эпидемиологических исследований по изучению распространенности ЖДА в России как в целом, так и по отдельным регионам, со стратификацией по полу, возрасту, социально-экономическому положению. Кроме того, указывается на важность создания федерального регистра пациентов с ЖД/ЖДА, разработки и внедрения клинических рекомендаций и алгоритмов диагностики ЖД [13].

Дефиниции и последствия ОМК

Согласно общепризнанной классификации (FIGO System 1) нормальными показателями считаются: МЦ продолжительностью от 24 до 38 дней, длительность менструации ≤8 дней и объем менструальной кровопотери (МКП) ≤80 мл [7]. Однако в реальной клинической практике (РКП) объем МКП трудно оценить, поэтому эксперты FIGO реко-

мендуют клиницистам придерживаться определения NICE (National Institute of Health and Care Excellence), согласно которому ОМК трактуется как «чрезмерная ежемесячная кровопотеря, которая оказывает негативное влияние на физическое, социальное, эмоциональное состояние или существенно снижает качество жизни женщины» [14]. К сожалению, ОМК часто не рассматриваются в качестве ключевого фактора развития ЖД, тогда как даже незначительный недостаток железа, сохраняющийся в течение длительного времени, может оказывать негативное влияние на многие важные процессы в организме женщины.

Для оценки качества жизни женщин широко используется опросник SF-36 (Short Form-36), включающий 36 вопросов по 8 доменам (физическое функционирование, ролевая деятельность, соматическая боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальная функция, эмоциональное и психическое здоровье), из которых формируются 2 компонента здоровья: психологический и физический. По данным этого опросника, ассоциированные с ОМК симптомы оказывают значительное негативное влияние на качество жизни женщин [15], производительность труда, что приводит к прогулам на работе (абсентеизм) или пропуску школьных занятий, особенно при сопутствующем ЖД [16]. В целом связанные с ОМК железодефицитные состояния нередко имеют негативные социально-экономические последствия, которые могут испытывать не только пациентки, но и члены их семей, работодатели, медицинские работники и общество в целом.

Почему проблема ОМК недооценивается?

Распространенность ОМК среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 10 до 30% в зависимости от подхода к их оценке, клинических условий, социально-культурных и возрастных представлений о том, что отличает «нормальную» менструацию от «обильной» [14]. По оценке самих женщин репродуктивного возраста, ОМК встречаются в 25–50% случаев, при этом более 1/4 из них страдают от ЖДА [17]. Примерно у 2/3 пациенток репродуктивного возраста с ОМК развиваются железодефицитные расстройства различной степени тяжести, что может быть обусловлено регулярной кровопотерей во время менструаций, а также повышенной потребностью в железе во время беременности. Однако частота латентного ЖД, когда показатели гемоглобина еще в норме, но транспортные и органные запасы железа уже истощены, значительно выше при наличии ОМК [18].

Несмотря на высокую распространенность ОМК, их значение недооценивается как врачами, так и пациентками, которые часто не обращаются за медицинской помощью и не получают необходимое лечение. Препятствием для правильной и своевременной диагностики ОМК могут служить следующие факторы [14, 18, 19]:

- отсутствие четкой корреляции между оценкой женщинами объема МКП и фактической кровопотерей;
- низкий уровень осведомленности о рисках ОМК, а также склонность к адаптации к своему состоянию;
- недостаточная осведомленность врачей о возможных рисках ОМК и значимости проблемы в целом;
- отсутствие простых объективных методов измерения объема МКП в рутинной клинической практике, когда диагноз основывается на субъективной информации, предоставленной пациенткой;
- доступность услуг по диагностике и лечению ОМК может значительно различаться в отдельных медицинских учреждениях и регионах проживания женщин.

Таким образом, несмотря на очевидную взаимосвязь между ОМК и железодефицитными состояниями у женщин репродуктивного возраста, проблема не решается и в последние годы только нарастает. Причины неоптимального и непоследовательного ведения женщин с ОМК могут различаться, но во многом они являются следствием отсутствия четких рекомендаций, касающихся клинической и лабораторной оценки тяжести кровотечения, диагностики и лечения ЖД/ЖДА на фоне ОМК, недостатка знаний врачей об имеющихся в их распоряжении достаточно простых методах диагностики и малоинвазивных методах лечения [20]. В связи с этим назрела острая потребность в разработке междисциплинарных клинических рекомендаций по всем аспектам диагностики и лечения ОМК, ассоциированных с ЖД, который представляет угрозу не только здоровью и благополучию женщин, но и здоровью их потомства [8].

Дефицит железа и ЖДА

Железодефицитные состояния могут формироваться в результате многих причин: недостаточное поступление железа в организм (низкий социально-экономический статус, алиментарные факторы и др.) или нарушение его всасывания, увеличение потребности в железе (например, детский и подростковый возраст) или повышенные его потери. Согласно терминологии, указанной в клинических рекомендациях Минздрава России, «железодефицитная анемия (ЖДА) – это приобретенное заболевание, характеризующееся снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и тканевых депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина и эритроцитов, развиваются гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях» [21]. В этом документе в качестве основных причин развития ЖДА у женщин репродуктивного возраста указаны ОМК, беременность, роды (особенно повторные) и лактация.

Женщины чаще, чем мужчины, соблюдают различные ограничительные диеты (низкокалорийные, безглютеновые, вегетарианские/веганские и др.), оказывающие негативное влияние на обмен железа и синтез гемоглобина. Следует отметить также, что вследствие регулярной МКП потребность в железе у них почти вдвое выше, чем у мужчин, поэтому даже в развитых странах у большинства женщин при наступлении беременности запасы железа в организме оказываются недостаточными. К тому же у женщин часто выявляется дефицит не только железа, но и других микронутриентов, необходимых для кроветворения.

Железо в организме человека выполняет множество функций, поэтому понимание потенциального негативного воздействия ЖД требует от врача хотя бы минимального знания его метаболизма. Железо – важнейший микроэлемент, участвующий в сложных биохимических процессах, обеспечивающих дыхание, кроветворение и многие иммунобиологические реакции. Как известно, железо бывает двухвалентное (Fe^{2+}) и трехвалентное (Fe^{3+}), что предполагает его участие в окислительно-восстановительных реакциях. В организме человека железо содержится в нескольких формах: функциональное (60% в составе гемоглобина – гемовое), транспортное, связанное с белками плазмы (в основном, трансферрин), запасное (ферритин), а также клеточное (тканевое) железо в составе миоглобина и железосодержащих ферментов.

При развитии ЖД первоначально железо мобилизуется из ферритина, представляющего собой сложный белковый комплекс, выполняющий важную роль внутриклеточного депо легко метаболизируемого железа, которое локали-

зуется преимущественно в селезенке, печени и костном мозге. Несмотря на то, что в крови ферритин присутствует в небольших количествах, его концентрация отражает запасы железа в организме. По мере нарастания дефицита для поддержания нормального эритропоэза начинает расходоваться железо из указанных ферментов и белков, что происходит задолго до развития анемии, являющейся финальной стадией ЖД. Выделяют следующие последовательно развивающиеся стадии железодефицитного состояния [21].

- Предлатентный период, который характеризуется началом расходования железа из депо, но его участие в эритропоэзе не снижается, поэтому клинические и биохимические признаки ЖД отсутствуют, концентрация сывороточного железа (СЖ) остается в норме, но снижение уровня сывороточного ферритина (СФ) отражает скрытый ЖД.
- Латентный ЖД – это состояние, характеризующееся истощением запасов железа в организме, повышением общей железосвязывающей способности сыворотки и уровня трансферрина, снижением $SF < 30$ мкг/л, при этом концентрация гемоглобина остается в пределах референсных значений. В этот период отмечается снижение уровня тканевого и транспортного железа, его концентрации в сыворотке и появляются характерные симптомы ЖД. При отсутствии терапии у 65% женщин с латентным ЖД развивается ЖДА.
- ЖДА – III стадия ЖД с гематологическими, биохимическими и клиническими проявлениями недостаточности железа. Основным признаком ЖДА – снижение уровня гемоглобина как следствие декомпенсации системы эритропоэза.

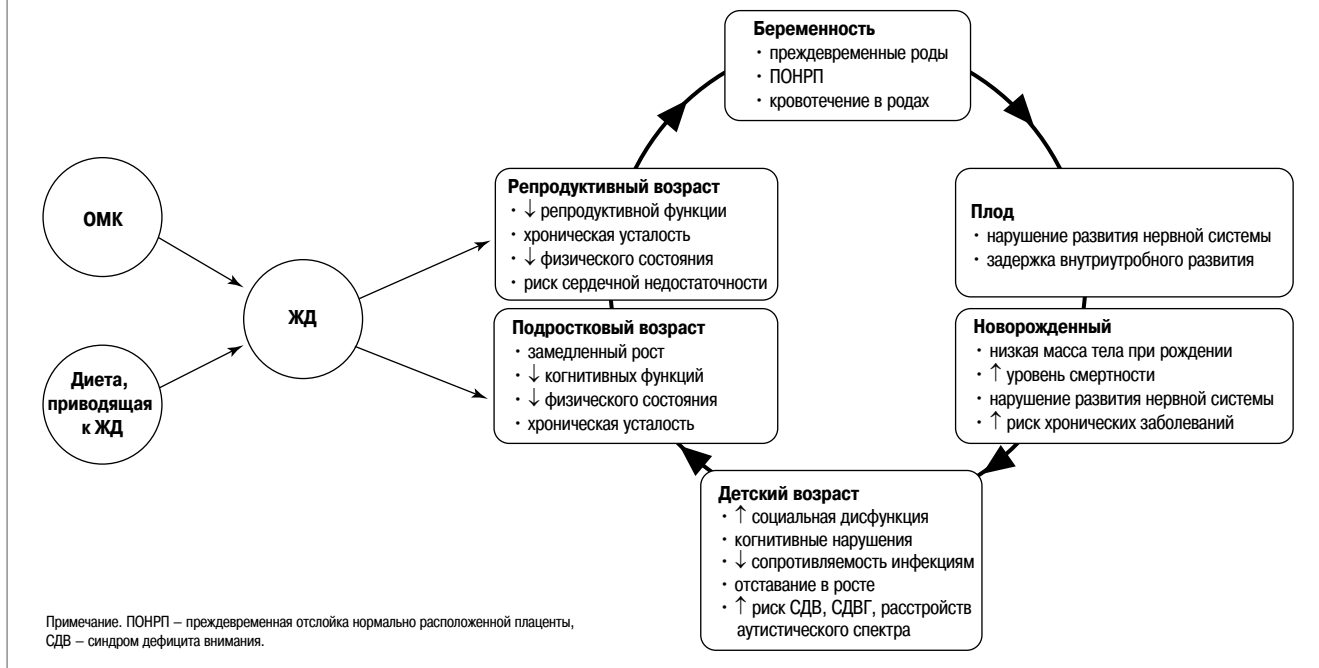
Негативные последствия ЖД для организма женщин

На недостаток железа в организме могут указывать не только бледность кожи и слизистых, но и такие симптомы, как частая головная боль, головокружение, повышенная тревожность, перепады настроения, депрессия, синдром беспокойных ног во сне, ломкость ногтей, сухость и выпадение волос. Постоянное чувство усталости, снижение способности переносить даже незначительную физическую нагрузку и выполнять обычные когнитивные задачи также могут быть связаны с ЖД/ЖДА, что крайне негативно сказывается на работоспособности и повседневной жизни женщины в целом [22].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота возникновения анемии беременных превышает 40%, а в странах с низким и средним уровнем дохода может достигать 65% [1]. Поскольку более 1/2 всех случаев анемии беременных непосредственно связаны с ЖД (до 80%), это свидетельствует о том, что существующие вне беременности запасы железа являются недостаточными для компенсации возрастающей во время беременности потребности в этом микроэлементе. По данным отечественных авторов, подавляющее большинство женщин к концу беременности имеют то или иное железодефицитное состояние, что часто бывает связано со скрытым ЖД до беременности [10]. Учитывая высокую распространенность ЖД среди женщин репродуктивного возраста, в текущих руководящих документах подчеркивается важность раннего скрининга этого состояния, выявления возможных причин и консультирования по вопросам питания женщин в рамках пренатального ухода [3, 14, 21].

Согласно общемировым литературным данным анемия повышает риск таких серьезных осложнений, как преж-

Рис. 1. Негативные последствия ЖД в различные периоды жизни [8].
Fig. 1. Adverse consequences of iron deficiency (ID) in different periods of lives [8].



дверменные роды, кровотечения в родах, родоразрешение путем кесарева сечения, послеродовая депрессия, рождение ребенка с низкой массой тела, и оказывает негативное влияние на развитие нервной системы плода [7, 11, 23–27] (рис. 1).

В последнее время особенно широко обсуждается негативное влияние ЖД на развитие головного мозга плода в антенатальном периоде, поскольку оно происходит с активным участием железосодержащих ферментов [28]. Это может повышать риски нарушений психомоторного и интеллектуального развития детей в будущем, возникновения расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), снижения интеллектуальных способностей, причем даже в тех случаях, когда имеющийся ЖД не достигает уровня ЖДА [11, 12, 29–31].

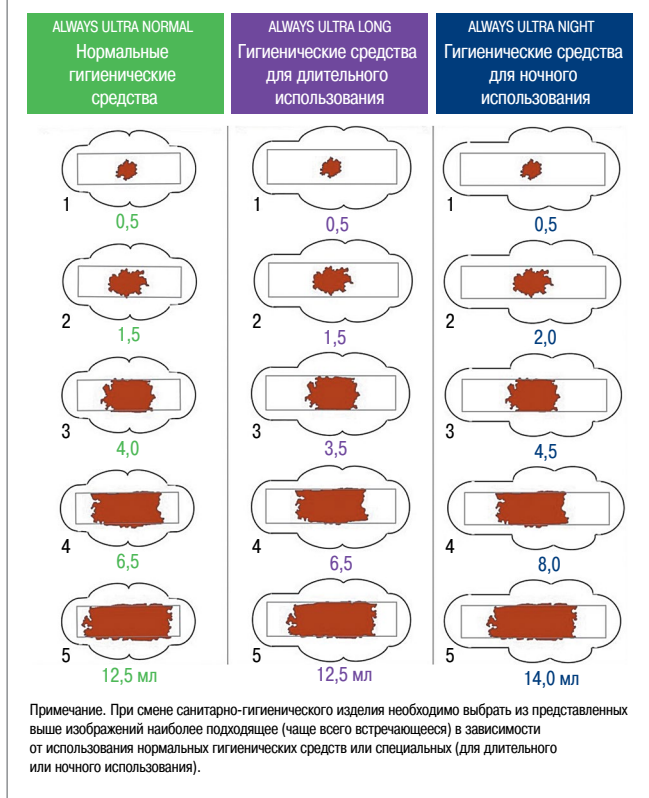
Пока точно не установлено, является ли наличие достаточного количества железа в организме матери особенно важным на определенных этапах развития головного мозга плода и возможна ли коррекция возникших нарушений при назначении добавок железа во время беременности [28, 32, 33]. В этом отношении большой интерес представляют результаты крупного шведского исследования, в котором учитывался гестационный срок при первом зарегистрированном диагнозе анемии (<30 или >30 нед) для оценки потенциальных критических «периодов» развития нарушений интеллектуального развития потомства в последующем [11]. В исследование была включена крупная когорта детей (n=532 232, 51,3% мужского пола), родившихся между январем 1987 и декабрем 2010 г., наблюдение за которыми осуществлялось до 31 декабря 2016 г. (средний возраст к этому моменту составил 17,6 года). Анемия, обнаруженная в течение первых 30 нед беременности, была связана с повышенным риском диагностики РАС (отношение шансов – ОШ 1,44), СДВГ (ОШ 1,37) и особенно снижением интеллектуальных способностей у потомства (ОШ 2,20) с учетом социально-экономических, материнских и связанных с беременностью факторов, которые могли повлиять на полу-

ченные результаты [11]. Важно отметить также, что тяжелая анемия во время беременности и родов значимо повышает риск материнской и детской смертности [34, 35].

Возможности ранней диагностики ОМК и железодефицитных нарушений

Несмотря на наличие характерных жалоб, обследование молодых женщин с регулярным МЦ, направленное на выявление чрезмерной МКП, проводится не всегда, хотя среди причин хронической постгеморрагической анемии на первом месте находятся именно АМК [2]. Актуальность проблемы АМК у женщин репродуктивного возраста трудно переоценить, и она требует комплексного решения на основе имеющихся отечественных и зарубежных руководящих документов последних лет [6, 20, 36]. Как уже отмечалось, поскольку величину МКП трудно точно определить, клиницисты должны придерживаться определения NICE [6, 14]. Следует информировать пациенток о том, как можно отличить обильные менструации от нормальных, в этом могут помочь специальные опросники, позволяющие заподозрить наличие ОМК. В одном из крупных наблюдательных исследований с участием 15 107 женщин в возрасте от 18 до 49 лет, проживающих в Канаде, США, Бразилии, Франции и России, оценивалась распространенность ОМК среди женщин репродуктивного возраста и их «путь» к диагностике и терапии [19]. Авторы использовали анкету для первоначального скрининга ОМК, ранее предложенную группой независимых экспертов [Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-based Learning for best Practice (HELP) Group], имеющих клинический опыт в диагностике/лечении ОМК и заинтересованных в обучении врачей на основе доказательных данных. Положительный ответ как минимум на 3 из 7 следующих утверждений позволяет предположить наличие ОМК:

- «мои менструации длятся более 7 дней каждый месяц»;
- «мне приходится менять гигиенические прокладки в течение ночи»;

Рис. 2. Метод пиктограмм для оценки МКП [38].**Fig. 2. The pictogram method for assessing menstrual blood loss [38].**

- «я опасаясь неприятных инцидентов, связанных с кровотечением»;
- «в более „тяжелые“ дни я должна менять средства защиты чаще, чем через каждые 2 ч»;
- «я отмечаю выделение больших кровяных сгустков во время менструации»;
- «я ощущаю слабость или одышку во время менструации»;
- «я избегаю социальной активности или вынуждена использовать определенную одежду в менструальные дни».

По результатам опросника HELP Group, практически каждая вторая женщина (6210/41,1%) имела ОМК, при этом у 2711 (43,6%) участниц обнаружена какая-либо органическая патология (миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия и др.), чаще это были женщины более старшего возраста. Примерно 1/3 участниц (n=2011) поставлен диагноз ОМК без органической причины [19]. Женщины могут столкнуться с ОМК в любом возрасте, часто в молодом: в 27,3% случаев ОМК наблюдались с раннего возраста, в 21,9% дебют был после смены или прекращения контрацепции, в 23,8% ОМК начались после родов, в 22,3% случаев – в перименопаузе [19]. Следует отметить, что примерно 3/4 женщин активно искали информацию об обильных менструациях в интернете, обсуждали ее с членами семьи или с подругами. Женщины терпели бремя тяжелых симптомов кровотечения в течение длительного времени, прежде чем принять меры, поэтому среднее время от появления первых симптомов до обращения за медицинской помощью составило около 3 лет. Почти 1/2 (48%) женщин не обращались к врачу, поскольку считали обильные менструации своей «особенностью», а более 1/3 (36%) думали, что «должны справиться с этой проблемой самостоятельно».

». Всего 47% женщин обращались к гинекологу, чтобы понять, являются ли эти симптомы нормальными (66%) и почему они возникают (58%). Что касается российской когорты участниц этого исследования, то 54% женщин никогда не проходили диагностику и не лечились, 25% женщин сообщили, что врач не воспринял их жалобы на обильные менструации серьезно, у 13% женщин был поставлен диагноз ОМК, но лечение не назначено [19]. В целом только 20% опрошенных женщин назначено необходимое лечение, которое было успешным у 69% пациенток. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) были наиболее часто назначаемым методом лечения ОМК, внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ) использовалась лишь у небольшого числа женщин. Это исследование привнесло новые данные о распространенности ОМК, подтвердив, что обильные менструации встречаются гораздо чаще, чем это предполагалось ранее [19].

В РКП помочь оценить МКП может метод менструальных пиктограмм (рис. 2), который предлагает пациенткам на основе изображения степени пропитывания широко используемых гигиенических средств самостоятельно рассчитать приблизительный объем МКП, поскольку объективно он может быть оценен только с помощью «золотого стандарта» – алкалин-гематинового метода [37, 38]. Метод оценки менструальных пиктограмм может быть полезен как для постановки диагноза, так и для мониторинга эффективности гемостатической терапии.

Следует помнить, что только прицельный опрос пациенток, направленный на выявление возможных ОМК, и своевременная терапия могут служить реальной профилактикой развития железодефицитных состояний, что особенно важно при планируемой беременности из-за потенциальных негативных ее последствий для будущего ребенка.

Лабораторная диагностика железодефицитных состояний

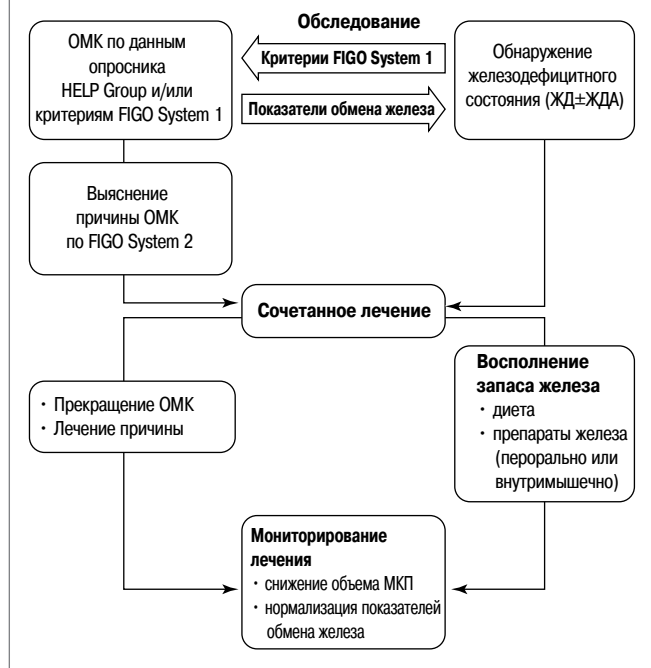
По данным ВОЗ в России 21% женщин в возрасте 15–49 лет страдают от анемии [1]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям скрининг по выявлению возможной анемии нужно проводить у всех небеременных женщин каждые 5–10 лет в течение всего репродуктивного периода, а ежегодный скрининг – при наличии факторов риска развития ЖД (ОМК или кровотечения иной природы, недостаточное потребление железа и предшествующий диагноз ЖДА) [6].

При подозрении на наличие ОМК по данным опросника HELP Group [19] и опираясь на номенклатурную классификацию симптомов нормальных и АМК в репродуктивном возрасте (FIGO System 1), необходимо одновременно обследовать пациентку в двух направлениях: первое – исключить органическую патологию или другие возможные причины АМК (например, коагулопатию), используя классификационную систему (FIGO System 2) [7]; второе – провести обследование на наличие железодефицитного состояния с использованием общепринятых лабораторных тестов, следуя принципу видного эксперта FIGO M. Munro: «Если вы видите пациентку с ОМК, подумайте о возможном дефиците железа» [8]. Аналогичным образом, если у женщины репродуктивного возраста случайно обнаруживается ЖД, ее следует обследовать на наличие ОМК с последующим назначением комплексного лечения и мониторинга показателей железа (рис. 3).

Учитывая гетерогенность и малую специфичность симптомов железодефицитных состояний, решающее значение в диагностике имеют лабораторные исследования с определением показателей функционального железа (гемоглобин,

Рис. 3. Ведение женщин с сочетанными нарушениями: ОМК+ЖД/ЖДА [8].

Fig. 3. Management of women with concomitant disorders: heavy menstrual bleeding +ID/iron deficiency anemia [8].



гематокрит), депонированного железа (СФ), транспортного железа (СЖ), а также трансферрина и коэффициента насыщения трансферрина железом.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям всем пациентам с подозрением на ЖДА необходимо провести следующие исследования [21]:

- общий (клинический) анализ крови, гематокрит, число эритроцитов, ретикулоцитов в крови с определением среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах и среднего объема эритроцитов;
- сывороточные показатели обмена железа: СФ, трансферрин, общая железосвязывающая способность сыворотки, СЖ и коэффициент насыщения трансферрина железом для верификации абсолютного ЖДА.

Таким образом, ЖДА характеризуют: снижение уровня гемоглобина, гематокрита, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, средней концентрации гемоглобина в эритроцитах и среднего объема эритроцитов, а морфологические признаки включают гипохромию эритроцитов и анизцитоз со склонностью к микроцитозу. Количество эритроцитов при ЖДА обычно находится в пределах нормы, ретикулоцитоз не характерен, но может присутствовать у пациенток с продолжающимися кровотечениями [21]. В сложных клинических случаях для выявления скрытого ЖДА рекомендуется определение в крови уровня растворимых рецепторов трансферрина (soluble transferrin receptor – sTfR), который увеличивается пропорционально дефициту тканевого железа, является чувствительным ранним маркером ЖДА и одним из способов оценки количества доступного железа в организме.

Своевременную диагностику железодефицитных состояний затрудняет отсутствие четких пороговых значений показателей клинического анализа крови для диагностики ЖДА. Так, в последних отечественных клинических рекомендациях есть только указание на целевые для женщин

уровни гемоглобина (120–140 г/л) и СФ (40–60 мкг/л) [2]. В заключении экспертного совета «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации» описаны критерии постановки диагноза ЖДА для женщин фертильного возраста при наличии факторов риска ЖДА: концентрация гемоглобина <120 г/л (110 г/л у беременных) и СФ <30 мкг/л. Указаны также критерии диагноза латентного ЖДА, к которым, несмотря на отсутствие анемии, относится наличие микроцитоза, гипохромии эритроцитов и/или содержание СФ <15 мкг/л [13].

Всем ли женщинам следует проводить измерение СФ, тем более при подозрении на ОМК? В результате недавнего исследования ВОЗ, целью которого явилось изучение концентрации железа и маркеров железодефицитного состояния в ряде популяций и у отдельных лиц, сделано заключение, что концентрация СФ должна использоваться для диагностики ЖДА у предположительно здоровых лиц [39]. В отсутствие какого-либо воспалительного процесса, хронического заболевания или аутоиммунного расстройства уровни СФ отражают запасы железа в организме и не меняются в случае приема железосодержащих препаратов перед исследованием, в отличие от показателей СЖ [40]. Согласно Российским клиническим рекомендациям по АМК определение уровня СФ является основным тестом для диагностики ЖДА и входит в перечень необходимых обследований, определяющих качество оказания медицинской помощи [6]. Однако клиницисту важно знать, что физиологические изменения гормонального фона, состава крови, гемодинамики и концентрации маркеров воспаления во время беременности способствуют повышению СФ и могут ошибочно указывать на достаточный запас железа в организме.

Профилактика и лечение железодефицитных состояний у женщин с ОМК

Дефицит железа является причиной или одним из ключевых факторов развития анемии у женщин репродуктивного возраста во всем мире [1]. В связи с этим первичной профилактикой латентного ЖДА может служить адекватное сбалансированное питание человека в любом возрасте, однако оно не может восполнить потери железа у страдающих ОМК женщин, имеющих повышенные потребности в этом микроэлементе [30]. Следует отметить также, что закисное гемовое двухвалентное железо, хотя и хорошо всасывается в кишечнике, но содержится в малом количестве не всегда полезных продуктов питания (в основном в красном мясе), а окисное негемовое трехвалентное железо имеет низкую биодоступность.

Главной задачей гинеколога при выявлении ОМК является назначение терапии, направленной на быстрое прекращение высоких ежемесячных потерь железа путем снижения избыточной МКП. Согласно Российским клиническим рекомендациям по АМК (2021 г.) основные медикаментозные методы лечения ОМК, не связанных с органической патологией, включают негормональные препараты (антифибринолитики, нестероидные противовоспалительные средства) и гормональные средства (КОК, прогестины в виде пероральных и внутриматочных форм) [6]. В этом документе указывается, что КОК относятся к терапии 1-й линии для снижения величины МКП у пациенток с ОМК, нуждающихся в контрацепции, а назначение прогестагенов в качестве альтернативы КОК возможно только в пролонгированном 21-дневном режиме, поскольку их применение в лютеиновую фазу цикла малоэффективно и не должно использоваться с гемостатической целью [6].

Поскольку все КОК снижают объем МКП, многие гинекологи неправомочно полагают, что это закономерно способствует повышению показателей гемоглобина и СФ, однако это не так. Снижение кровопотери <50% при проведении медикаментозной терапии ОМК может не приводить к нормализации показателей метаболизма железа и не оказывать желаемого лечебного эффекта, тем более что даже в случае выявления ЖД не всегда проводится необходимый мониторинг результатов лечения. Отсутствие положительной динамики гемоглобина и ферритина при снижении ОМК на 35–40% отмечено в двух более ранних рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с применением низкодозированного КОК, содержащего этинилэстрадиол 30 мкг / ЛНГ, или транексамовой кислоты [41, 42].

Комбинация идентичного эндогенному эстрадиолу (Э2) натурального эстрогена эстрадиола валерата (Э2В) и прогестина IV поколения диеногеста (ДНГ) в динамическом режиме дозирования (Э2В/ДНГ), приближенном к гормональным колебаниям в естественном цикле женщины, и короткий безгормональный интервал (всего 2 дня) являются ключевыми особенностями препарата Клайра®. Такой режим дозирования гормональных компонентов (первые две таблетки с 3 мг эстрогена вызывают раннюю пролиферацию эндометрия и способствуют повышению чувствительности к воздействию прогестина), наряду с мощным антипролиферативным влиянием ДНГ, обеспечивает стабильность эндометрия и может способствовать сокращению длительности и объема МКП, достигающему 88% после 6 мес лечения, что в итоге приводит к повышению уровней гемоглобина и ферритина. Эти выводы основаны на результатах объединенного анализа двух многонациональных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований III фазы, в которых препарат сравнивался с плацебо у женщин с ОМК и/или продолжительными менструальными кровотечениями [43]. К настоящему времени КОК, содержащая комбинацию Э2В/ДНГ, является одним из наиболее изученных в мире. Более 15 тыс. женщин приняли участие в РКИ и в исследованиях РКИ, посвященных в том числе его влиянию на объем МКП [44–46]. Максимальная продолжительность и интенсивность менструальных кровотечений значительно снижались в ходе крупного многоцентрового наблюдательного исследования CONTENT (n=3150), проводившегося в условиях РКИ. К концу этого исследования на фоне Э2В/ДНГ 54% женщин описывали кровотечения отмены как «незначительные/скудные», а у 48,7% женщин их длительность составляла всего 1–2 дня [46].

Стоит отметить также, что в отличие от других КОК препарат Клайра® имеет зарегистрированное показание для лечения ОМК и/или длительных менструальных кровотечений, что отражено в инструкции к препарату¹. Это подчеркивается в Российских клинических рекомендациях по АМК от 2021 г. [6] и в Национальных критериях приемлемости методов контрацепции от 2023 г. [47].

Несмотря на достаточно широкое применение в нашей стране препарата Э2В/ДНГ, удовлетворенность российских женщин и врачей этим методом должным образом не оценивалась, хотя данный показатель играет ключевую роль в обеспечении не только надежной контрацепции, но и приверженности лечению, имеющей принципиальное значение в отношении снижения объема МКП. Недавно опубликованы результаты проспективного многоцентрового наблюдатель-

ного исследования «Лебедь» (Q-SWAN – Qlaira, Satisfaction, WomAN – «Клайра, удовлетворенность, женщина»), которое проводилось в условиях РКИ в 28 российских исследовательских центрах [48]. Целью исследования было изучение удовлетворенности молодых женщин (18–35 лет, средний возраст 27,8 года), а также их лечащих врачей применением препарата Э2В/ДНГ за 6-месячный период наблюдения. В исследовании принимали участие как женщины с ОМК, так и без них. Хотя исследование Q-SWAN не было сравнительным, его результаты полностью согласуются с данными, полученными ранее в клинических и наблюдательных исследованиях, в том числе в РКИ, касающихся удовлетворенности пользователей и приверженности препарату Э2В/ДНГ [45, 46].

В исследовании «Лебедь» препарат оказывал положительное влияние на профиль кровотечений и контроль цикла, что нашло отражение в высокой приверженности женщин данному методу контрацепции: 98,4% женщин и 100% врачей были «очень довольны» или «довольны» лечением, независимо от наличия или отсутствия исходных ОМК. Препарату Э2В/ДНГ хорошо переносился, общая частота нежелательных явлений составила 7,1%. Большинство (97,8%) женщин решили продолжить прием препарата после завершения исследования.

В литературе довольно часто обсуждается вопрос контроля цикла при применении КОК с эстрогеном, идентичным натуральному 17β-эстрадиолу. В исследовании «Лебедь» межменструальные кровотечения исходно отмечали 4,3% участниц, небольшое увеличение наблюдалось после 3 мес (9,7%) приема Э2В/ДНГ, что было ожидаемо в период адаптации к гормональному препарату, о чем необходимо предварительно информировать женщин, при заключительном визите этот показатель был ниже исходного (2,6%). Ранее совокупный ретроспективный анализ первичных данных, полученных в 12 клинических исследованиях с применением данного препарата у женщин в двух возрастных группах – ≤25 (n=1309) и >25 (n=2132) лет, – показал его сходное влияние на профиль менструальных кровотечений [49].

Таким образом, к преимуществам препарата Клайра® в отношении характеристик МЦ, в том числе величины МКП, можно отнести доказанный профиль эффективности в отношении снижения кровопотери и нормализации показателей обмена железа, высокую приверженность лечению и возможность его применения в широком возрастном диапазоне в течение всего репродуктивного периода.

В Российских клинических рекомендациях по АМК большое внимание уделено также и другому эффективному методу лечения ОМК с помощью внутриматочного воздействия прогестагена: «Рекомендуется назначение ЛНГ в форме внутриматочной терапевтической системы с ЛНГ (ВМС-ЛНГ) для снижения величины МКП у пациенток с ОМК, не заинтересованных в беременности» [6], что соответствует инструкции по ее применению². В рекомендациях NICE по диагностике и лечению ОМК ВМС-ЛНГ (Мирена®) также рассматривается в качестве лечения первого выбора в отсутствие установленной органической патологии матки [14].

Результаты многих РКИ по сравнению Мирена® с другими методами лечения ОМК показали ее значительное преимущество в отношении снижения МКП и повышения качества жизни женщин [50, 51]. В. Chen и соавт. в многоцентровом исследовании изучали контрацептивную надежность и безопасность использования ВМС-ЛНГ у женщин

¹Актуальная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Клайра® от 31.05.2023.

²Актуальная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мирена® от 22.03.2024.

в возрасте от 16 до 45 лет [52]. Кроме того, они оценивали изменения величины МКП в течение 28-дневных циклов вплоть до 26-го цикла лечения (2 года) у женщин, которые исходно считали ее чрезмерной (n=150), по сравнению с женщинами, не предъявлявшими таких жалоб (n=1513). Большинство женщин с ОМК отметили, что более не испытывают чрезмерной кровопотери уже к концу 1-го (74,7%) и 2-го (83,8%) циклов лечения. К концу 6, 13 и 26-го цикла 92,1, 92,7 и 97,1% женщин соответственно отметили отсутствие ОМК [52]. Показано, что Мирена® не уступает по своей эффективности в отношении ОМК абляции эндометрия, экономическая рентабельность при ее использовании выше, и к тому же этот метод лечения позволяет сохранить матку у молодых женщин [53, 54].

Таким образом, Клайра® и Мирена® являются единственными гормональными препаратами, зарегистрированными для контрацепции и лечения ОМК, не связанных со структурными нарушениями матки^{1,2}, поскольку их выраженный эффект в снижении МКП и восстановлении уровней гемоглобина и ферритина подтвержден в исследованиях с высоким уровнем доказательности.

При выявлении ОМК-ассоциированных железодефицитных состояний целесообразно назначать препараты для восполнения запаса железа, их выбор должен основываться на высокой биодоступности при минимальных побочных эффектах. Внутривенное лечение назначается пациенткам, которые не переносят пероральные препараты железа или на их фоне не удается достичь необходимых результатов. Лечение железосодержащими препаратами должно осуществляться на междисциплинарной основе. Акушеры-гинекологи часто не осведомлены о протоколах последующего наблюдения и оценки адекватного ответа на лечение [55]. К тому же, согласно имеющимся данным, для терапии анемии средней и тяжелой степени недостаточно перорального приема препаратов двух- или трехвалентного железа. В этом случае следует сочетать прием препаратов сульфата железа с назначением пролонгированного или рекомбинантного эритропоэтина с переходом на внутривенное введение препаратов железа [10].

В завершении необходимо остановиться на **наиболее частых ошибках, которые врачи допускают при ведении пациенток с ОМК:**

- назначение неэффективных (этамзилат, прогестагены во II фазу цикла) или устаревших (Викасол, окситоцин) лекарственных препаратов, а также препаратов в неадекватных терапевтических дозах (транексамовая кислота);
- проведение гормонального гемостаза без адекватной оценки состояния эндо- и миометрия (зачастую на фоне имеющейся патологии эндометрия), а также с нарушением схемы приема препаратов;
- неоптимальный выбор гормонотерапии для снижения кровопотери и вторичной профилактики ОМК (назначаются монофазные КОК или прогестагены в циклическом режиме).

Чтобы избежать ошибок, врачи должны обследовать и лечить пациенток в соответствии с текущими руководящими документами [3, 6, 14, 21].

Заключение

Несмотря на многообразие терапевтических подходов и достаточно полное понимание патологических процессов, лежащих в основе ОМК-ассоциированных железодефицитных расстройств, они остаются самыми частыми нарушениями, в том числе у женщин репродуктивного возраста. Эти расстройства несут значительные риски для матери,

плода и новорожденного в случае наступления беременности. Акушеры-гинекологи находятся в уникальном положении в вопросах оказания первичной медицинской помощи женщинам с такими нарушениями, поскольку от их компетенции и правильных решений зависят своевременная диагностика и терапия ОМК, направленная на устранение избыточной потери железа и профилактику нежелательных явлений, связанных с развитием анемии.

Действующие клинические рекомендации по АМК и ЖДА призваны помочь акушерам-гинекологам и гематологам в их ежедневной работе. Однако на настоящий момент возникла потребность в разработке междисциплинарного руководства, освещающего все аспекты ведения женщин с ОМК и железодефицитными состояниями, о чем свидетельствует призыв мировой научной общественности [8, 20].

Статья подготовлена при поддержке компании «Байер».

The article was prepared with the support of Bayer.

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

Authors' contribution. The author declares the compliance of authorship according to the international ICMJE criteria.

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

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

MA-M_QLA-RU-0057-1

Литература/References

1. WHO. The Global Prevalence of Anaemia in 2011. WHO. Accessed July 1, 2019. Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/177094/9789241564960_eng.pdf. Accessed: 01.07.2024.
2. Баранов И.И., Сальникова И.А., Нестерова Л.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитных состояний: взгляд из 2022 г. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2022;10(2):56-64 [Baranov II, Salnikova IA, Nesterova LA. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency: the view from 2022. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2022;10(2):56-64 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2022-10-2-56-64
3. International Federation of Gynecology and Obstetrics. FIGO Statement: Iron deficiency and anaemia in women and girls. 2023. Available at: www.figo.org/resources/figo-statements/iron-deficiency-and-anaemia-women-and-girls. Accessed: 01.07.2024.
4. Williams AM, Addo OY, Grosse SD, et al. Data needed to respond appropriately to anemia when it is a public health problem. *Ann NY Acad Sci*. 2019;1450(1):268-80. DOI:10.1111/nyas.14175
5. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):15-31. DOI:10.1111/nyas.14092
6. Аномальные маточные кровотечения. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ). 2021 [Anom-

- al'nye matochnye krvotечeniia. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva akusherov-ginekologov (ROAG). 2021 (in Russian)].
7. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Obstet Gynecol.* 2018;143(3):393-408. DOI:10.1002/ijgo.12666
 8. Munro MG, Mast AE, Powers JM, et al. The relationship between heavy menstrual bleeding, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(1):1-9. DOI:10.1016/j.ajog.2023.01.017
 9. Kocaoz S, Cirpan R, Degirmencioglu AZ. The prevalence and impacts heavy menstrual bleeding on anemia, fatigue and quality of life in women of reproductive age. *Pak J Med Sci.* 2019;35(2):365-70. DOI:10.12669/pjms.35.2.644
 10. Романов А.Ю., Солдатова Е.Е., Гаджиева А.Р., Кесова М.И. Профилактика железодефицитной анемии при беременности и лактации. *Медицинский совет.* 2020;(3):85-9 [Romanov AY, Soldatova EE, Gadzhieva AR, Kesova MI. Prevention of iron deficiency anemia in pregnancy and lactation. *Medical Council.* 2020;(3):85-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-3-85-89
 11. Wieggersma AM, Dalman C, Lee BK, et al. Association of prenatal maternal anemia with neurodevelopmental disorders. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(12):1294-304. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2019.2309
 12. Janbek J, Sarki M, Specht IO, Heitmann BL. A systematic literature review of the relation between iron status/anemia in pregnancy and offspring neurodevelopment. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(12):1561-78. DOI:10.1038/s41430-019-0400-6
 13. Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2020;8(4):28-36 [Expert council resolution on iron-deficiency anemia in women. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2020;8(4):28-36 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2020-14004
 14. National Institute of Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline. 2018. Last updated: 24 May 2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>. Accessed: 01.07.2024.
 15. Shimamoto K, Hirano M, Wada-Hiraike O, et al. Examining the association between menstrual symptoms and health related quality of life among working women in Japan using the EQ-5D. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):325. DOI:10.1186/s12905-021-01462-7
 16. Schoep ME, Adang EMM, Maas JWM, et al. Productivity loss due to menstruation-related symptoms: a nationwide cross-sectional survey among 32 748 women. *BMJ Open.* 2019;9(6):e026186. DOI:10.1136/bmjopen-2018-026186
 17. Schoep ME, Nieboer TE, van der Zanden M, et al. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6):569e1-7. DOI:10.1016/j.ajog.2019.02.048
 18. Munro MG. Abnormal uterine bleeding: A well-travelled path to iron deficiency and anemia. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;150(3):275-7. DOI:10.1002/ijgo.13180
 19. Da Silva Filho AL, Caetano C, Lahav A, et al. The difficult journey to treatment for women suffering from heavy menstrual bleeding: a multinational survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2021;26(5):390-8. DOI:10.1080/13625187.2021.1925881
 20. Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. *Adv Ther.* 2021;38(1):201-25. DOI:10.1007/s12325-020-01564-y
 21. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации. 2021. [Zhelezodefitsitnaia anemiia. Klinicheskie rekomendatsii. 2021 (in Russian)].
 22. Dugan C, MacLean B, Cabolis K, et al. The misogyny of iron deficiency. *Anaesthesia.* 2021;76(Suppl. 4):56-62. DOI:10.1111/anae.1543224
 23. Beckert RH, Baer RJ, Anderson JG, et al. Maternal anemia and pregnancy outcomes: a population-based study. *J Perinatol.* 2019;39(7):911-9. DOI:10.1038/s41372-019-0375-0
 24. Adam I, Salih Y, Hamdan HZ. Association of Maternal Anemia and Cesarean Delivery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(2):490. DOI:10.3390/jcm12020490
 25. Ardic C, Usta O, Omar E, et al. Relationship between anaemia during pregnancy and preterm delivery. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(7):903-6. DOI:10.1080/01443615.2019.1572726
 26. Azami M, Badfar G, Khalighi Z, et al. The association between anemia and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2019;10(2):115-24. DOI:10.22088/cjim.10.2.115
 27. Bailey RL, West KP Jr, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl. 2):22-33. DOI:10.1159/000371618
 28. Moos T, Skjørringe T, Thomsen LL. Iron deficiency and iron treatment in the fetal developing brain – a pilot study introducing an experimental rat model. *Reprod Health.* 2018;15(Suppl. 1):93. DOI:10.1186/s12978-018-0537-0
 29. Ших Е.В., Бриль Ю.А. Железодефицит: катастрофа для нейрогенеза. *StatusPraesens.* 2018;5:82-8 [Shikh EV, Bril' YuA. Zhelezodefitsit: katastrofa dlia neurogeneza. *StatusPraesens.* 2018;5:82-8 (in Russian)].
 30. Виноградова М.А. Анемия у женщин репродуктивного возраста: диагностика и коррекция железодефицита. *Акушерство и гинекология.* 2019;6:140-5 [Vinogradova MA. Anemia in reproductive-aged women: diagnosis and correction of iron deficiency. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;6:140-5 (in Russian)]. DOI:10.18565/aiq.2019.6.140-145
 31. Georgieff MK. The importance of iron deficiency in pregnancy on fetal, neonatal, and infant neurodevelopmental outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;162(Suppl. 2):83-8. DOI:10.1002/ijgo.14951
 32. Oh C, Keats EC, Bhutta ZA. Vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12(2):491. DOI:10.3390/nul2020491
 33. Athe R, Dwivedi R, Pati S, et al. Meta-analysis approach on iron fortification and its effect on pregnancy and its outcome through randomized, controlled trials. *J Fam Med Prim Care.* 2020;9(2):513-9. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_817_19
 34. Daru J, Zamora J, Fernández-Félix BM, et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and postpartum: a multilevel analysis. *Lancet Glob Health.* 2018;6(5):e548-54. DOI:10.1016/S2214-109X(18)30078-04
 35. Jung J, Rahman MM, Rahman MS, et al. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):69-82. DOI:10.1111/nyas.14112
 36. Чернуха Г.Е. Актуальность проблемы аномальных маточных кровотечений у молодых женщин и ее комплексное решение в свете российских рекомендаций 2021. *Гинекология.* 2022;24(3):198-205 [Chernukha GE. Relevance of abnormal uterine bleeding issue in young women and its comprehensive solution considering 2021 Russian Guidelines. *Gynecology.* 2022;24(3):198-205 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.3.201683
 37. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. Pictorial methods to assess heavy menstrual bleeding in research and clinical practice: a systematic literature review. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):24. DOI:10.1186/s12905-020-0887-y
 38. Singh SS, Calaf Alsina J, Vannuccini S, et al. Clinical perspectives on the menstrual pictogram for the assessment of heavy menstrual bleeding. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(4):hoac048. DOI:10.1093/hropen/hoac048
 39. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization, 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>. Accessed: 01.07.2024.
 40. Finkelstein JL, Fothergill A, Guetterman HM, et al. Iron status and inflammation in women of reproductive age: A population-based biomarker survey and clinical study. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;49:483-94. DOI:10.1016/j.clnesp.2022.02.123

41. Shabaan MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: A randomized clinical trial. *Contraception*. 2011;83(1):48-54. DOI:10.1016/j.contraception.2010.06.011
42. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;116(4):865-75. DOI:10.1097/AOG.0b013e3181f20177
43. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16(4):258-69. DOI:10.3109/13625187.2011.591456
44. Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception*. 2009;80(5):436-44. DOI:10.1016/j.contraception.2009.03.018
45. Fruzzetti F, Paoletti AM, Fidecicchi T, et al. Contraception with estradiol valerate and dienogest: adherence to the method. *Open Access J Contracept*. 2019;10:1-6. DOI:10.2147/OAJC.S204655
46. Briggs P, Serrani M, Vogtländer K, Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. *Int J Womens Health*. 2016;8:477-87. DOI:10.2147/IJWH.S107586
47. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Прилепская В.Н. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции 2023: фокус на сохранение репродуктивного здоровья женщин. *Гинекология*. 2023;25(2):124-32 [Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Prilepskaya VN. National medical eligibility criteria for contraceptive use 2023: focus on women's reproductive health: A review. *Gynecology*. 2023;25(2):124-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2023.2.202236
48. Прилепская В.Н., Андреева Е.Н. Удовлетворенность молодых женщин препаратом Э2В/ДНГ в реальной клинической практике в России: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования «Лебедь». *Акушерство и гинекология*. 2024;3:108-17 [Prilepskaya VN, Andreeva EN. Satisfaction of young women with estradiol valerate/dienogest in real clinical practice in Russia: results of prospective multicenter observational study Q-SWAN. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;3:108-17 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2024.21
49. Jensen JT, Bitzer J, Nappi RE, et al. Pooled analysis of bleeding profile, efficacy and safety of oral oestradiol valerate/dienogest in women aged 25 and under. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(2):98-105. DOI:10.1080/13625187.2020.1731734
50. Gemzell-Danielsson K, Kubba A, Caetano CF. Thirty years of Mirena: a story of innovation and change in women's healthcare. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100:614-8. DOI:10.1111/aogs.14110
51. Agarwal M, Singh S, Sinha S, et al. Comparison of Bleeding Pattern and Quality of Life Before and After the Insertion of a Levonorgestrel Intrauterine System for Heavy Menstrual Bleeding: A Seven-Year Review. *Cureus*. 2023;15(3):36142. DOI:10.7759/cureus.36142
52. Chen BA, Eisenberg DL, Schreiber CA, et al. Bleeding changes after levonorgestrel 52-mg intrauterine system insertion for contraception in women with self-reported heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(4S):S888.e1-6. DOI:10.1016/j.ajog.2019.11.1288
53. Beelen P, van den Brink MJ, Herman MC, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus endometrial ablation for heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(2):187.e1-10. DOI:10.1016/j.ajog.2020.08.016
54. Van den Brink MJ, Beelen P, Herman MC, et al. The levonorgestrel intrauterine system versus endometrial ablation for heavy menstrual bleeding: a cost-effectiveness analysis. *BJOG*. 2021;128:2003-11. DOI:10.1111/1471-0528.16836
55. Okam MM, Koch TA, Tran MH. Iron deficiency anemia treatment response to oral iron therapy: a pooled analysis of five randomized controlled trials. *Haematologica*. 2016;101:e6-7. DOI:10.3324/haematol.2015.129114

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Химиопрофилактические свойства 3,3'-дииндолилметана: от экспериментального до клинического применения

А.В. Власов¹, О.В. Якушевская^{✉2}

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

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

Аннотация

В основе идеи канцеропрофилактического направления в медицине лежит коррекция инициальных эпигенетических нарушений в клетке, т.е. реализация реверсии патологического генома. Накоплены убедительные данные, подтверждающие потенциальную противоопухолевую активность соединений, полученных из овошей семейства крестоцветных рода *Brassicaceae*. Индол-3-карбинол и 3,3'-дииндолилметан (DIM) исследовали на предмет их использования в качестве химиопрофилактических средств. DIM образуется в кислой среде желудка в результате димеризации мономеров индол-3-карбинола. В настоящее время невозможно выделить специфический вектор влияния DIM на молекулярном уровне. В обзоре суммированы плейотропные эффекты DIM, направленные на коррекцию обратимых эпигенетических изменений в опухолевых клетках. Сделан акцент на наиболее важные клеточные и молекулярные события, которые эффективно модулируются DIM. Основной профиль компетенций DIM касается управления передачей внутриклеточных сигналов и коррекции начальных молекулярно-генетических изменений на уровне ключевых участников сигнальных путей (NF-κB/Wnt/Akt/mTOR), приводящих к развитию онкологического заболевания. Способность DIM дифференцированно модулировать апоптоз опухолевых клеток наблюдали в доклинических исследованиях. Сформулировано предположение о том, что с помощью DIM возможно увеличить эффективность химиотерапевтических соединений с разными молекулярными мишенями, т.е. повысить химиосенсибилизацию. DIM перешел в фазу III клинических испытаний, предварительные результаты которых подтверждают его перспективность как в качестве самостоятельной терапии, так и в сочетании с другими компонентами противоопухолевого лечения. Установление диапазона эпигенетического контроля DIM молекулярных и генетических изменений при различных онкологических заболеваниях позволит оптимизировать подходы терапевтической эпигенетики.

Ключевые слова: 3,3'-дииндолилметан, индол-3-карбинол, крестоцветные рода *Brassicaceae*, химиопрофилактика, канцерогенез, эпигенетические изменения

Для цитирования: Власов А.В., Якушевская О.В. Химиопрофилактические свойства 3,3'-дииндолилметана: от экспериментального до клинического применения. Гинекология. 2024;26(3):270–274. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202953

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Chemopreventive properties of 3,3'-diindolylmethane: From experimental to clinical studies. A review

Andrei V. Vlasov¹, Oksana V. Yakushevskaya^{✉2}

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

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

Abstract

The basis for the prevention of cancer is the correction of initial epigenetic disorders in the cell, i.e. implementation of pathological genome reversion. Convincing evidence has accumulated to support the potential antitumor activity of compounds derived from cruciferous vegetables of the genus *Brassicaceae*. Indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane (DIM) have been investigated for their use as chemopreventive agents. DIM is formed in the acidic environment of the stomach as a result of dimerization of indole-3-carbinol monomers. Currently, it is impossible to identify a specific vector of influence of DIM at the molecular level. In this review, we summarize the pleiotropic effects of DIM aimed at correcting reversible epigenetic changes in tumor cells. Emphasis will be placed on the major cellular and molecular events that are effectively modulated by DIM. The main profile of DIM competencies concerns the management of intracellular signal transmission and correction of initial molecular genetic changes at the level of key participants in signaling pathways (NF-κB/Wnt/Akt/mTOR) leading to the development of cancer. The ability of DIM to differentially modulate tumor cell apoptosis has been observed in preclinical studies. It has been suggested that using DIM it is possible to increase the effectiveness of chemotherapeutic compounds with different molecular targets, thereby increasing chemosensitization. DIM has entered phase III clinical trials, with preliminary results confirming its promise both as a stand-alone drug and in combination with other components of anticancer therapy. Establishing the range of epigenetic control of DIM molecular and genetic changes in various cancers will allow optimization of therapeutic epigenetics approaches.

Keywords: 3,3'-diindolylmethane, indole-3-carbinol, *Brassicaceae*, chemoprevention, carcinogenesis, epigenetic changes

For citation: Vlasov AV, Yakushevskaya OV. Chemopreventive properties of 3,3'-diindolylmethane: From experimental to clinical studies. A review. Gynecology. 2024;26(3):270–274. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202953

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Якушевская Оксана Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии, акушер-гинеколог, онкогинеколог ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: aluckyone777@gmail.com

Власов Андрей Владимирович – клинический фармаколог каф. биотехнологий ФГАОУ ВО РУДН

[✉]Oksana V. Yakushevskaya – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: aluckyone777@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7430-1207

Andrei V. Vlasov – clinical pharmacologist, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. ORCID: 0009-0007-4311-2888

Введение

Эпигенетика как наука изучает изменения экспрессии генов в результате обратимого ремоделирования хроматина. Эпигенетические перестройки являются предиктором нарушения жизнедеятельности клеток (пролиферации, дифференцировки, регуляции клеточного цикла – КЦ, апоптоза, внутриклеточных сигнальных путей – СП, т.п.) и, соответственно, определяют готовность тканей к опухолевому росту. К одним из самых распространенных эпигенетических изменений можно отнести метилирование ДНК и модификацию гистонов, имеющих важные последствия для нашего генома [1–4].

Последние научные достижения в онкологии не только касаются оптимизации противоопухолевого лечения, но и открывают новые возможности эффективной профилактики и ранней диагностики онкологических заболеваний (ОЗ). В основе канцеропревенции лежит реверсия инициальных молекулярно-биологических перестроек на клеточном уровне. Терапевтическая эпигенетика развивается быстрыми темпами и носит перспективный характер благодаря обратимости модификации ДНК за счет коррекции активности ДНК-метилтрансфераз и ферментов ядерных белков (гистонов) [5].

В связи с отсутствием четко установленной специфики эпигенетического влияния химиопрофилактических соединений возникают трудности определения причинно-следственного спектра изменений компонентов внутриклеточных СП. По мнению экспертов, с целью реализации и таргетного эпигенетического контроля экспрессии генов основное направление до/клинических исследований должно быть ориентировано на детекцию профиля метилирования генов, на основании чего будут разработаны схемы оптимальной эпигенетической терапии, которые в дальнейшем позволят прицельно нивелировать перестройки в нецелевых СП [6].

Широкое признание в профилактике ОЗ получили биологически активные вещества, обнаруженные в овощах семейства крестоцветных рода *Brassicaceae*, к которому относятся брокколи, кольраби, цветная, белокочанная и брюссельская капуста, рукола, шпинат, редька. Установлено, что в них содержится фитохимический предшественник – глюкозинолат, который подвергается гидролизу растительным ферментом мирозиназой, образуя биоактивное соединение, известное как индол-3-карбинол (I3C). I3C химически не стабилен в водной и кислой среде желудка и быстро превращается в многочисленные продукты конденсации. Основным продуктом конденсации I3C *in vivo* является 3,3'-дииндолилметан (DIM), который оказывает отчетливое плейотропное воздействие на опухолевые клетки (ОК), приводя к инактивации передачи сигналов выживания и одновременной активации нескольких путей их апоптоза [7].

В работах G. Reed и соавт. (2006, 2008 г.) показано, что DIM является единственным метаболитом, производным I3C, который обнаруживают в плазме женщин, принимающих пищевые добавки с I3C. По мнению исследователей, DIM опосредует биологические эффекты глюкозинолатов, содержащихся в крестоцветных овощах [8, 9]. К настоящему моменту идентифицирован ряд биологически активных молекулярных мишеней для DIM, которые можно считать компонентами эпигенетических нарушений [7].

Механизмы противоопухолевой активности DIM

Текущие клинические испытания DIM в основном сосредоточены на изучении его антипролиферативной и противовоспалительной активности при злокачественных забо-

леваниях полости рта, простаты, молочной железы (МЖ), шейки матки, толстого кишечника, поджелудочной железы, печени и желудка. Специфика влияния DIM опосредована блокадой множества СП, ограничением миграции/инвазии ОК, стимуляцией их апоптоза [7, 10].

Эстрогены фигурируют в контексте гормонального канцерогенеза таких ОЗ, как рак МЖ (РМЖ), шейки матки и эндометрия. Новые доклинические данные подтверждают снижение уровня потенциально онкогенных метаболитов эстрогенов в моче женщин, включавших в рацион питания высокое содержание крестоцветных овощей [8, 11].

В исследованиях показано, что DIM осуществляет свое влияние на активность половых стероидов посредством дифференцированного изменения каталитической активности различных изоформ фермента CYP (ферментов цитохрома P450) [7]. В работе D. Parkin и соавт. (2008 г.) на модели животных показано, что DIM блокировал активацию ферментов CYP, переводящих эстрогены в метаболиты, которые способствуют образованию ДНК-аддуктов, изменяющих закономерное течение процессов транскрипции ДНК. Соответственно, обеспечивается механизм канцеропревенции в эстроген-чувствительных тканях [12].

O. Vivar и соавт. (2010 г.) проанализировали, обладает ли DIM селективностью в отношении транскрипции генов, отвечающих за активацию эстрогеновых рецепторов (ER). В работе DIM стимулировал ответ ER- β (преимущественно антипролиферативную активность) при взаимодействии с эстрогенами. Со стороны ER- α (преимущественно пролиферативной активности) аналогичной реакции не отмечено. При этом DIM не взаимодействовал непосредственно с ER- β , что подтверждало активацию генов по лиганд-независимому механизму. DIM усиливал связь ER- β с регуляторными элементами и рекрутировал коактиватор стероидных рецепторов-2, что приводило к усилению экспрессии генов-мишеней ER. Следовательно, DIM представляет собой новый класс селективных соединений, поскольку он, не образуя связь с ER- β , избирательно стимулирует коактиваторы их генов [13].

На культуре клеток трижды негативного РМЖ DIM вызывал такие морфологические изменения, как фрагментация ядра, потеря целостности его мембраны, снижение активности каспаз, модуляция про/антиапоптотических белков с последующим аноиксисом. DIM ингибировал матриксные металлопротеиназы 2 и 9, что приводило к нарушению миграции клеток и остановке метастазирования. В присутствии DIM снижалась экспрессия ферментов внутриклеточного СП Ras/PI3K/Akt/mTOR, а также рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и pEGFR с нарушением выживаемости ОК [14].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании C. Thomson и соавт. (2017 г.) проанализировали эффективность и безопасность комбинированного применения DIM с тамоксифеном. Женщинам, принимающим тамоксифен (n=98) по поводу РМЖ, случайным образом назначали DIM по 300 мг/сут в течение 12 мес (51 плацебо, 47 DIM). Первичной конечной точкой исследования стало изменение соотношения 2/16 α -гидроксиэстрогена (2/16 α -ONE1) в моче. В работе сопоставлены изменения уровня 4-гидроксиэстрогена (4-ONE1), сывороточных эстрогенов, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), с плотностью МЖ и метаболитами тамоксифена. DIM увеличивал соотношение 2/16 α -ONE1 (+3,2 [0,8; 8,4]) по сравнению с плацебо (-0,7 [-1,7; 0,8]; $p < 0,001$). При приеме DIM ГСПГ в сыворотке также повышался (+25 \pm 22 и +1,1 \pm 19 нмоль/л соответственно). Изменений плотности

МЖ при проведении маммографии или магнитно-резонансной томографии не наблюдали. Содержание метаболитов тамоксифена в плазме (эндоксифена, 4-ОН-тамоксифена и N-десметилтамоксифена) было снижено у женщин, получавших DIM ($p < 0,001$). Сообщали о минимальных нежелательных явлениях, которые статистически не различались по группам исследования. Сформулирован вывод о том, что у пациенток, принимавших тамоксифен, ежедневный прием DIM способствовал благоприятным изменениям в метаболизме эстрогенов и циркулирующих уровнях ГСПГ. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, как влияет снижение метаболитов тамоксифена (эндоксифена) на его клиническую пользу [15].

В исследовании С. Hwang и соавт. (2016 г.) помимо влияния на пролиферацию и апоптоз DIM действовал как антиандроген в клеточных линиях рака простаты. Мужчинам с локализованной формой рака простаты назначали DIM в дозе 225 мг перорально 2 раза в день на протяжении 14 дней. Уровни DIM и активность андрогеновых рецепторов (AR) оценивали сразу после простатэктомии. Из 28 пациентов, подлежащих оценке, у 26 (93%) DIM обнаружен в предстательной железе и плазме крови. Плотность AR в предстательной железе оценивали с помощью иммуногистохимии. После короткого курса терапии DIM у 96% пациентов экспрессия AR в ядрах клеток простаты не подтверждена (при сравнении с исходными биоптатами до лечения DIM). Снижение уровней простатического специфического антигена наблюдали у большинства (71%) мужчин. Следовательно, лечение DIM привело к достоверным антиандрогенным биологическим эффектам при хорошей переносимости используемых доз [16].

Гистоны – это белки, упакованные в нуклеосому. Нуклеосомы защищают ДНК от повреждающих факторов и отражают на себе множество эпигенетических сигналов. Помимо метилирования ДНК важным эпигенетическим механизмом является модификация гистонов (метилование лизина, аргинина, аргинин-цитрулина, ацетилирование лизина и фосфорилирование серина/треонина/тирозина), которая ассоциирована с патологическими изменениями в транскрипции ДНК и осуществляется за счет ферментов – гистондеацетилазы (HDAC) и гистон-ацетилтрансферазы (HAT) [17].

В работе Y. Li (2010 г.) показано, что DIM может избирательно вызывать протеасомно-опосредованную деградацию деацетилаз ядерных белков (гистонов) класса I (HDAC1, HDAC2, HDAC3 и HDAC8), не затрагивая белки HDAC класса II. DIM вызывал снижение уровня HDAC класса I в ОК толстой кишки человека *in vitro* и *in vivo* в опухолевых ксенотрансплантатах. Истощение HDAC ослабляет транскрипцию ингибиторов циклинзависимых киназ p21WAF1 и p27KIP2, вызывая остановку КЦ в фазе G2. Кроме того, истощение HDAC было связано с индукцией повреждения ДНК только в ОК, которое запускало апоптоз. Результаты исследования показали, что влияние DIM преимущественно направлено на деградацию ядерных белков HDAC класса I [18].

В другом исследовании продемонстрирована опосредованная DIM-дифференцированная остановка КЦ (только в ОК) путем активации экспрессии циклинов (A, B, D, E), циклинзависимых киназ (CDK-1, 2, 4, 6) и их ингибиторов CDK (CDKI) [7]. При плоскоклеточном раке пищевода и желудка достоверно снижался уровень CDK-4 и циклина D1, в то же время в присутствии DIM повышались уровни ингибитора циклинзависимой киназы p21, что приводило к остановке КЦ G1-фазы [19].

Антиангиогенное действие DIM осуществляется за счет ингибирования активности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и передачи сигналов Ras, индуцированной VEGF [7]. Суммарно естественные мишени DIM включают различные компоненты внутриклеточных СП (NF-κB, RANKL, P13K/Akt, PUMA, Wnt, MTA2, EZH2, Ahr, PTEN, Notch-1, IRAK1, p27, p57, Cdc25A, EGFR, ZEB-1, FoxM1, Sox4). Все приведенные мишени ингибируются DIM, в то время как E-кадгерин и матричные РНК-супрессоры опухолей активируются в его присутствии. DIM подавляет активатор плазминогена урокиназного типа (uPA)-uPAR с последующим снижением уровней VEGF/матричных металлопротеиназ-9 и остановкой клеточной миграции [20].

В настоящее время активно изучается модель канцерогенеза, основанная на концепции опухолевых стволовых клеток (ОСК), согласно которой большинство опухолей минорной субпопуляции происходит из недифференцированных туморогенных клеток, обладающих свойствами стволовых. ОСК характеризуются высоким уровнем туморогенности, метастазизирующей активностью, химиорезистентности и способны к самообновлению и дальнейшей дифференцировке в обычные нетуморогенные ОК, составляющие основную массу опухоли. В работе отечественных ученых проведена попытка идентификации новых нетоксичных соединений, избирательно действующих на ОСК. При обработке культур ОК DIM (немелкоклеточного рака легкого, меланомы, рака головы и шеи, эндометрия, толстой кишки) верифицирован селективный мощный ингибирующий эффект на ОСК, культивируемых в бессывороточной среде в виде опухолевых сфероидов. Кроме того, снижалась химиорезистентность ОСК к традиционным цитотоксическим препаратам. Инициальное культивирование опухолевых сфероидов с DIM (перед имплантацией сингенным мышам) снижало процент развития первичных опухолевых очагов и повышало выживаемость животных по сравнению с контролем [21].

Опубликованные исследования прогивоопухолевой активности DIM касаются оценки простых 2D-скринингов пролиферации, инвазии и клеточной цитотоксичности. Однако из-за их недостаточной репрезентативности и низкой корреляции с исследованиями *in vivo* 3D-клеточные модели стали более актуальными. Корейские ученые для оптимальной имитации нативного микроокружения опухоли предлагают использовать 3D-культуры, которые включают материалы внеклеточного матрикса, гидрогели, каркасы из микроволокон, тканевую инженерию и совместные культуры [22].

Токсичность, побочные эффекты и безопасность

Большинство исследований, в которых оценивали токсичность, побочные эффекты и безопасность DIM, проводили в основном на модели животных. Авторы одного из них не обнаружили различий в химическом составе сыворотки животных или гистологических изменениях в печени, почках или костях [23].

В клинических испытаниях проводили анализ безопасности, переносимости и фармакокинетики различных доз (50, 100, 150, 200 и 300 мг) DIM. Использование DIM в дозе 200 мг и менее характеризовалось хорошей переносимостью. При приеме дозы 300 мг пациенты отмечали редкие приступы тошноты, головной боли и рвоты [9]. Данные, представленные в упомянутых статьях, позволяют предположить, что пероральный прием DIM безопасен и не токсичен, однако необходимы дополнительные исследования для получения более достоверных данных.

Пищевые добавки, содержащие DIM, подлежат проверке и контролю в соответствии с российскими федеральными законами о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах. В данный момент DIM пока не внесен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в список общепризнанных безопасных веществ [24]. Однако Европейская комиссия по безопасности пищевых продуктов включила DIM в свой каталог новых продуктов питания [25].

Заключение

В настоящее время в рамках канцеропревенции интенсивно разрабатываются диагностические маркеры предрасположенности тканей к опухолевому росту. Параллельно ведется поиск субстанций, потенциально пригодных для осуществления контроля инициальных эпигенетических нарушений. Учет мультитаргетного характера вектора влияния химиопрофилактических соединений позволит оптимизировать подходы эпигенетической терапии.

DIM можно отнести к основному активному индолу овоидной группы крестоцветных, противоопухолевая активность которого подтверждена в основном на модели культуры ОК (при злокачественных заболеваниях полости рта, простаты, МЖ, шейки матки, толстого кишечника, поджелудочной железы, печени и желудка) и на модели животных. В данный момент ожидается публикация результатов клинического исследования фазы III по изучению активности и безопасности DIM. Вектор влияния DIM касается коррекции внутриклеточных СП, соответственно, деления, апоптоза, процессов выживания клеток. Представлены результаты работ по изучению моделирующего влияния DIM на окислительный стресс, метаболизм половых стероидов, процессы клеточной миграции и метастазирования. ДНК-деметирующие свойства и ингибирование деацетилаз ядерных белков позволяют отнести DIM к перспективным соединениям, которые можно было бы применять для профилактики наиболее распространенных форм ОЗ [3].

Опыт использования DIM в качестве химиопрофилактического средства растет, однако существует необходимость в проведении клинических испытаний для формирования полноценной доказательной базы.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Беженарь В.Ф., Цыпурдеева А.А. Химиопрофилактика как способ контроля эпигенетических изменений (аналитический обзор литературы). *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014;63(4):74-9 [Kiselev VI, Ashrafyan LA, Bezhenar VF, Tsy-purddeeva AA. Chemoprevention as a way to control epigenetic changes (analytical review of the literature). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2014;63(4):74-9 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD63474-79
2. Якушевская О.В., Юрова М.В. Модуляция эпигенетических изменений и химиопрофилактика: 3,3'-дииндолилметан. *Женское здоровье и репродукция*. 2023;6(61):35-47 [Yakushevskaya OV, Iurova MV. Modulation of epigenetic changes and chemoprophylaxis: 3,3'-diindolylmethane. *Women's Health and Reproduction*. 2023;6(61):35-47 (in Russian)]. DOI:10.31550/2712-85982023-6-4-ZhZiR
3. Reyes-Hernández OD, Figueroa-González G, Quintas-Granados LI, et al. 3,3'-Diindolylmethane and indole-3-carbinol: potential therapeutic molecules for cancer chemoprevention and treatment via regulating cellular signaling pathways. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):180. DOI:10.1186/s12935-023-03031-4
4. Sawan C, Hecceg Z. Histone modifications and cancer. *Adv Genet*. 2010;70:57-85. DOI:10.1016/B978-0-12-380866-0.60003-4
5. Gerhauser C. Cancer chemoprevention and nutriepigenetics: state of the art and future challenges. *Top Curr Chem*. 2013;329:73-132. DOI:10.1007/128_2012_360
6. Kelly TK, De Carvalho DD, Jones PA. Epigenetic modifications as therapeutic targets. *Nat Biotechnol*. 2010;28(10):1069-78. DOI:10.1038/nbt.1678
7. Banerjee S, Kong D, Wang Z, et al. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutat Res*. 2011;728(1-2):47-66. DOI:10.1016/j.mrrev.2011.06.001
8. Reed GA, Arneson DW, Putnam WC, et al. Single-dose and multiple-dose administration of indole-3-carbinol to women: pharmacokinetics based on 3,3'-diindolylmethane. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(12):2477-81. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-06-0396
9. Reed GA, Sunega JM, Sullivan DK, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of absorption-enhanced 3,3'-diindolylmethane in healthy subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(10):2619-24. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-08-0520
10. Heath EI, Heilbrun LK, Li J, et al. A phase I dose-escalation study of oral BR-DIM (BioResponse 3,3'-diindolylmethane) in castrate-resistant, non-metastatic prostate cancer. *Am J Transl Res*. 2010;2(4):402-11.
11. Dalessandri KM, Firestone GL, Fitch MD, et al. Pilot study: effect of 3,3'-diindolylmethane supplements on urinary hormone metabolites in postmenopausal women with a history of early-stage breast cancer. *Nutr Cancer*. 2004;50(2):161-7. DOI:10.1207/s15327914nc5002_5
12. Parkin DR, Lu Y, Bliss RL, Malejka-Giganti D. Inhibitory effects of a dietary phytochemical 3,3'-diindolylmethane on the phenobarbital-induced hepatic CYP mRNA expression and CYP-catalyzed reactions in female rats. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(7):2451-8. DOI:10.1016/j.fct.2008.03.029
13. Vivar OI, Saunier EF, Leitman DC, et al. Selective activation of estrogen receptor-beta target genes by 3,3'-diindolylmethane. *Endocrinology*. 2010;151(4):1662-7. DOI:10.1210/en.2009-1028
14. Shilpa G, Lakshmi S, Jamsheena V, et al. Studies on the mode of action of synthetic diindolylmethane derivatives against triple negative breast cancer cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022;131(4):224-40. DOI:10.1111/bcpt.13767
15. Thomson CA, Chow HHS, Wertheim BC, et al. A randomized, placebo-controlled trial of diindolylmethane for breast cancer biomarker modulation in patients taking tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;165(1):97-107. DOI:10.1007/s10549-017-4292-7
16. Hwang C, Sethi S, Heilbrun LK, et al. Anti-androgenic activity of absorption-enhanced 3,3'-diindolylmethane in prostatectomy patients. *Am J Transl Res*. 2016;8(1):166-76.
17. Shanmugam MK, Arfuso F, Sng JC, et al. Epigenetic Effects of Curcumin in Cancer Prevention. In: *Epigenetics of Cancer Prevention*. Elsevier. 2019. DOI:10.1016/B978-0-12-812494-9.00005-6

18. Li Y, Li X, Guo B. Chemopreventive agent 3,3'-diindolylmethane selectively induces proteasomal degradation of class I histone deacetylases. *Cancer Res.* 2010;70(2):646-54. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-09-1924
19. Li XJ, Park ES, Park MH, Kim SM. 3,3'-Diindolylmethane suppresses the growth of gastric cancer cells via activation of the Hippo signaling pathway. *Oncol Rep.* 2013;30(5):2419-26. DOI:10.3892/or.2013.2717
20. Biersack B. 3,3'-Diindolylmethane and its derivatives: nature-inspired strategies tackling drug resistant tumors by regulation of signal transduction, transcription factors and microRNAs. *Cancer Drug Resist.* 2020;3(4):867-78. DOI:10.20517/cdr.2020.53
21. Киселев В.И., Алахов В.Ю., Семов А.Б., и др. 3,3'-дииндолилметан – селективный ингибитор активности опухолевых стволовых клеток. *Молекулярная медицина.* 2012;4 [Kiselev VI, Alakhov VIu, Semov AB., et al. 3,3'-diindolylmethane is a selective inhibitor of cancer stem cells activity. *Molekular Medicine.* 2012;4 (in Russian)].
22. Xu J, Qi G, Wang W, Sun XS. Advances in 3D peptide hydrogel models in cancer research. *NPJ Sci Food.* 2021;5(1):14. DOI:10.1038/s41538-021-00096-1
23. Elackattu AP, Feng L, Wang Z. A controlled safety study of diindolylmethane in the immature rat model. *Laryngoscope.* 2009;119(9):1803-8. DOI:10.1002/lary.20526
24. National Toxicology Program. Toxicology studies of indole-3-carbinol in F344/N rats and B6C3F1/N mice and toxicology and carcinogenesis studies of indole-3-carbinol in Harlan Sprague Dawley rats and B6C3F1/N mice (gavage studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 2017;(584). DOI:10.22427/NTP-TR-584
25. European Commission. EU Novel food catalogue. Available at: https://webgate.ec.europa.eu/fip/novel_food_catalogue. Accessed: 16.07.2024.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Персонализированный подход к проведению прегравидарной подготовки у женщин с хроническим эндометритом. Клинический разбор

Т.Ю. Пестрикова^{✉1}, У.Ж. Хамроева^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

²КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1» Минздрава Приморского края, Владивосток, Россия

Аннотация

В течение последних нескольких десятилетий внимание гинекологов и репродуктологов обращено на ключевые причины infertility женщин, среди которых лидирующую позицию занимает хронический эндометрит (ХЭ). Целью публикации является необходимость информирования врачей-гинекологов о необходимости комплексного подхода (с учетом наличия сопутствующей патологии) к диагностике и лечению ХЭ с использованием как медикаментозного, так и физиотерапевтического методов лечения. В статье проведен проспективный анализ прегравидарной подготовки с учетом особенностей обследования, верификации диагноза, лечения двух пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе, причиной которых стал ХЭ.

Представленный клинический разбор демонстрирует важность многонаправленности диагностики ХЭ, обязательность морфологического этапа обследования для верификации диагноза, а также целесообразность назначения комплексной терапии с использованием как медикаментозного (антимикробной терапии, лечения иммуномодулирующими, гормональными, комбинированными препаратами широкого спектра действия), так и физиотерапевтического методов лечения.

Ключевые слова: хронический эндометрит, воспалительные заболевания органов малого таза, микст-инфекции, комбинированные антибиотики широкого спектра действия, препарат цитокинотерапии, прегравидарная подготовка

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Хамроева У.Ж. Персонализированный подход к проведению прегравидарной подготовки у женщин с хроническим эндометритом. Клинический разбор. Гинекология. 2024;26(3):275–281. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202937

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Personalized approach to pre-graduate preparation in women with chronic endometritis. Case report

Tatiana Yu. Pestrikova^{✉1}, Umida Zh. Khamroeva^{1,2}

¹Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia;

²Vladivostok Clinical Hospital №1, Vladivostok, Russia

Abstract

Over the past few decades, the attention of gynecologists and reproductive specialists has been drawn to the key causes of female infertility, among which chronic endometritis (CE) dominates. The aim of the paper is to inform gynecologists about the need for a comprehensive approach (considering comorbidities) to diagnose and treat CE using medical and physiotherapeutic treatment methods. The article presents a prospective review of pregravid preparation, considering the features of the examination, verification of the diagnosis, and treatment of two patients with a history of reproductive losses due to CE. The presented clinical cases demonstrate the importance of multidirectional diagnosis of CE, the mandatory morphological examination to verify the diagnosis, as well as the feasibility of prescribing complex therapy using both drug (antimicrobial therapy, immunomodulatory, hormonal, and combined broad-spectrum agents) and physiotherapeutic methods of treatment.

Keywords: chronic endometritis, inflammatory diseases of the pelvic organs, mixed infections, combined broad-spectrum antibiotics, cytokine therapy drug, preconception preparation

For citation: Pestrikova TYu, Khamroeva UZh. Personalized approach to pre-graduate preparation in women with chronic endometritis. Case report. Gynecology. 2024;26(3):275–281. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202937

Введение

В течение последних нескольких десятилетий внимание гинекологов и репродуктологов обращено на ключевые причины infertility женщин, среди которых лидирующую позицию занимает хронический эндометрит (ХЭ).

Частота данной патологии у пациенток составляет: с необъяснимым бесплодием – 40,7–55,7%, с неоднократными неудачными попытками циклов экстракорпорального оплодотворения – 13,95–57,55%, с привычным выкидышем на ранних сроках беременности – 42,9–56,0%. В большинстве

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: rec@mail.fesmu.ru

Хамроева Умида Жахонкуловна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ, врач-гинеколог КГБУЗ ВКБ №1

[✉]Tatiana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., Far-East State Medical University. E-mail: rec@mail.fesmu.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Umida Zh. Khamroeva – Graduate Student, Far-East State Medical University, gynecologist, Vladivostok Clinical Hospital №1

случаев ХЭ протекает латентно и не имеет клинических проявлений инфекции [1–3].

Изучение морфологических особенностей показало, что ХЭ представляет собой персистирующее воспалительное состояние эндометрия, при этом верификацию диагноза проводят при обнаружении поверхностных отечных трансформаций эндометрия, по наличию инфильтрации эндометрия стромальными плазмацитами, а также диссоциированным созреванием между эпителием и стромой [4]. Представленные данные об этиопатогенетических механизмах развития эндометрита должны лечь в основу преградной подготовки (ППП) женщин с ХЭ, главными положениями которой являются элиминация инфекционного фактора, восстановление регенеративной и рецептивной способности эндометрия, повышение устойчивости местного иммунитета к основным патогенам.

Цель исследования – проинформировать врачей-гинекологов о необходимости комплексного подхода (с учетом наличия сопутствующей патологии) к диагностике и лечению ХЭ с использованием как медикаментозного, так и физиотерапевтического методов лечения.

Описание клинических случаев

В статье проведен анализ ППП с учетом особенностей обследования, верификации диагноза, лечения двух пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе, причиной которых стал ХЭ, на этапе ППП.

Пациентка М., 26 лет, и пациентка О., 27 лет, обратились к гинекологу с жалобами на невозможность выносить беременность.

Изучение анамнеза показало, что у *пациентки М.* менархе (первая менструация) наступило в 12 лет. Менструации установились сразу. Параметры менструального цикла (МЦ) соответствовали нормопоническому варианту: по 5 дней, умеренные, безболезненные, через 28 дней. Половая жизнь – с 19 лет, состоит в браке, брак – первый, зарегистрированный. Всего у нее было 4 беременности. В 2018 г. первая беременность завершилась преждевременными родами на сроке 36 нед. Причиной преждевременных родов стала преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, в связи с чем выполнено кесарево сечение (КС). Последующие беременности (2–4-я) были неразвивающимися: в 2020 г. – на сроке гестации 5–6 нед, с последующим кюретажем матки, в 2022 г. – на сроке 4–5 нед, с кюретажем матки, в 2023 г. – на сроке 7–8 нед, с выскабливанием матки, которое осложнилось наличием остатков плацентарной ткани, в связи с чем выполнена гистероскопия с повторным выскабливанием матки. С 2020 г. женщина страдает ХЭ, хроническим двусторонним сальпингоофоритом (табл. 1).

Сбор анамнеза у *пациентки О.* показал, что менархе у нее наступило в 13 лет. Менструации установились сразу. Параметры МЦ соответствовали нормопоническому варианту: по 5–6 дней, умеренные, безболезненные, через 30 дней. Половая жизнь – с 21 года в браке, брак – первый, зарегистрированный. Всего у нее было 4 беременности, из которых 2 являлись неразвивающимися: в 2018 г. – на сроке гестации 6–7 нед, с последующим кюретажем матки, в 2019 г. – на сроке 5–6 нед, с кюретажем матки. В 2023 г. был самопроизвольный неполный выкидыш на сроке гестации 6–7 нед, проведен кюретаж матки. В 2021 г. гестационный период завершился преждевременными родами в 34–35 нед. В связи с развитием преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты выполнено КС. С 2019 г. женщина страдает ХЭ, хроническим двусторонним сальпингоофоритом, хроническим циститом (см. табл. 1).

Таблица 1. Данные акушерско-гинекологического и соматического анамнеза

Table 1. Obstetric-gynecological and somatic history data

Параметры	Пациентка М.	Пациентка О.
Реализация репродуктивного потенциала		
Роды	1	1
• патологические	1	1
• преждевременные (O60)*	1	1
• операция КС (O82)	1	1
Артифициальный аборт (O04)	0	0
Самопроизвольный выкидыш (O03)	0	1
Внематочная беременность (O00.1)	0	0
Неразвивающаяся беременность (O02.1)	3	2
Гинекологические заболевания		
Хронический цервицит (N72.0)	1	1
Хронические воспалительные болезни матки (N71.1)	1	1
Сальпингит и оофорит (N70)	1	1
Женское бесплодие маточного происхождения (N97.2)	0	0
Дисплазия шейки матки (N87)	0	0
Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия, Birads 2 (N60.1)	0	0
Соматическая патология		
Хронический тонзиллит (J35.0)	1	1
Хронический цистит	1	1
Результаты объективного осмотра		
Окружность живота, см	78	83
ИМТ 20–22 кг/м ² (вариант нормы)	21,6	–
ИМТ 25–29,9 кг/м ² (избыточная масса тела)	–	28,7
АД 120/80 мм рт. ст.	1	1
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление; *в скобках представлен код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра для каждой нозологической формы.		

Верификацию диагноза у обеих пациенток (см. табл. 1) проводили при обращении в женскую консультацию на основе данных анамнеза, характера жалоб, результатов клинико-лабораторно-инструментальных методов обследования. Лабораторное обследование включало: бактериоскопическое исследование (уретры, цервикального канала – ЦК, влагалища, прямой кишки), бактериологическое исследование (аспирационную биопсию эндометрия, ЦК), метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ: Фемофлор 16 и Фемофлор Скрин); табл. 2, 3. Инструментальные методы включали проведение ультразвукового исследования органов малого таза (ОМТ), доплерометрию (табл. 4–6), гистероскопию (табл. 7). В процессе обследования (в условиях стационара) выполняли морфологическое и иммуногистохимическое исследование аспират-биопсии эндометрия на предмет наличия ХЭ (табл. 8).

Лечение пациенток основывалось на результатах лабораторных данных, данных инструментальных методов обследования, гистологического и иммуногистохимического исследований аспират-биопсии эндометрия, при этом учитывалось наличие сопутствующей патологии (хронического цистита), и осуществлялось в 2 этапа.

Первый этап включал антимикробную терапию для элиминации возбудителей, поскольку в показателях выше референсных значений обнаружены представители класса

Таблица 2. Результаты бактериологического исследования и ПЦР-диагностики микробиоты полости матки (в норме в матке могут встречаться только лактобациллы, поэтому расчет титра идет условно на ЦК и влагалище)

Table 2. The results of bacteriological examination and PCR tests of the microbiota of the uterine cavity (typically, only lactobacilli can be present in the uterus, so the titer is calculated on the cervical canal and vagina)

Параметры	Пациентка М.		Пациентка О.	
	до лечения	после лечения через 3 мес	до лечения	после лечения через 3 мес
Грамотрицательные бактерии				
<i>Escherichia coli</i> ≥3–4 IgKOE/мл	Выявлено	Выявлено	Не выявлено	Не выявлено
<i>Enterobacter cloacae</i> ≥3–4 IgKOE/мл	Выявлено	Выявлено	Не выявлено	Не выявлено
Грамположительные кокки				
<i>Staphylococcus</i> spp. (кроме <i>S. aureus</i>) ≥3–4 IgKOE/мл	Выявлено	Выявлено	Не выявлено	Не выявлено
<i>Enterococcus</i> spp. (<i>faecalis</i> et <i>faecium</i>) ≥3–4 IgKOE/мл	Выявлено	Выявлено	Не выявлено	Не выявлено
<i>Streptococcus</i> spp. (<i>epidermidis</i>) ≥5–6 IgKOE/мл	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
Класс Mollicutes				
<i>Ureaplasma</i> spp. (<i>U. urealyticum</i> et <i>parvum</i>) ≤4–5 IgKOE/мл	Выявлено	Выявлено	Не выявлено	Не выявлено
<i>Mycoplasma hominis</i> ≤4–5 IgKOE/мл	Выявлено	Выявлено	Не выявлено	Не выявлено
Абсолютные патогены (инфекции, передаваемые половым путем)				
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ≤1–4 IgKOE/мл	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
<i>Trichomonas vaginalis</i> ≤1–4 IgKOE/мл	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
<i>Chlamydia trachomatis</i> ≤1–4 IgKOE/мл	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
<i>Mycoplasma genitalium</i> ≤1–4 IgKOE/мл	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
<i>Staphylococcus aureus</i> ≤1–4 IgKOE/мл	Выявлено	Выявлено	Не выявлено	Не выявлено
Вирусы				
Вирус простого герпеса I/II (HSV I/II) ≥1–4 IgKOE/мл	Выявлено	Выявлено	Не выявлено	Не выявлено
Цитомегаловирус (CMV) ≥1–4 IgKOE/мл	Выявлено	Выявлено	Не выявлено	Не выявлено
Вирус папилломы человека (ВПЧ/HPV) ≥1–4 IgKOE/мл	Выявлено	Выявлено	Не выявлено	Не выявлено
Грибы				
<i>Candida albicans</i> ≤4–5 IgKOE/мл	Выявлено	Не выявлено	Выявлено	Не выявлено

Mollicutes, грамотрицательные бактерии, грамположительные кокки, вирусы, грибы (см. табл. 2). С этой целью использованы препараты Симпразол® (состав 1 таблетки: орнидазол 500 мг, ципрофлоксацин 500 мг) по 2 таблетки в сутки на протяжении 7 дней и Флуконазол по 150 мг однократно.

Второй этап включал терапию по восстановлению гемодинамики и рецептивности эндометрия (см. табл. 5–8). Обеим пациенткам назначены дидрогестерон (по 10 мг 2 раза в сутки с 11 по 25-й день МЦ, продолжительность приема – 3 мес) и препарат Суперлимф® – иммуномодулятор с противовирусным, противомикробным и противогрибковым действием для местного применения (25 ЕД по 1 суппозиторию 1 раз в сутки, продолжительность приема – 20 дней),

Таблица 3. Результаты бактериологического исследования и ПЦР-диагностики из ЦК

Table 3. Results of bacteriological examination and PCR tests of samples from the cervical canal

Параметры	Пациентка М.		Пациентка О.	
	до лечения	после лечения через 3 мес	до лечения	после лечения через 3 мес.
Грамотрицательные бактерии				
<i>Escherichia coli</i> ≥3–4 IgKOE/мл	Выявлено	Не выявлено	Выявлено	Не выявлено
<i>Enterobacter cloacae</i> ≥3–4 IgKOE/мл	Выявлено	Не выявлено	Выявлено	Не выявлено
Грамположительные кокки				
<i>Staphylococcus</i> spp. (кроме <i>S. aureus</i>) ≥3–4 IgKOE/мл	Выявлено	Не выявлено	Выявлено	Не выявлено
<i>Enterococcus</i> spp. (<i>faecalis</i> et <i>faecium</i>) ≥3–4 IgKOE/мл	Выявлено	Не выявлено	Выявлено	Не выявлено
<i>Streptococcus</i> spp. (<i>epidermidis</i>) ≥5–6 IgKOE/мл	Выявлено	Не выявлено	Выявлено	Не выявлено
Класс Mollicutes				
<i>Ureaplasma</i> spp. (<i>U. urealyticum</i> et <i>parvum</i>) ≤4–5 IgKOE/мл	Выявлено	Не выявлено	Выявлено	Не выявлено
<i>Mycoplasma hominis</i> ≤4–5 IgKOE/мл	Выявлено	Не выявлено	Выявлено	Не выявлено
Абсолютные патогены (инфекции, передаваемые половым путем)				
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ≤1–4 IgKOE/мл	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
<i>Trichomonas vaginalis</i> ≤1–4 IgKOE/мл	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
<i>Chlamydia trachomatis</i> ≤1–4 IgKOE/мл	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
<i>Mycoplasma genitalium</i> ≤1–4 IgKOE/мл	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
<i>Staphylococcus aureus</i> ≤1–4 IgKOE/мл	Выявлено	Не выявлено	Выявлено	Не выявлено
Вирусы				
Вирус простого герпеса I/II (HSV I/II) ≥1–4 IgKOE/мл	Выявлено	Не выявлено	Выявлено	Не выявлено
Цитомегаловирус (CMV) ≥1–4 IgKOE/мл	Выявлено	Не выявлено	Выявлено	Не выявлено
Вирус папилломы человека (ВПЧ/HPV) ≥1–4 IgKOE/мл	Выявлено	Не выявлено	Выявлено	Не выявлено
Грибы				
<i>Candida albicans</i> ≤4–5 IgKOE/мл	Выявлено	Не выявлено	Выявлено	Не выявлено

поскольку он обладает эффективностью в отношении восстановления рецептивности эндометрия [5], улучшает показатели васкуляризации ткани, что позволяет повышать репродуктивные показатели [6].

Пациентка М. дополнительно получала усиленную наружную контрапульсацию курсом 10 процедур.

Мониторирование результатов лечебных мероприятий представлено в табл. 2, 3 (элиминация микробных агентов) и в табл. 5–8 (восстановление гемодинамики матки и структуры эндометрия).

После проведенного лечения у пациентки М. отмечена положительная динамика по восстановлению функции эндометрия (см. табл. 6–8). Беременность наступила в естественном цикле через 4 мес.

Таблица 4. Результаты ультразвукового исследования ОМТ у пациенток
Table 4. Results of ultrasound examination of pelvic organs in patients

Параметры ультразвуковой диагностики на 5–7-й день менструации	Пациентка М.	Пациентка О.
Параметры матки		
М-эхо, мм	5	4
Длина, мм	74	63
Ширина, мм	66	54
Передне-задний размер, мм	55	46
Шаровидная форма матки	Есть	Есть
Неоднородная структура эндометрия	Есть	Есть
Мелкие эхогенные включения в проекции базального слоя	Есть	Есть
Атрофия эндометрия	Нет	Нет
Неравномерность толщины базального слоя	Есть	Есть
Неоднородная структура миометрия (субэндометриального слоя)	Есть	Есть
Параметры левого яичника		
Длина, см	3,0	2,8
Ширина, см	2,8	2,4
Толщина, см	2,5	2,5
Объем, см ³	11,2	9,0
Мелкодисперсная структура внутрикисозных включений	Нет	Нет
Параметры правого яичника		
Длина, см	2,9	3,2
Ширина, см	2,5	2,5
Толщина, см	2,8	2,8
Объем, см ³	10,6	11,8
Мелкодисперсная структура внутрикисозных включений	Нет	Нет
Ультразвуковые диагностические признаки сальпингита		
Наличие эхогенных линейных образований (внутрирубных спаек)	Единичные спайки	Единичные спайки
Наличие сактосальпинкса	Нет	Нет
Фолликулометрия		
Наличие доминантного фолликула	Есть	Есть
Примечание. Здесь и далее в табл. 5, 6: М-эхо – измерение толщины эндометрия.		

Пациентка О. упомянутую физиотерапию не получала. Несмотря на элиминацию микробных агентов (см. табл. 2, 3), положительной динамики не достигнуто (см. табл. 5–8).

Данные акушерско-гинекологического и соматического анамнеза пациенток представлены в табл. 1.

Обсуждение

ХЭ влияет на все структурно-функциональные звенья эндометрия. Основными проблемами при ХЭ являются длительность течения заболевания, распространенность повреждения ткани, локальные перестройки иммунной системы и специфические морфофункциональные изменения, а не просто наличие факта присутствия патологического агента в эндометрии [5, 7]. Большинство отечественных и зарубежных исследователей сходятся во мнении о том, что патогенез ХЭ связан с качественным и количественным изменением микробного пейзажа эндометрия, при этом

Таблица 5. Ультразвуковая и доплерометрическая оценка лечебных мероприятий в I фазе МЦ
Table 5. Ultrasound and doppler assessment of treatment in phase I of the menstrual cycle

Параметры ультразвуковой диагностики	Пациентка М.		Пациентка О.	
	до лечения	после лечения через 2 мес	до лечения	после лечения через 2 мес
Характеристика эндометрия				
М-эхо, мм	5	7	4	7
Неоднородная структура эндометрия	Неоднородно диффузная	Отсутствует	Неоднородно диффузная	Имеется незначительно
Мелкие эхогенные включения в проекции базального слоя	Визуализируются	Не визуализируются	Визуализируются	Визуализируются
Неравномерность толщины базального слоя	Имеется	Не имеется	Имеется	Имеется незначительно
Неоднородная структура миометрия (субэндометриального слоя)	Визуализируется	Не визуализируется	Визуализируется	Визуализируется
Данные доплерометрии: правая маточная артерия				
ПИ	2,35	3,0	2,5	2,9
РИ	0,65	0,80	0,70	0,71
S/D	4,78	4,83	4,70	4,72
Vmax, см/с	0,31	0,32	0,30	0,33
Vmin, см/с	0,07	0,08	0,06	0,07
Данные доплерометрии: левая маточная артерия				
ПИ	2,40	3,0	2,37	2,9
РИ	0,69	0,80	0,71	0,73
S/D	3,45	3,5	3,5	3,45
Vmax, см/с	0,32	0,32	0,29	0,30
Vmin, см/с	0,07	0,07	0,07	0,08
Примечание. Здесь и далее в табл. 6: ПИ – пульсационный индекс; РИ – резистивный индекс.				

имеет место аномальная пролиферация различных типов микроорганизмов, в основном грамотрицательных и внутриклеточных бактерий (*Enterococcus faecalis*, микоплазма, уреоплазма, *Chlamydia*, *Escherichia coli* и *Streptococcus spp.*), которые часто сосуществуют в виде микробных сообществ – биопленок [8, 9].

Некоторые авторы подчеркивают роль в развитии ХЭ не только бактериальной, но и вирусной инфекции [10].

Полученные нами результаты подтверждают данные литературных источников о присутствии в эндометрии представителей бактерий, вирусов, грибов, превышающих референсные значения, соответственно, основу базовой терапии должны составлять антимикробные препараты, обладающие широким спектром действия. В представленных клинических случаях использован препарат Симпразол®, показанием к применению которого стали воспалительные заболевания ОМТ, осложненные инфекции мочевыводящих путей, обусловленные смешанными бактериальными инфекциями, представителями класса *Mollicutes*, грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами в комбинации с анаэробными микроорганизмами*.

*Симпразол®. Инструкция по использованию препарата. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/simprazole?ysclid=lvq27g3a86227439785>. Ссылка активна на 06.07.2024.

Таблица 6. Ультразвуковая и доплерометрическая оценка лечебных мероприятий во II фазе МЦ
Table 6. Ultrasound and doppler assessment of treatment in phase II of the menstrual cycle

Параметры	Пациентка М.		Пациентка О.	
	до лечения	после лечения через 3 мес	до лечения	после лечения через 3 мес
Характеристика эндометрия				
М-эхо, мм	8	12	7	10
Структура эндометрия	Неоднородный, диффузный	Однородный трехслойный	Неоднородный, диффузный	Однородный трехслойный
Мелкие эхогенные включения в проекции базального слоя	Визуализируются	Не визуализируются	Визуализируются	Визуализируются незначительно
Неравномерность толщины базального слоя	Визуализируется	Не визуализируется	Визуализируется	Незначительно визуализируется
Неоднородная структура миометрия (субэндометриального слоя)	Визуализируется	Не визуализируется	Визуализируется	Визуализируется
Данные доплерометрии: правая маточная артерия				
ПИ	3,0	3,3	2,09	3,1
РИ	0,8	0,87	0,79	0,82
S/D	4,8	4,8	4,5	4,6
Vmax, см/с	0,35	0,36	0,31	0,32
Vmin, см/с	0,40	0,45	0,5	0,51
Данные доплерометрии: левая маточная артерия				
ПИ	2,7	3,0	2,7	2,9
РИ	0,80	0,84	0,81	0,83
S/D	3,45	3,5	3,8	4,1
Vmax, см/с	0,35	0,36	0,33	0,35
Vmin, см/с	0,5	0,56	0,48	0,50

Симпразол® демонстрирует терапевтическую эффективность в отношении большого числа урогенитальных, гинекологических заболеваний. Его целесообразно применять в случае развития микст-инфекций, вагинита различной этиологии, воспалительных заболеваний ОМТ [11].

Полученные нами результаты показали положительную динамику при использовании комбинированного препарата Симпразол®, которая достигнута за счет синергичного эффекта его компонентов.

Задействование иммуномодулирующей терапии в виде препарата Суперлимф®, который обладает противовирусным, противомикробным и противогрибковым действием (препарат стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда), позволило не только удалить вирусных агентов, но и снизить риск развития воспалительных реакций, стимулировать регенерацию и эпителизацию раневых дефектов [12].

Как следует из приведенных исследователями данных, лечение ХЭ с использованием препарата Суперлимф® в дозе 25 ЕД курсом 20 дней одновременно с антибиотикотерапией (10 дней) и прогестероном во II фазе цикла (3–6 мес) в прегравидарном периоде обладает высокой клинической эффективностью и увеличивает шансы наступления беременностей с улучшением их исходов – снижением частоты преэклампсии, гипоксии и задержки роста плода, самопроизвольных выкидышей в ранние сроки, преждевременных родов, а также с увеличением шансов для живорождений по

Таблица 7. Результат исследования при проведении гистероскопии
Table 7. Hysteroscopy findings

Параметры гистероскопии	Пациентка М.		Пациентка О.	
	до лечения	после лечения через 3 мес	до лечения	после лечения через 3 мес
Полость матки	Не деформированная	Не деформированная	Не деформированная	Не деформированная
Слизистая матки	С усиленным сосудистым рисунком	Розовая	С усиленным сосудистым рисунком	Бледно-розовая
Толщина эндометрия	Слизистая неравномерной толщины, эндометрий тонкий, не соответствует дню МЦ	Слизистая равномерной толщины, соответствует дню МЦ	Слизистая равномерной толщины, эндометрий тонкий, не соответствует дню МЦ	Слизистая равномерной толщины, соответствует дню МЦ
Сосудистая сеть	Выраженная	Не выражена	Выраженная	Умеренно выражена
Полипы эндометрия	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Атрофия эндометрия	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Протоки трубчатых желез	Визуализируются больше в области дна и передней стенки	Единичные	Множественные, расширенные	Единичные, расширенные
Устья эндометриоидных ходов	Не визуализируются	Не визуализируются	Не визуализируются	Не визуализируются
Устья маточных труб с обеих сторон	Не изменены, свободные	Не изменены, свободные	Не изменены, свободные	Не изменены, свободные
Заключение	Признаки ХЭ	Отсутствуют	Признаки ХЭ	Признаки ХЭ

Таблица 8. Характеристика морфологического и иммуногистохимического обследования эндометрия
Table 8. Morphological and immunohistochemical characteristics of the endometrium

Параметры	Пациентка М.		Пациентка О.	
	до лечения	после лечения через 3 мес	до лечения	после лечения через 3 мес
Наличие очаговой лимфо-, лейкоцитарной инфильтрации	Имеется	Отсутствует	Имеется	Отсутствует
Наличие очагового фиброза стромы	Имеется	Отсутствует	Имеется	Отсутствует
Наличие плазматических клеток	Имеется	Отсутствует	Имеется	Отсутствует
Склеротические изменения стенок спиральных артерий	Имеются	Отсутствуют	Имеются	Отсутствуют
Гиперплазия эндометрия	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Полипы эндометрия	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Атрофия эндометрия	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Количество клеток CD56+	21,75	10,2	23,8	19,2
CD16+ NK	10,4	8,0	10,15	8,2
CD 138	8	1	7	4
HLA-DR+ лимфоциты	15,3	7,7	13,3	8,0

сравнению с пациентками, получавшими только антибиотикотерапию [6, 12, 13].

Путь введения препарата максимально приближен к очагу воспаления – вагинальный, что обеспечивается удобной формой выпуска в виде торпедообразной суппозитории. Известно, что влагалище является предпочтительным способом неинвазивной контролируемой доставки препаратов, предназначенных как для местного, так и для системного действия. Этот путь предполагает ряд преимуществ по сравнению с другими путями доставки лекарств, однако компоненты лекарственного средства Суперлимф® не проникают в кровотоки и не оказывают системного действия. Механизм его заключается не в воздействии молекул непосредственно на клетки и ткани, как у большинства лекарственных препаратов, а в стимуляции собственных клеток лимфоидного ряда, участвующих в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета, что обеспечивается «хоуминг-эффектом» – сродством лимфоцитов к рецепторам (адресинам) эндотелия венул, дренирующих слизистые оболочки «домашнего региона», в частности женского урогенитального тракта. Данный эффект обеспечивает миграция «специализированных» (дифференцированных) лимфоцитов – стимулированных антигенами Т-лимфоцитов – в лимфоузлах обратно в очаг инфекции, что и приводит к эффективной эрадикации возбудителей инфекции и противовоспалительному действию. Благодаря описанному эффекту возможно введение препарата Суперлимф® не только вагинально, но и ректально (по выбору женщины), поскольку механизм влияния на стимуляцию Т-лимфоцитов будет таким же, как описано ранее [14].

Следовательно, для восстановления гемодинамики и рецептивности эндометрия у пациентки М., скорее всего, необходимо использовать препарат Суперлимф® на протяжении 3–6 двадцатидневных курсов, а также дополнительно следует назначить усиленную наружную контрпульсацию, что в комбинации с другими методами лечения будет способствовать более эффективному восстановлению функционального состояния эндометрия и наступлению беременности.

Заключение

Таким образом, представленный клинический разбор показал многонаправленность диагностики ХЭ, включая обязательное проведение морфологического этапа обследования для верификации диагноза, а также целесообразность назначения комплексной терапии с использованием как медикаментозного (антимикробной терапии, лечения иммуномодулирующими, гормональными и комбинированными препаратами широкого спектра действия), так и физиотерапевтического методов лечения.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: Т.Ю. Пестрикова – концепция и дизайн исследования, написание текста; У.Ж. Хамроева – сбор материала, обработка материала.

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: Т.Ю. Pestrikova – concept and design of the study, writing the text; У.Ж. Khamroeva – collection of material, processing of material.

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

1. Воспалительные заболевания в гинекологии. Под ред. С.О. Дубровиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024 [Vospalitel'nye zaboлевaniia v ginekologii. Pod red. S.O. Dubrovinoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2024 (in Russian)].
2. Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Хронический эндометрит – затянувшаяся дискуссия. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(2):142-52 [Tolibova GK, Tral TG. Chronic endometritis: A protracted discussion. *Ural Medical Journal*. 2023;22(2):142-52 (in Russian)]. DOI:10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152
3. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Воспалительные заболевания в практике врача акушера-гинеколога. М.: РУСАЙНС, 2022 [Pestrikova TIu, Iurasova EA, Iurasov IV. Vospalitel'nye zaboлевaniia v praktike vracha akushera-ginekologa. Moscow: RUSAINS, 2022 (in Russian)].
4. 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
5. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Экзогенная цитокиноterapia в лечении пациенток с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология*. 2021;2:119-26 [Dobrokhotova YuE, Gankovskaya LV, Borovkova EI, Nugumanova OR. Exogenous cytokine therapy in the treatment of patients with chronic endometritis. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;2:119-26 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.2
6. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Улучшение процессов ангиогенеза и репродуктивных исходов у пациенток с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология*. 2021;3:145-52 [Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Nugumanova OR. Improvement of angiogenesis and reproductive outcomes in patients with chronic endometritis. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;3:145-52 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.3.145-152
7. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Волкова С.В., и др. Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. *Гинекология*. 2020;22(3):15-20 [Orazov MR, Radzinsky VE, Volkova SV, et al. Chronic endometritis in women with endometriosis-associated infertility. *Gynecology*. 2020;22(3):15-20 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.3.200174
8. Liu Y, Chen X, Huang J, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril*. 2018;109(5):832-9. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.01.022
9. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular

- microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):602.e1-16. DOI:10.1016/j.ajog.2018.02.012
10. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., и др. Вирус-ассоциированный хронический эндометрит: возможности терапии. *Гинекология.* 2022;24(5):348-54 [Tapilskaya NI, Tolibova GK, Tral TG, et al. Virus-associated chronic endometritis: treatment options. *Gynecology.* 2022;24(5):348-54 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.5.201693
11. Аполихина И.А., Маковская Д.С. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: курс на рациональную противомикробную и противопротозойную терапию. *Доктор.Ру.* 2023;22(5):101-4 [Apolikhina IA, Makovskaya DS. Infectious and inflammatory diseases of the female genital organs: a course towards rational antimicrobial and antiprotozoal therapy. *Doctor.Ru.* 2023;22(5):101-4 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2023-22-5-101-104
12. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Остроменский В.В., Кукарская И.И. Течение и исходы беременности у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции, получавших комплексное лечение с использованием препарата «Суперлимф» (рандомизированное контролируемое испытание в параллельных группах «ТЮЛЬПАН»). *Акушерство и гинекология.* 2023;4:132-44 [Dikke GB, Sukhanov AA, Ostromensky VV, Kukarskaya II. Course and outcomes of pregnancy in patients with chronic endometritis and impaired reproductive function after receiving complex treatment with drug Superlymph: randomized control trial in parallel groups "TULIP". *Obstetrics and Gynecology.* 2023;(4):132-44 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.74
13. Суханов А.А., Дикке Г.Б., Остроменский В.В., и др. Течение и исходы беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, у пациенток с хроническим эндометритом, получавших комплексное лечение с использованием препарата «Суперлимф» на прегравидарном этапе (рандомизированное контролируемое испытание «ТЮЛЬПАН 2»). *Акушерство и гинекология.* 2023;(8):125-35 [Sukhanov AA, Dikke GB, Ostromensky VV, et al. Course and outcomes of pregnancy following IVF in patients with chronic endometritis receiving complex treatment with the Superlymph medication at the preconception stage (TULIP 2 randomized controlled trial). *Obstetrics and Gynecology.* 2023;(8):125-35 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.190
14. Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И., Шилова Н.В. Профилактика преждевременных родов у пациенток с бактериальным вагинозом с использованием комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2024;18(3):300-15 [Sukhanov AA, Dikke GB, Kukarskaya II, Shilova NV. Prevention of premature birth in patients with bacterial vaginosis using a complex of natural antimicrobial peptides and cytokines. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2024;18(3):300-15 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.531

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2024

Некротизирующий фасциит как редкая форма послеродового сепсиса

Т.Е. Белокриницкая^{✉1}, Е.В. Гольгин², Д.П. Фомин², Е.В. Шальнева², О.А. Чугай², А.А. Ослопова¹, О.В. Луговская³

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия;

²ГУЗ «Краевая клиническая больница» Минздрава Забайкальского края, Чита, Россия;

³ГАУЗ «Краевая больница №4» Минздрава Забайкальского края, Краснокаменск, Россия

Аннотация

Современные стратегии Всемирной организации здравоохранения и клинические рекомендации ведущих профессиональных сообществ акушеров-гинекологов мира, основанные на использовании эффективных клинических практик, позволяют отнести сепсис к потенциально предотвратимым причинам прямой материнской смертности с возможностью исхода в ситуацию near miss. Некротизирующий фасциит (НФ) – это генерализованная инфекция мягких тканей, которая является редкой и опасной для жизни формой септических осложнений в акушерстве. Заболевание мало известно практическим врачам, при этом его исход во многом зависит от своевременности диагностики и раннего начала адекватного лечения, включающего массивную антибиотикотерапию и быстрое хирургическое удаление некротизированной ткани с коррекцией полиорганных нарушений. Беременные и родильницы относятся к группе риска по развитию НФ, поскольку основными факторами риска являются травмы слизистых и кожи любого происхождения, иммуносупрессия, диабет, ожирение. Описаны два случая near miss, обусловленные развитием НФ и сепсиса после естественных родов и операции кесарева сечения. При манифестации заболевания обеим пациенткам начата антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия, при появлении некрозов мягких тканей выполнена некрэктомия. У пациентки 31 года течение заболевания было более тяжелым (септический шок, тяжелая полиорганная недостаточность), отмечен менее благоприятный исход (гистерэктомия, пангипопитуитаризм, большая ventральная грыжа), что, вероятно, связано с наличием значимых факторов риска (сепсис в анамнезе, ожирение I степени, аутоиммунный тиреозит). У соматически здоровой пациентки 37 лет, имеющей один фактор риска – возраст старше 35 лет, клиническое течение и исход НФ после кесарева сечения оказались более благоприятными (матка сохранена, гормонально-метаболический статус не нарушен). Беременных и родильниц следует выделять в группу риска по развитию НФ, что обусловлено неизбежными нарушениями целостности слизистых и кожи даже при нормальных родах и рутинных акушерских манипуляциях, высокой частотой оперативного родоразрешения, физиологической иммуносупрессией организма матери, широкой распространенностью ожирения и диабета. Быстро начатое комплексное лечение, включающее массивную антибиотикотерапию, некрэктомию, иммуноглобулины, эфферентные методы лечения, гипербарическую оксигенацию, позволяет улучшить исходы заболевания и предотвратить случаи материнской смертности.

Ключевые слова: некротизирующий фасциит, сепсис, послеродовый период

Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Гольгин Е.В., Фомин Д.П., Шальнева Е.В., Чугай О.А., Ослопова А.А., Луговская О.В. Некротизирующий фасциит как редкая форма послеродового сепсиса. Гинекология. 2024;26(3):283–290. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202826

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Согласно современному определению материнский сепсис – это опасное для жизни состояние, определяемое как органная дисфункция, вызванная инфекцией во время беременности, родов, послеродового периода или после аборта [1–3].

В настоящее время достигнут международный и междисциплинарный консенсус относительно диагностических критериев материнского сепсиса и септического шока, разработаны базовые алгоритмы оказания медицинской

помощи: после адекватного диагностического подхода следующей целью являются стабилизация состояния пациентки, предупреждение прогрессирования сепсиса и развития септического шока за счет раннего начала антибактериальной терапии (оптимально – в течение первого часа от постановки диагноза) и улучшения тканевой перфузии для ограничения клеточной дисфункции [1–4].

Однако, несмотря на предпринимаемые в мире глобальные усилия по снижению материнских потерь от сепсиса,

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

Гольгин Евгений Владимирович – зав. отд-нием гинекологии, врач – акушер-гинеколог ГУЗ ККБ

Фомин Дмитрий Павлович – зав. отд-нием гнойной хирургии, врач-хирург ГУЗ ККБ

Шальнева Елена Валерьевна – врач – акушер-гинеколог отд-ния гинекологии ГУЗ ККБ

Чугай Олеся Анатольевна – врач-хирург отд-ния гнойной хирургии ГУЗ ККБ

Ослопова Анна Андреевна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА

Луговская Ольга Владимировна – врач – акушер-гинеколог ГАУЗ «КБ №4»

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

Evgeny V. Golygin – obstetrician-gynecologist, Department Head, Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-0310-0045

Dmitry P. Fomin – surgeon, Department Head, Regional Clinical Hospital. ORCID: 0009-0003-2829-9606

Elena V. Shal'nyova – obstetrician-gynecologist, Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-5399-6783

Olesya A. Chugai – surgeon, Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-2711-4425

Anna A. Oslopova – Clinical Resident, Chita State Medical Academy. ORCID: 0009-0009-5639-7258

Olga V. Lugovskaya – obstetrician-gynecologist, Regional Hospital №4

Necrotizing fasciitis as a rare form of postpartum sepsis. Case report

Tatiana E. Belokrinskaya^{✉1}, Evgeny V. Golygin², Dmitry P. Fomin², Elena V. Shal'nyova², Olesya A. Chugai², Anna A. Osloпова¹, Olga V. Lugovskaya³

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia;

²Regional Clinical Hospital, Chita, Russia;

³Regional Hospital №4, Krasnokamensk, Russia

Abstract

Modern strategies of the World Health Organization and clinical guidelines of the world's leading professional communities of obstetricians and gynecologists, based on effective clinical practices, make it possible to attribute sepsis to potentially preventable causes of direct maternal mortality with the possibility of a near-miss situation outcome. Necrotizing fasciitis (NF) is a disseminated soft tissue infection that is a rare and life-threatening form of septic complications in obstetrics. The disease is little known to practical doctors, and its outcome largely depends on the timely diagnosis and early initiation of adequate treatment, including massive antibiotic therapy and urgent surgical removal of necrotic tissue with correction of multiple organ disorders. Pregnant women and women in labor are at risk for NF since its main risk factors are mucosal and skin injuries of any origin, immunosuppression, diabetes, and obesity. We present two cases of near miss due to the NF and sepsis after vaginal birth and cesarean section. At the manifestation of the disease, both patients started broad-spectrum antibiotic therapy. When soft tissue necrosis appeared, debridement was performed. A 31-year-old patient had a more severe course of the disease (septic shock, severe multiple organ failure) and a less favorable outcome (hysterectomy, panhypopituitarism, large ventral hernia), which is probably due to the presence of significant risk factors (history of sepsis, grade 1 obesity, autoimmune thyroiditis). In a 37-year-old somatically healthy patient with only one risk factor (age over 35 years), NF's clinical course and outcome after cesarean section were more favorable (the uterus was preserved, and the hormonal and metabolic status was not disturbed). Pregnant women and women in labor should be identified as a risk group for NF due to unavoidable damage of the mucous membranes and skin even during normal childbirth and routine obstetric procedures, a high rate of surgical delivery, physiological immunosuppression, and a high prevalence of obesity and diabetes. Rapidly initiated complex treatment, including massive antibiotic therapy, debridement, immunoglobulins, efferent therapies, and hyperbaric oxygenation, can improve the outcome of the disease and prevent maternal mortality.

Keywords: necrotizing fasciitis, sepsis, puerperium

For citation: Belokrinskaya TE, Golygin EV, Fomin DP, Shal'nyova EV, Chugai OA, Osloпова AA, Lugovskaya OV. Necrotizing fasciitis as a rare form of postpartum sepsis. Case report. *Gynecology*. 2024;26(3):283–290. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202826

септические осложнения в акушерстве остаются актуальной проблемой и вносят значительный вклад в показатели материнской смертности, которые не только не снижаются, но и имеют тенденцию к росту даже в мегаполисах и высокоресурсных странах с доступной и качественной медицинской помощью [1–7].

По результатам систематического анализа причин материнской смертности, проведенного экспертами Всемирной организации здравоохранения, на долю сепсиса в современном мире приходится 10,7% (5,9–18,6) материнских потерь [2], из которых наибольшие показатели зарегистрированы в странах с низким и средним уровнем экономического развития (10,7%), а наименьшие – в высокоразвитых странах (4,7%) [8].

Основными причинами неблагоприятных материнских исходов при сепсисе являются запоздалая диагностика и, соответственно, позднее начало адекватной терапии. Физиологические, иммунологические и механические изменения, происходящие во время беременности, с одной стороны, делают беременных женщин более восприимчивыми к инфекциям, чем небеременных [9], а с другой – могут маскировать ранние признаки и симптомы инфекционного процесса и сепсиса, что приводит к задержке постановки диагноза, запоздалому началу лечения, повышению риска материнской летальности [10]. Аудиты случаев летальности матерей от сепсиса показали, что у пациенток с инфекционными осложнениями (особенно во время родов и в пuerпериальном периоде) зачастую имела место недооценка вероятности летального исхода [8, 11–13]. В большей степени это касалось редко встречающихся и мало известных врачам форм послеродовых инфекционных осложнений, от своевременности диагностики и лечения которых напрямую зависит исход заболевания для матери.

Некротизирующий (синоним – некротический) фасциит (НФ) является редкой и опасной для жизни формой гене-

рализованных хирургических инфекций мягких тканей. Патоморфологическую основу НФ составляет быстро распространяющееся по всему телу и вызывающее сепсис и полиорганную недостаточность гнилостно-некротическое поражение поверхностной фасции и подкожной жировой клетчатки. Заболевание характеризуется молниеносным течением, признаками гипертоксического варианта бактериальной инфекции и приводит к летальному исходу, если в течение 6–8 ч от начала заболевания не начата адекватная терапия [14, 15].

К настоящему времени в стране и в мире сведения официальной статистики по данному заболеванию отсутствуют, патогенез изучен крайне недостаточно, в действующих клинических рекомендациях по материнскому сепсису детального описания нет [1, 2], публикации в научной литературе единичные, что объясняет отсутствие знаний данной нозологии у большинства практических врачей. Авторы описанных клинических случаев отмечают, что основными факторами неблагоприятных исходов у пациентов с НФ стали именно несвоевременная диагностика и запоздалое адекватное лечение [14–17].

В отличие от других инфекций кожи и мягких тканей НФ характеризуется более глубоким поражением и тяжелым течением, обусловленным выраженной интоксикацией, ранним развитием органной дисфункции, что приводит к смерти пациента. Некроз кожи, подкожной клетчатки, фасции и мышцы при НФ прогрессирует очень быстро: от момента исходных кожных проявлений в виде эритемы, отека, булл с геморрагическим содержимым до появления изъязвлений кожи и глубоких некрозов мягких тканей проходит менее 24 ч. Характерная особенность этого заболевания – отсутствие гноя (в ряде случаев может появиться на поздних стадиях процесса). Отсутствие гноя является одной из основных причин запоздалой диагно-

стики септического осложнения, диагностических ошибок и неадекватной лечебной тактики, которая приводит к фатальным исходам [14–17].

Единой классификации НФ в настоящее время нет. По виду возбудителя предложено выделять четыре варианта, которые имеют отличия по клиническому течению и прогнозу:

- 1) полимикробные (на 60–70% представлены аэробно-анаэробными ассоциациями);
- 2) мономикробные (20–30% – это *β-hemolytic Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* spp.);
- 3) в основном грамотрицательные: *Aeromonas* и *Vibrio* spp.;
- 4) преобладают грибы (у лиц с ослабленным иммунитетом): *Candida* spp. и *Zygomycetes*.

Среди аэробных бактерий наиболее часто выявляются энтеробактерии, стрептококки группы А и *S. aureus*; из анаэробных преобладают *Peptostreptococcus* spp., группа *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp. и *Clostridium* spp. При заболеваниях мономикробной этиологии патологический процесс в значительной степени обусловлен действием токсинов (*FN-Streptococcus pyogenes*, *FN-S. aureus*, клостридиальный мионекроз); при полимикробных поражениях аэробные и анаэробные микроорганизмы действуют синергично, взаимно усиливая патогенетические эффекты [17].

Ключевую роль в патогенезе некротизирующих инфекций играют медиаторы воспаления: в ответ на действие возбудителя повышаются уровни цитокинов, что приводит к повреждению эндотелия сосудов, прежде всего микроциркуляторного русла, и развитию системной воспалительной реакции. Выраженный синдром эндотоксикоза обусловлен гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-1, 6, 8, фактора некроза опухоли α – ФНО-α). Под действием ИЛ-1, 6 лейкоциты периферической крови экспрессируют тканевый фактор, который является триггером гемостаза, в результате чего возникает тромбоз сосудов микроциркуляторного русла и, как следствие, ишемически-реперфузионное повреждение тканей. Экстравазальная миграция жидкой части крови в интерстициальное пространство, обусловленная раздражением эндотелия цитокинами, приводит к паравазальной инфильтрации, развитию отека тканей, что усугубляет имеющиеся нарушения микроциркуляции в фасции, вызывая ишемию и некроз [14, 15].

Статистический учет случаев НФ в акушерстве в настоящее время не проводится. По нашим наблюдениям за 2017–2023 гг., частота встречаемости заболевания составила 2 на 85 838 родов или 0,23 на 10 тыс. родов. Среди населения США в целом ежегодно регистрируется около 1 тыс. случаев НФ [18], что составляет 0,3–5 случаев на 10 тыс. человек [17]. Согласно выводам систематического обзора 2023 г. в целом в мире НФ встречается с частотой от 0,40 до 15,5 случая на 100 тыс. населения [19]. Все авторы едины во мнении, что при относительной редкости заболевания врачи должны обладать знаниями о некротических инфекциях в хирургической и акушерской практике, поскольку частота летальности пациентов высока и составляет от 13,9 до 50%, а при развитии септического шока может достигать 80–100% [14, 15, 17].

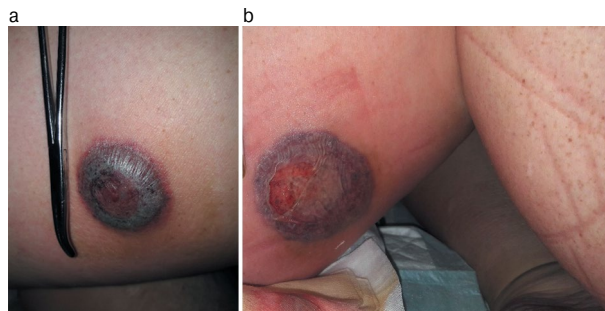
Представляем описание двух собственных клинических наблюдений НФ в послеродовом периоде.

Клинический случай 1

Пациентка 31 года, первобеременная, родила в срок без осложнений и без травм родовых путей.

Рис. 1. Клиническое наблюдение 1. Седьмые сутки после родов: *a* – на правом бедре булла с геморрагическим содержимым; *b* – булла, вскрывшаяся через 6 ч с некрозом.

Fig. 1. Clinical case 1. Day 7 after childbirth: *a* – on the right thigh, a bulla with hemorrhagic contents; *b* – bulla opened with necrosis in 6 h.



Анамнез. Соматические заболевания: хронический аутоиммунный тиреодит, медикаментозно компенсированный первичный гипотиреоз; ожирение I степени (индекс массы тела – ИМТ до беременности – 32 кг/м²). Курит в течение 8 лет. Менструальная функция не нарушена. Половая жизнь с 17 лет; состоит в браке с 25 лет. Бесплодие в течение 6 лет, пара обследована – причина не выявлена. За год до наступившей беременности перенесла буллезно-некротическую форму рожистого воспаления левой молочной железы, грудной клетки слева, сепсис с установленным возбудителем *β-hemolytic Streptococcus*. Настоящая беременность наступила без лечения и прегравидарной подготовки, протекала без осложнений.

При плановом исследовании общего анализа крови на 4-е сутки после родов при отсутствии жалоб и общем удовлетворительном состоянии пациентки отмечен лейкоцитоз $18,6 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарная формула: палочкоядерные лейкоциты – 4%, сегментоядерные лейкоциты – 80%, лимфоциты – 10%, моноциты – 6%; гемоглобин (Hb) – 98 г/л; СОЭ – 49 мм/ч. Гинекологическое исследование: матка до 16 нед, безболезненная, шейка длиной 2 см, цервикальный канал проходим для 2 см; лохии серозно-геморрагические в умеренном количестве без запаха. Результат посева из цервикального канала: *Staphylococcus epidermidis* $\times 10^4$, *Escherichia coli* $\times 10^4$. Биохимические показатели, коагулограмма – в пределах нормативных значений. Учитывая высокий риск инфекционных осложнений (сепсис в анамнезе, лейкоцитоз $18,6 \times 10^9/\text{л}$), начата антибактериальная терапия цефтриаксоном 2,0 г в день внутривенно.

На 6-е сутки после родов отмечено повышение температуры до 39°C, сопровождающееся потрясающим ознобом. Лейкоцитоз возрос до $21,6 \times 10^9/\text{л}$, доля палочкоядерных лейкоцитов увеличилась в 5 раз (палочкоядерные лейкоциты – 20%), усугубились лимфопения (с 10 до 6%) и анемия (Hb с 98 до 88 г/л); СОЭ – 50 мм/ч; уровень прокальцитонина составил более 0,5 (норма до 0,5). Усилена внутривенная антибактериальная терапия (цефтриаксон 2,0 г 2 раза в день; метронидазол 100,0 мл 3 раза в день), добавлены инфузионная терапия, ультрафиолетовое облучение крови, внутривенно иммуноглобулин (Ig) человека (Иммуновенин). Через 12 ч от эпизода гипертермии на лобке появился резко болезненный инфильтрат, который в течение последующих 6 ч увеличился в размерах до 4×6 см, приобрел характер буллы с геморрагическим содержимым и вскрылся с некрозом кожи и подкожной клетчатки. В течение последующих

12 ч (7-е сутки после родов) аналогичные очаги инфильтрации и некроза появились в области левой половой губы и на правом бедре (рис. 1). Осмотрена гнойным хирургом, выставлен диагноз абсцесса правой половой губы и лобковой области, произведено вскрытие (излилось мутное геморрагическое содержимое без гноя) и дренирование. В посевах из крови, раневого отделяемого, цервикального канала роста микрофлоры не получено. В течение 6 и 7-х суток сохранялась лихорадка 38,5–39,0°C.

С 8-х суток общее состояние пациентки ухудшилось: температура тела повысилась до 40,5°C; появились резкая слабость, боли в мышцах, тахикардия 115–125 уд/мин при артериальном давлении 120/80 мм рт. ст.; лейкоцитоз возрос с 21,6 до 25,0×10⁹/л, Hb понизился с 88 до 76 г/л. При гинекологическом исследовании отмечена отрицательная динамика: шейка матки отечная длиной 2,5 см, цервикальный канал проходим для 1,5 см; матка резко болезненная величиной до 15 нед гестации; выделения мутные с неприятным гнилостным запахом. Консилиумом врачей – акушеров-гинекологов и хирургов с учетом мнений федеральных специалистов выставлен диагноз «острый эндометрит после родов в срок. Рецидив сепсиса. Абсцесс лобковой области и левой половой губы». Согласно решению консилиума выполнена экстирпация матки с маточными трубами: матка до 15 нед, бледная, резко отечная, круглые маточные связки до 3,5 см в диаметре за счет выраженного отека, брюшина пузырно-маточной складки и ретроперитонеальная клетчатка инфильтрированы. *Патоморфологическое заключение:* острый диффузный гнойно-некротический эндомиометрит с формированием множественных абсцессов эндо- и миометрия с преимущественной локализацией в области плацентарной площадки, распространенными тромбоваскулитами, тромбозом вен эндометрия. Заметим, что данная клиническая и морфологическая картина совпадает с описанными в литературе случаями редкой формы послеродового эндометрита, вызванного стрептококками группы А [20], хотя в результате микробиологического исследования материала из цервикального канала у нашей пациентки получены только *S. epidermidis* ×10⁴ и *E. coli* ×10⁴.

На 10-е сутки после родов (2-е сутки после экстирпации матки) развился септический шок, потребовавший введения вазопрессоров, развились стойкая олигурия и азотемия, гипертермия возросла до 41°C.

В течение последующих 2 сут сформировались обширные зоны некроза на лобке, передней брюшной стенке, промежности (рис. 2); появились плотные инфильтраты, а затем буллы, вскрывшиеся в течение нескольких часов с некрозом, на передней поверхности шеи, плече и молочной железе справа. На 13-е сутки диагностирована нижнедолевая пневмония справа. Выставлен диагноз «НФ передней брюшной стенки, лобковой области, промежности, передней поверхности шеи, правого плеча, правой молочной железы. Гнойно-некротический эндомиометрит после родов в срок. Сепсис (клинически стрептококковой этиологии). Септический шок. Острое повреждение почек. Госпитальная пневмония справа с неуточненным возбудителем. Анемия смешанного генеза (миелотоксическая, постгеморрагическая) тяжелой степени тяжести (Hb – 67 г/л)».

Пациентка в течение 26 сут находилась на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где проводилось мультидисциплинарное лечение сепсиса: антибактериальная (внутривенно дорипенем 500 мг 3 раза в день, линезолид 600 мг 2 раза в день), внутривенно препараты человеческого Ig (Иммуновенин, Пентаглобин), ин-

Рис. 2. Клиническое наблюдение 1. Четырнадцатые сутки после родов, 6-е сутки после экстирпации матки. Обширные зоны некроза: *a* – на левой половой губе, лобке, передней брюшной стенке, промежности; *b* – на правом бедре. Маркером выше пупка отмечена зона инфильтрации и крепитации.

Fig. 2. Clinical case 1. Day 14 after childbirth, day 6 after uterine extirpation. Extensive areas of necrosis: *a* – on the left labia, pubis, anterior abdominal wall, perineum; *b* – on the right thigh. An infiltration and crepitation area is marked with a marker above the navel.

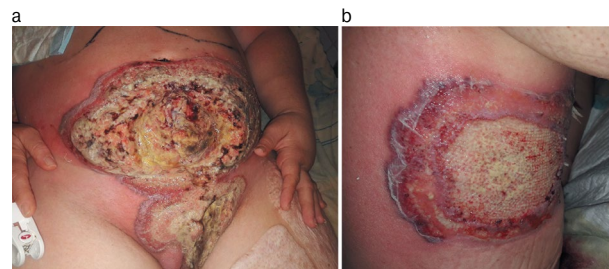
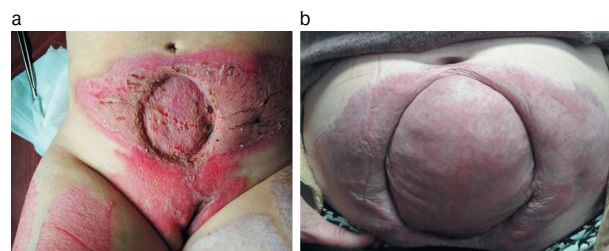


Рис. 3. Клиническое наблюдение 1: *a* – 46-е сутки после родов, состояние ран после аутодермопластики; *b* – год после родов, большая вентральная грыжа.

Fig. 3. Clinical case 1: *a* – day 46 after childbirth, condition of wounds after autodermoeplasty; *b* – one year after childbirth, large ventral hernia.



фузионная терапия, гипербарическая оксигенация (ГБО), селективная гемосорбция, поднаркозные некрэктомии с применением мазей и сорбционных повязок – 8 раз.

На 44-е сутки послеродового периода произведена аутодермопластика, на 46-е сутки пациентка выписана из стационара (рис. 3, *a*). При осмотре женщины через год выявлены тотальная алопеция и вентральная грыжа 15 см в диаметре (см. рис. 3, *b*); при исследовании гормонального статуса диагностирован синдром пангипопитуитаризма (снижение уровней всех гипофизарных гормонов с гипотиреозом, гипокортицизмом, гипопролактинемией).

Клинический случай 2

Из медицинской организации 2-го уровня в многопрофильный стационар 3-го уровня переведена пациентка 37 лет на 7-е сутки послеродового периода с диагнозом «флегмона передней брюшной стенки после кесарева сечения (КС)». Вскрытие, санация, дренирование гематомы передней брюшной стенки.

Анамнез. Менструальная функция не нарушена, гинекологически и соматически здорова. ИМТ до беременности – 23,3 кг/м². В браке не состоит, беременность первая, непланированная. При беременности женскую консультацию посещала нерегулярно. В связи с поперечным положением

Рис. 4. Клиническое наблюдение 2: *a* – 7-е сутки после оперативных родов. В области операционной раны кожа с гиперемией и буллами с серозно-геморрагическим содержимым, резко болезненная плотная инфильтрация тканей доходит до уровня пупка; *b* – 14-е сутки после оперативных родов. Зона инфильтрации, площадь и глубина некроза на передней брюшной стенке в динамике существенно увеличились.

Fig. 4. Clinical case 2: *a* – Day 7 after surgical delivery. In the area of the surgical wound, the skin with hyperemia and bullae with serous-hemorrhagic contents; extremely painful dense tissue infiltration reaches the level of the navel; *b* – Day 14 after surgical delivery. The infiltration zone, area and depth of necrosis on the anterior abdominal wall increased significantly over time.

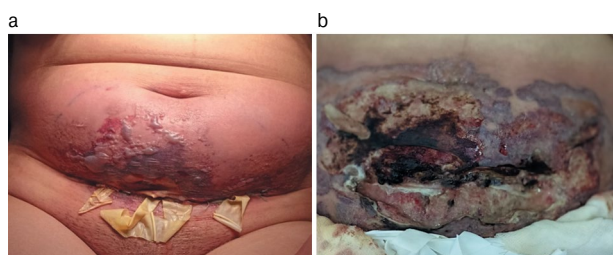
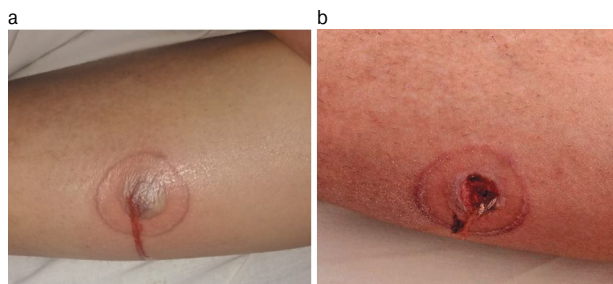


Рис. 5. Клиническое наблюдение 2. Десятые сутки после оперативных родов: *a* – в области средней трети правой голени четко очерченный очаг гиперемии с буллой до 2 см; *b* – булла через 8 ч некротизировалась и вскрылась.

Fig. 5. Clinical case 2. Day 10 after surgical delivery: *a* – in the middle third of the right lower leg, a clearly defined hyperemia focus with a bulla up to 2 cm; *b* – bulla necrotized and opened in 8 hours.



плода и выпадением его мелких частей на 40-й неделе гестации в экстренном порядке выполнена операция КС. Со 2-х суток после родоразрешения температура тела стойко повысилась до 38–39°C, стали беспокоить слабость, интенсивные боли в области хирургической раны, по поводу чего начата антибактериальная терапия: внутривенно капельно цефтриаксон 2,0 г 2 раза в день и метронидазол 100,0 мл 3 раза в день. На 4-е сутки появились пузыри с геморрагическим содержимым вокруг операционной раны – произведены ее ревизия и дренирование. В течение последующих трех суток отмечена отрицательная динамика заболевания: гипертермия возросла до 40°C, присоединились ознобы; значительно усилились слабость и интенсивность болей в области послеоперационной раны. При компьютерной томографии выявлены свободный газ в брюшной полости и признаки воспалительного процесса и деструкции мягких тканей передней брюшной стенки. Клинико-лабораторные

данные при поступлении в стационар 3-го уровня: вокруг хирургической раны от лапаротомии по Пфанненштилю кожа отечная с гиперемией и буллами с серозно-геморрагическим содержимым, резко болезненная, плотная, инфильтрация тканей доходит до уровня пупка (рис. 4); лейкоцитоз $23,19 \times 10^9/\text{л}$, Нб – 106 г/л, С-реактивный белок – 17,94 мг/дл (норма метода 0,0–1,0 мг/дл); креатинин – 127,6 мкмоль/л (норма метода 58–110 мкмоль/л); лактат – 5,7 ммоль/л (норма метода 0,5–1,6 мкмоль/л).

При гинекологическом исследовании патологических изменений не выявлено, состояние и степень инволюции матки, характер лохий соответствовали сроку послеродового периода. Консилиумом акушеров-гинекологов и хирургов поставлен диагноз «некротический дерматит, фасциит, целлюлит передней брюшной стенки после оперативных родов в срок. Сепсис». В посеве из раневого отделяемого выявлены *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.) $\times 10^3$ и вирус простого герпеса 1, 2-го типа. Пациентка госпитализирована в ОРИТ, произведена смена антибиотика на меропенем 2,0 г 3 раза в сутки внутривенно, клиндамицин по 300 мг 3 раза в день внутривенно, назначены человеческий Ig (Привиджен) внутривенно, инфузионная терапия, выполнена операция некрэктомия. Несмотря на проводимое лечение, в течение последующих 5 сут состояние прогрессивно ухудшалось: лихорадка достигала 40°C, продолжали увеличиваться площадь инфильтрации и глубина некроза мягких тканей передней брюшной стенки (см. рис. 4). В средней трети правой голени образовался очаг гиперемии с буллой до 2 см, который через 8 ч некротизировался и вскрылся (рис. 5) аналогично клиническому наблюдению 1 (см. рис. 1). Ежедневно проводились перевязки, ГБО, ультрафиолетовое облучение крови, ультрафиолетовое облучение на переднюю брюшную стенку, трижды выполнены поднаркозные некрэктомии с последующим наложением маевых повязок.

На 9-е сутки госпитализации в многопрофильный стационар (16-е сутки от начала заболевания) отмечено снижение температуры до субфебрильных цифр, зона инфильтрации мягких тканей на передней брюшной стенке приобрела тенденцию к уменьшению. На 10-е сутки переведена из ОРИТ в гинекологическое отделение, где сохранялась стойкая положительная динамика заболевания: нормализовались температура тела и лабораторные показатели [лейкоциты $5,68 \times 10^9/\text{л}$; С-реактивный белок – 0,22 мг/дл (норма); снизились уровни прокальцитонина до 0,5 (норма) и лактата с 5,7 до 3,1 мкмоль/л (норма метода 0,5–1,6 мкмоль/л)]. К 22-м суткам от начала заболевания рана на передней брюшной стенке очистилась от фибрина, покрылась грануляциями (рис. 6). От предложенной аутодермопластики и дальнейшего лечения в стационаре пациентка категорически отказалась, оформив соответствующие документы. Выписана домой на амбулаторное наблюдение и лечение. При визите через 3 мес лабораторные показатели в норме, самочувствие удовлетворительное, отмечена активная эпителизация раневой поверхности; через 6 мес – нормальные показатели гормонально-метаболического статуса, полное заживление раны (см. рис. 6).

Обсуждение

В предельных клинических наблюдениях имелись характерные клинические проявления НФ, такие как отек мягких тканей (75% случаев), эритема (72%), сильная боль (72%), болезненность (68%), лихорадка (60%) и некроз кожи (38%) [17, 21]. Однако при этом возникли сложности для ранней постановки диагноза из-за недостаточной осведом-

Рис. 6. Клиническое наблюдение 2. Динамика состояния раны: *a* – 22-е сутки; *b* – 54-е сутки; *c* – через 6 мес от начала заболевания.**Fig. 6. Clinical case 2.** Wound condition change over time: *a* – day 22; *b* – day 54; *c* – 6 months from the onset of the disease.

ленности врачей о возможности развития осложнения в послеродовом периоде. Именно нарастающую в динамике интенсивность боли, непропорциональную локальным клиническим проявлениям, следует считать наиболее важным ранним признаком НФ, а не связывать болевой синдром у роженицы с травмой в родах или перенесенными акушерскими операциями [17].

Другая причина несвоевременной диагностики, которая имела место в описанных нами случаях, – сложности дифференциальной диагностики начинающегося некротизирующего процесса и целлюлита. Заподозрить НФ рекомендуется у пациентов с инфекцией мягких тканей, общее состояние которых быстро ухудшается с развитием полиорганной недостаточности, особенно при наличии булл, экхимозов, крепитации, некроза и отека кожи вне области эритемы. Важно в динамике (даже ежедневно) внимательно оценивать общее состояние, интенсивность боли, распространение зоны отека, кожные поражения [14, 15, 17, 22]. Ранняя дифференциация НФ от других, более легких, не некротизирующих поверхностных инфекций кожи и мягких тканей чрезвычайно важна для исхода заболевания, поскольку виды хирургического лечения отличаются: при НФ показаны немедленная некрэктомия и массивная антибиотикотерапия, в то время как при вторых хороший эффект достигается при простом дренировании и лечении антибиотиками в стандартных дозах [17].

Практическому врачу следует знать, что НФ может возникнуть после любой, даже незначительной травмы (как проникающей, так и тупой), в том числе спонтанной, в результате наружных процедур, родов, инъекций, операций [14, 17, 22]. В систематическом обзоре 2023 г. установлена причинная связь НФ с рутинными акушерскими/гинекологическими процедурами и минимальными повреждениями слизистых и кожи генитального тракта [19]. Другими факторами риска являются иммуносупрессия (связанная с беременностью, заболеванием, лечением), метаболические нарушения, диабет, ожирение, алиментарный дефицит, заболевания периферических сосудов, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков [19, 23]. По заключению конфиденциальных исследований случаев материнского сепсиса в Великобритании самыми значимыми независимыми факторами риска являются любое оперативное вмешательство при беременности и в послеродовом периоде, возраст матери старше 35 лет, сахарный диабет и ожирение [11].

В клиническом наблюдении 1 отмечалось более тяжелое течение НФ (большая площадь и разнообразие локализаций некрозов мягких тканей, септический шок, эндомиометрит, гистерэктомия, пневмония, острое повреждение почек, 26 сут в ОРИТ), что может быть связано с сочетанием факторов риска у относительно молодой пациентки (31 год)

с естественными родами без очевидных акушерских травм: ожирение I степени (ИМТ 32 кг/м²), аутоиммунный тиреоидит, иммунодефицитное состояние, обусловленное сепсисом в анамнезе и настоящей беременностью. Локальные клинические проявления манифестировали на коже наружных половых органов, где неизбежно возникают микротравмы в связи с родами.

В клиническом наблюдении 2 течение НФ оказалось более благоприятным (меньшая площадь и глубина поражения, отсутствие очагов септикопиемии и тяжелых полиорганных нарушений, 9 сут пребывания в ОРИТ). На наш взгляд, это отчасти обусловлено тем, что первородящая женщина являлась соматически здоровой и имела только 2 фактора риска: возраст 37 лет и оперативные роды – именно в области раны от КС сначала появилась прогрессивно нарастающая по интенсивности боль, а затем выраженная инфильтрация мягких тканей и буллы на коже с последующим некрозом.

Общепризнанно, что благоприятный исход при НФ напрямую зависит от раннего начала комплексного лечения, включающего антибактериальные препараты, иммунокоррекцию, активную хирургическую тактику в сочетании с местным лечением, экстракорпоральные методы детоксикации, ГБО [22]. В представленных нами клинических случаях обе пациентки находились в акушерском стационаре и при первых проявлениях инфекционного осложнения (в наблюдении 1 – выраженный лейкоцитоз на 4-е сутки после родов в совокупности с факторами риска; в наблюдении 2 – лихорадка до 39°C со 2-х суток после КС и интенсивные боли в области хирургической раны) была незамедлительно начата антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия, что соответствует современным клиническим рекомендациям по ведению матерей с сепсисом [1, 3, 4] и во многом повлияло на течение НФ и обеспечило выживаемость.

Метаанализ Т. Parks и соавт. (2018 г.) продемонстрировал снижение уровня летальности от инфекционно-токсического шока среди пациентов с тяжелыми септическими осложнениями, получавшими внутривенно препараты Ig [24]. По данным зарубежных авторов, при НФ эффективно применение внутривенных Ig, которые снижают клиническую активность заболевания, действуя патогенетически за счет разрушения циркулирующих аутоантител, модуляции функции В- и Т-клеток и блокады комплемент-опосредованных реакций повреждения тканей [19, 25]. Однако назначение их ограничено из-за высокой стоимости и низкой доступности [19]. Обе наши пациентки с НФ внутривенно получали препараты Ig (Имуновенин, Пентаглобин/Привиджен), что также благоприятно повлияло на исходы заболевания.

Заключение

Беременных и рожениц следует выделять в группу риска по развитию НФ, что обусловлено неизбежными нарушениями целостности слизистых и кожи даже при нормальных родах и рутинных акушерских манипуляциях, высокой частотой оперативного родоразрешения, физиологической иммуносупрессией организма матери, широкой распространенностью ожирения и диабета. Ранние признаки НФ: нарастающая в динамике боль в области половых органов (даже без явных родовых травм) или раны от КС; эритемы, буллы, экхимозы, отек в области половых органов или операционной раны наряду с прогрессирующим интоксикационным синдромом. Быстро начатое комплексное лечение, включающее массивную антибиотикотерапию, некрэктомию, иммуноглобулины, эфферентные методы лечения, ГБО, позволяет улучшить исходы заболевания и предотвратить случаи материнской смертности.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Т.Е. Белокриницкая – концепция и дизайн исследования, общее руководство, сбор и анализ публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста; Е.В. Голыгин, Е.В. Шальнева, Д.П. Фомин, О.А. Чугай, А.А. Ослопова, О.В. Луговская – сбор и обработка клинического материала, катамнез пациенток.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Т.Е. Belokrinitskaya – developing the concept and design of the study, general supervision, collection and analysis of publications on the topic of the article; writing the text of the article; editing the article; Е. V. Golygin, D. P. Fomin, E. V. Shal'nyova, O. A. Chugai, A. A. Osloпова, O. V. Lugovskaya – collection and processing of clinical material and patients catamnesis.

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.

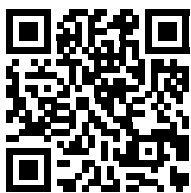
Литература/References

- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., и др. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (клинический протокол), утвержденные Минздравом России 06.02.2017 №15-4/10/2-728. Режим доступа: <https://base.garant.ru/71675626/> Ссылка активна на 15.11.2023 [Adamyany LV, Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE, et al. Septic Complications in Obstetrics. Clinical recommendations (Clinical Guidelines) approved by the Ministry of Health of the Russian Federation 06.02.2017 No 15-4/10/2-728. Available at: <https://base.garant.ru/71675626/> Accessed: 15.11.2023 (in Russian)].
- World Health Organization. Statement on maternal sepsis. Geneva: WHO; 2017. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254608/1/WHO-RHR-17.02-eng.pdf>. Accessed: 15.11.2023.
- Filetici N, Van de Velde M, Roofthoof E, Devroe S. Maternal sepsis. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2022;36(1):165-77. DOI:10.1016/j.bpa.2022.03.003
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Shields AD, Plante LA, Pacheco LD, Louis JM; SMFM Publications Committee. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #67: Maternal sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(3):B2-19. DOI:10.1016/j.ajog.2023.05.019
- Белокриницкая Т.Е., Шмаков Р.Г., Фролова Н.И., и др. Материнская смертность в Дальневосточном федеральном округе в доэпидемическом периоде и за три года пандемии COVID-19. *Акушерство и гинекология.* 2023;11:87-95 [Belokrinitskaya TE, Shmakov RG, Frolova NI, et al. Maternal mortality in the Far Eastern Federal District during the pre-epidemic period and three years of the COVID-19 pandemic. *Obstetrics and Gynecology.* 2023;11:87-95 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.160
- Bonet M, Souza JP, Abalos E, et al. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol. *Reprod Health.* 2018;15(1):16. DOI:10.1186/s12978-017-0437-8
- Оленев А.С., Конопляников А.Г., Вученович Ю.Д., и др. Септические осложнения в акушерстве: точка невозврата. Оценка и прогноз. *Доктор.Ру.* 2020;19(6):7-14 [Olenev AS, Konoplyannikov AG, Vuchenovich YuD, et al. Septic Complications in Obstetrics: the Point of No Return. Evaluation and Prognosis. *Doctor.Ru.* 2020;19(6):7-14 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2020-19-6-7-14
- Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(6):e323-33. DOI:10.1016/S2214-109X(14)70227-X
- Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. Клинические нормы. Акушерство и гинекология. Справочник для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE. Klinicheskie normy. Akusherstvo i ginekologiya. Spravochnik dlia vrachei. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
- Escobar MF, Echavarría MP, Zambrano MA, et al. Maternal sepsis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100149. DOI:10.1016/j.ajogmf.2020.100149
- Knight M, Bunch K, Tuffnell D, et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care – Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2017-19. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford, 2021.
- Simpson KR. Sepsis in Pregnancy and Postpartum. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2019;44(5):304. DOI:10.1097/NMC.0000000000000559
- Burlinson CEG, Sirounis D, Walley KR, Chau A. Sepsis in pregnancy and the puerperium. *Int J Obstet Anesth.* 2018;36:96-107. DOI:10.1016/j.ijoa.2018.04.010.
- Harima Yu, Sato N, Koike K. Fasciitis. In book: Textbook of Emergency General Surgery, 2023. DOI:10.1007/978-3-031-22599-4_111
- Husiev VM, Astakhov VM, Dubyna SA. Necrotizing fasciitis in obstetric practice: review of literature and description of own clinical case. *Likarska Sprava.* 2019;22. DOI:10.31640/JVD.1-2.2019(22)
- Набиев М.Х., Юсупова Ш., Азимов А.Т., Боронов Т.Б. Особенности диагностики, хирургической тактики и восстановительных операций при некротизирующей инфекции мягких тканей. *Вестник Авиценны.* 2018;20(1):97-102 [Nabiev MKh, Yusupova Sh, Azimov AT, Boronov TB. Peculiarities of diagnostics, surgical tactics and restoration operations in necrotizing infection of soft tissues. *Vestnik Avitsenny.* 2018;20(1):97-102 (in Russian)]. DOI:10.25005/2074-0581-2018-20-1-97-102
- Cunto ER, Colque AM, Herrera MP, et al. Infecciones graves de piel y partes blandas. Puesta al día. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2020;80:531-40. Available at: https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-no-5-indice/infecciones_graves/ Accessed: 15.11.2023.
- Hua J, Friedlander P. Cervical Necrotizing Fasciitis, Diagnosis and Treatment of a Rare Life-Threatening Infection. *Ear Nose Throat J.* 2023;102(3):NP109-N13. DOI:10.1177/0145561321991341

19. Stojčić M, Jurišić M, Marinković M, et al. Necrotizing Fasciitis-Severe Complication of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review, Risk Factors, and Treatment Challenges. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(4):745. DOI:10.3390/medicina59040745
20. Singhal A, Alomari M, Gupta S, et al. Another Fatality Due to Postpartum Group A Streptococcal Endometritis in the Modern Era. *Cureus*. 2019;11(5):e4618. DOI:10.7759/cureus.4618
21. Esposito S, Bassetti M, Concia E, et al. Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update. *J Chemother*. 2017;29(4):197-214. DOI:10.1080/1120009X.2017.1311398
22. Масленников В.В., Масленников В.Н. Опыт хирургического лечения некротизирующего фасциита (клиническое наблюдение). Раны и раневые инфекции. *Журнал им. проф. Б.М. Костючен-ка*. 2019;6(4):26-9 [Maslennikov VV, Maslennikov VN. Necrotizing fasciitis surgical treatment (clinical case). *Wounds and wound infections. The prof. BM Kostyuchenok Journal*. 2019;6(4):26-9 (in Russian)].
23. Kang-Augur G, Chassé M, Quach C, et al. Necrotizing Fasciitis: Association with Pregnancy-related Risk Factors Early in Life. *Yale J Biol Med*. 2021;94(4):573-84.
24. Parks T, Wilson C, Curtis N, et al. Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;67(9):1434-6. DOI:10.1093/cid/ciy401
25. Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, et al. Bullous Pemphigoid Study Group. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 2017;85(2):77-84. DOI:10.1016/j.jdermsci.2016.11.003

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.05.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Трофобластическая болезнь плацентарного ложа в практике гинеколога (клинический случай)

И.Е. Фадеев^{✉1-3}, Т.Н. Сотникова², Е.А. Брузгин², Т.Н. Полётова¹, Т.В. Полушкина²

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Трофобластическая болезнь встречается нечасто. Акушеры-гинекологи обычно имеют представление о простом пузырном заносе, инвазивном пузырном заносе и хорионэпителиоме. Информации о болезнях, связанных с опухолевой трансформацией промежуточного трофобласта, у практикующих врачей значительно меньше. Приведенные редкие формы трофобластической болезни практически невозможно диагностировать клинически. Морфологический этап дифференциальной диагностики также достаточно сложен. Внимание к деталям, методичное изучение материала, начиная с рутинных методов окраски и заканчивая иммуногистохимией, использование молекулярного и цитогенетического типирования позволяют поставить правильный диагноз и выбрать эффективную терапевтическую стратегию. В статье представлено описание редкого клинического случая успешно морфологически диагностированной болезни плацентарного ложа, которая проявлялась аномальным маточным кровотечением у пациентки 26 лет.

Ключевые слова: промежуточный трофобласт, трофобластическая болезнь плацентарного ложа, аномальное маточное кровотечение, клинический случай

Для цитирования: Фадеев И.Е., Сотникова Т.Н., Брузгин Е.А., Полётова Т.Н., Полушкина Т.В. Трофобластическая болезнь плацентарного ложа в практике гинеколога (клинический случай). Гинекология. 2024;26(3):292–296. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202824

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Trophoblastic disease of the placental bed in the practice of a gynecologist. Case report

Igor E. Fadeev^{✉1-3}, Tatiana N. Sotnikova², Evgenii A. Bruzgin², Tatiana N. Poletova¹, Tatiana V. Polushkina²

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

²Davidovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

Trophoblastic disease is a rare condition. Obstetrician-gynecologists are usually aware of simple hydatidiform mole, invasive mole, and chorioepithelioma. Practitioners are significantly less aware of diseases associated with tumor transformation of the intermediate trophoblast. Such rare forms of trophoblastic disease are almost impossible to diagnose clinically. The morphological differential diagnosis is also quite challenging. Attention to detail and methodical examination of the specimen using various methods ranging from routine staining methods to immunohistochemistry and molecular and cytogenetic typing make it possible to establish the correct diagnosis and choose an effective therapeutic strategy. The article describes a rare clinical case of successfully morphologically diagnosed placental bed involvement, which was manifested by abnormal uterine bleeding in a 26-year-old patient.

Keywords: intermediate trophoblast, trophoblastic disease of the placental bed, abnormal uterine bleeding, clinical case

For citation: Fadeev IE, Sotnikova TN, Bruzgin EA, Poletova TN, Polushkina TV. Trophoblastic disease of the placental bed in the practice of a gynecologist. Case report. Gynecology. 2024;26(3):292–296. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202824

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Фадеев Игорь Евгеньевич** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач – акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского», вед. специалист организационно-методического отд. по акушерству и гинекологии ГБУ НИИОЗММ. E-mail: iefadeev@mail.ru; SPIN-код: 2732-0602

Сотникова Татьяна Николаевна – зав. патологоанатомическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского». SPIN-код: 4609-6164

Брузгин Евгений Анатольевич – зав. гинекологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского». SPIN-код: 1068-0112

Полётова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 2947-5215

Полушкина Татьяна Валерьевна – врач-патологоанатом ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского»

[✉]**Igor E. Fadeev** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Davidovsky City Clinical Hospital, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management. E-mail: iefadeev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0881-0740

Tatiana N. Sotnikova – Department Head, Davidovsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-6482-1110

Evgenii A. Bruzgin – Department Head, Davidovsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-2189-8975

Tatiana N. Poletova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-1131-477X

Tatiana V. Polushkina – pathologist, Davidovsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-7458-991X

Введение

Трофобластическая болезнь (ТБ) включает различные формы опухолевой трансформации плацентарной ткани. По данным одного из самых крупных в Европе трофобластических центров (Шеффилд, Великобритания), распространенность различных форм ТБ составляет: полный и частичный пузырный занос (ПЗ) – 77,2%, хориокарцинома – 17,5%, другие формы – 5,3% [1]. Опухоли трофобласта встречаются нечасто, составляя всего около 1% случаев в онкогинекологической практике. С учетом распространенности различных форм ТБ акушеры-гинекологи обычно имеют представление о простом ПЗ как о доброкачественной опухоли с определенным потенциалом малигнизации, а также о злокачественных новообразованиях (ЗНО) – инвазивном ПЗ и хорионэпителиоме. Заболевания манифестируют преимущественно в репродуктивном возрасте, характеризуются высокой степенью злокачественности и ранним метастазированием. Несмотря на это ЗНО трофобласта обычно хорошо поддаются химиотерапии (ХТ) с высокой вероятностью излечения и с последующим сохранением репродуктивной функции даже при наличии отдаленных метастазов [2]. Однако о редких трофобластических неоплазиях – опухолях плацентарного участка (ПУ) и эпителиоидных трофобластических опухолях – информации у практикующих врачей значительно меньше. Приведенные опухоли также могут возникать после любого типа предшествующей беременности: маточной, экстраматочной или молярной. Различия начинаются с клеточного состава: редкие формы ТБ связаны с опухолевой трансформацией промежуточных трофобластических клеток – элементов цитотрофобласта. Считается, что дублирование отцовской X-хромосомы вызывает аномальную генетическую передозировку и играет роль в пролиферации трофобластов, а в 85% случаев предшествовала беременность плодом женского пола [3].

Помимо трудности клинической и морфологической диагностики рассматриваемые опухоли значительно менее чувствительны к ХТ, чем другие формы гестационной трофобластической неоплазии, представленные трансформированным синцитиотрофобластом. Они не реагируют на монотерапию актиномицином D или метотрексатом, которыми лечат ПЗ и хориокарциному, поэтому пациенткам с данными поражениями, локализованными в матке, чаще всего в качестве основного лечебного вмешательства рекомендуют гистерэктомию [4–6]. Кроме того, основа стандартизации выбора типа ХТ – прогностическая система оценки от Международной федерации акушеров и гинекологов, разработанная на базе результатов лечения наиболее распространенных форм ТБ, которая в подобных случаях плохо коррелирует с прогнозом. Указанные обстоятельства приводят к непропорционально высокой летальности в данной подгруппе пациенток [7, 8].

Длительный временной промежуток между манифестацией опухоли в виде аномального кровотечения и предшествующей беременностью (месяцы и даже годы), относительно низкий или даже нормальный уровень β -хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) в крови, необычная микроскопическая картина часто приводят к диагностическим ошибкам (новообразования могут ошибочно принимать за метастатическую меланому, опухоль гладкой мускулатуры или плоскоклеточный рак шейки матки – ШМ) [6, 7, 9].

Сложна и дифференциальная диагностика трофобластической опухоли ПУ с неопухолевой избыточной инвазией цитотрофобласта в миометрий – патологических состояний, которые и клинически, и микроскопически очень похожи, но существенно различны по характеру патологического процесса, прогнозу и подходам к лечению [10].

ТБ плацентарного ложа (ПЛ) имеет ряд морфологических особенностей, которые можно обнаружить при рутинном исследовании препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином.

Образование имеет хорошо очерченную полиповидную форму, обладает инфильтративным характером роста и состоит из скоплений или слоев крупных, полигональных или округлых клеток, представленных промежуточными мононуклеарными трофобластическими клетками, а также рассеянными многоядерными клетками в месте имплантации. Данные клетки часто объединяются в сливающиеся пласти, однако инвазивный компонент на периферии представлен единичными клетками трофобласта или в виде их тяжелей и гнезд, которые инфильтрируют подлежащий слой миометрия путем разделения отдельных мышечных волокон [11].

Часто присутствует сосудистая инвазия с замещением клетками трофобласта стенок сосудов миометрия. Данные трансформированные кровеносные сосуды уникальны и являются диагностическими для ТБ ПЛ.

Трофобластический эпителий содержит обильную амфотрофную (иногда и эозинофильную или прозрачную) цитоплазму с крупными ядрами неправильной, полигональной формы и выраженной гиперхромазией. Большинство опухолей имеют низкую митотическую активность: 1–2 митоза/мм² (что соответствует 2–4 митозам / 10 полям высокой мощности диаметром 0,5 мм и площадью 0,2 мм²) [12].

Для достоверной верификации диагноза используют иммуногистохимию (ИГХ), поскольку из-за выраженного ядерного полиморфизма, наличия очаговых некрозов, которые также могут быть обнаружены при исследовании, дифференциальная диагностика в первую очередь проводится с хориокарциномой, что может вызывать диагностические трудности при световой микроскопии.

Для ТБ ПЛ наиболее характерен невысокий индекс пролиферативной активности (Ki-67 < 40%) с негативной или очаговой положительной реакцией с β -ХГЧ [13].

Существуют и более дорогостоящие молекулярные методы, цитогенетическое тестирование. Диагноз ставят на основании наличия X-хромосомы, полученной от отца, и отсутствия Y-хромосомы [14].

Клинический случай

Приведем описание клинического случая успешно диагностированной ТБ ПУ.

В сентябре 2022 г. в клинику по вызову скорой медицинской помощи поступила пациентка 26 лет, русская, уроженка Ставропольского края, проживающая в Московской области, работающая офисным сотрудником в г. Москве, с жалобами на обильное влагалищное кровотечение в течение 1,5 сут до госпитализации. Накануне поступления в стационар осмотрена гинекологом амбулаторно, проведена неспецифическая гемостатическая терапия (прием транексамовой кислоты внутрь по 1000 мг 3 раза в течение суток), которая оказалась неэффективной – выделения усилились. Рекомендована экстренная госпитализация для проведения хирургического гемостаза.

Anamnesis vitae. Пациентка болела острыми респираторными вирусными инфекциями, детскими инфекциями, в раннем возрасте перенесла аппендэктомию. Гемотрансфузий не было. ВИЧ, гепатиты, сифилис, хронические заболевания в анамнезе, контакты с инфекционными больными, курение, злоупотребление алкоголем, прием наркотиков большая отрицает. Аллергических реакций в течение жизни не отмечала, лекарственных средств постоянно не принимала. Семейный анамнез не отягощен.

Менструации начались в 13 лет, установились сразу продолжительностью по 5 дней с интервалом 28 дней, по

объему кровопотери умеренные, безболезненные. Последняя менструация пришла за 19 дней до госпитализации в ожидаемые сроки, прошла обычно. Половая жизнь с 18 лет, регулярная, в браке. Контрацепцию не использовала. Единственная беременность 1,5 года назад закончилась самопроизвольным абортom в I триместре вне лечебного учреждения (патоморфологическое исследование не проводили). В дальнейшем несмотря на отсутствие контрацепции беременность не наступала. Гинекологических заболеваний и операций не отмечено.

Status praesens при поступлении. Температура тела составляла 36,6°C, рост – 162 см, вес – 60 кг. Индекс массы тела – 22,8 кг/м². Общее состояние оценено как удовлетворительное. Сознание ясное. Положение пациентки активное. Больная ориентировалась в месте, во времени, в собственной личности. Кожные покровы бледно-розовые, сухие, тургор кожи нормальный, подкожно-жировая клетчатка умеренного развития, видимые слизистые розовые. Периферических отеков не отмечено. Лимфатические узлы при пальпации не увеличены. Дыхательные движения с частотой 17 в минуту оценивали как симметричные. Грудная клетка конической формы, при пальпации безболезненная, при сравнительной перкуссии определен ясный легочный звук. Дыхание аускультативно везикулярное, глубокое, ритмичное, проводилось во все отделы. Тоны сердца ритмичные, ясные. Пульс составил 76 уд/мин, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Живот симметричен, участвует в акте дыхания, мягкий и безболезненный. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. При перкуссии печеночная тупость сохранена. При аускультации живота выслушивалась нормальная перистальтика кишечника. Грыжевых выпячиваний не выявлено. Печень пальпировалась на уровне правой реберной дуги. Притупления перкуторного звука в отлогах местах не отмечено. Селезенка не пальпировалась. Физиологические отправления не нарушены.

Гинекологический осмотр. Наружные половые органы правильно развиты с оволосением по женскому типу. ШМ при осмотре в зеркалах была цилиндрической, плотной, не эрозированной. Наружный зев закрыт. Отмечались обильные кровяные выделения из половых путей. При бимануальном исследовании тело матки представлялось не увеличенным, плотным, при этом подвижным, безболезненным при пальпации. Придатки с обеих сторон не увеличены и безболезненны.

В анализах крови гемоглобин составил 131 г/л, β-ХГЧ – 4,58 мЕД/мл (референсные интервалы лаборатории 0–5,00 мЕД/мл: отрицательный тест).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (МТ) не дало существенной дополнительной информации.

УЗИ органов МТ трансвагинально и трансабдоминально (аппарат Toshiba Aplio MX). Тело матки расположено в срединном положении, размер 41×34×47 мм. Миометрий однородный, средней эхогенности, с расширенными венами по задней стенке. Полость матки (ПМ) не расширена, не деформирована. Эндометрий 10 мм однородной структуры (кровоток не определялся). ШМ нормальных размеров, симметричная. Правый яичник 32×18 мм с желтым телом 10 мм. Левый яичник 21×14 мм фолликулярной структуры. В позадаточном пространстве жидкости не выявлено. Отмечаются единичные расширенные вены в проекции МТ.

Заключение. УЗ-признаки расширения вен миометрия.

Диагноз по Международной классификации болезней «аномальное маточное кровотечение неуточненное N93.9».

В гинекологическом отделении пациентке с гемостатической и диагностической целью под внутривенным наркозом в экстренном порядке проведена операция, включающая

расширение шеечного канала, гистероскопию, отдельное диагностическое выскабливание цервикального канала (ЦК) и ПМ.

Описание операции. Длина ПМ по зонду 9 см. ЦК расширен до №8. Введен гистероскоп, обнаружен эндоцервикс обычного строения. После удаления сгустков крови и отмывания ПМ не расширена, не деформирована. Эндометрий бледно-розового цвета, неоднородный, не утолщен, частично десквамирован, с нитями фибрина. Устья маточных труб визуализируются с обеих сторон. Визуально подозрительные признаки в отношении опухолевого роста не определены. Произведено выскабливание ЦК кюреткой №4 – соскоб скудный, а также выскабливание ПМ кюреткой №6 – соскоб умеренный.

Контрольная гистероскопия: стенки ЦК и ПМ гладкие. Устья маточных труб визуализируются с обеих сторон. Полученный материал отправлен на гистологическое исследование. Кровотечение значительно уменьшилось. Осложнений не выявлено, кровопотеря составила 15 мл.

Пациентка переведена из операционной в гинекологическое отделение, проведены рутинные реабилитационные мероприятия: контроль артериального давления (110/70, 120/80 мм рт. ст.), пульса (ритмичный, 70–76 уд/мин), диуреза (1250 мл/сут), рекомендовано ношение компрессионных чулок. На 1-е сутки кровотечение прекратилось, больная выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение гинеколога женской консультации с рекомендацией явки за результатами гистологического исследования через 10 дней.

Гистологическое исследование

Макроскопическое описание

- ЦК: взвесь хлопьев в крайне скудном объеме. Проводка материала крайне сомнительна.
- ПМ: сгустки крови с примесью фрагментов ткани серого цвета общим объемом 2 см.

Микроскопическое описание

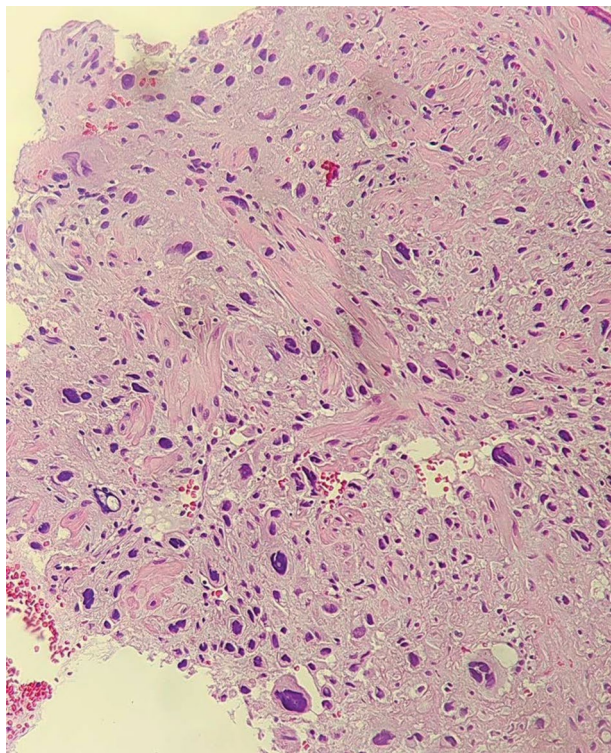
- Крупный фрагмент слизистой оболочки влажной порции ШМ, представленный типичным многослойным плоским неороговевающим эпителием со слабо выраженной субэпителиальной лимфоцитарной инфильтрацией, а также мелкие обрывки цилиндрического эпителия ЦК.
- Свертки крови, представленные частично лизированными и неизменными эритроцитами, эндометрий без четких признаков стадии менструального цикла, с признаками очаговых гиперпластических изменений, без атипии. На этом фоне обнаружены крупные фрагменты эндометрия с ростом полиповидной опухолеподобной ткани, инфильтрирующей прилежащие части миометрия, построенной из крупных многогранных, преимущественно моноклеарных, клеток, а также многочисленных сливающихся пластов клеток трофобласта с гигантскими гиперхромными ядрами с резко выраженным полиморфизмом. В пределах доставленного материала фокусов некрозов достоверно не обнаружено, признаков лимфоцитарной инвазии также не выявлено (рис. 1, 2).

Заключение. ТБ ПЛ.

Комментарии к заключению и рекомендации. Для достоверной верификации патологического процесса, дифференциальной диагностики с хориокарциномой рекомендуется проведение дополнительной ИГХ в специализированном онкологическом патологоанатомическом отделении, в первую очередь оценки реакции с антителом β-ХГЧ и определения Ki-67.

Рис. 1. Клетки трофобласта с крупными гиперхромными ядрами, «раздвигающие» мышечные волокна миометрия. Окраска гематоксилин-эозином. ×20.

Fig. 1. Trophoblast cells with large hyperchromic nuclei, separating muscle fibers of the myometrium. Hematoxylin and eosin staining. ×20.



По запросу авторов статьи выполнен **пересмотр первичных препаратов и ИГХ-срезов** соответствующих блоков с целью дифференциальной диагностики в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». Обнаружены:

- участки слизистой оболочки ШМ, представленные пластами многослойного плоского неороговевающего эпителия со слабой лимфоцитарной инфильтрацией субэпителиальной зоны, отдельные обрывки цилиндрического цервикального эпителия;
- свертки крови, комки слизи, обрывки пролиферативного эндометрия с очаговыми признаками гиперплазии, без признаков атипии, отдельно – фрагменты образования, построенного из крупных полигональных с обильной эозинофильной цитоплазмой и крупными гиперхромными ядрами клеток, расположенных среди васкуляризированной стромы и очагов фибриноидного некроза, немногочисленные гигантские клетки с крупными уродливыми ядрами.

При ИГХ обнаружены следующие реакции: Ki-67 (клон MIB-1 DAKO) – ядерная экспрессия в 30%; клетки образования, негативные к CD57 (клон TB01, DAKO), SALL4 (клон 6E3, Cell Marque), p63 (клон 4A4, Ventana).

Заключение. Морфологическая картина более соответствует ТБ ПЛ (рис. 3).

Таким образом, в представленном неординарном случае имела место ТБ ПЛ, имитировавшая ЗНО, которая для врача – акушера-гинеколога являлась обычным вариантом аномального маточного кровотечения дисфункционального характера со следующими признаками: 17 мес после преры-

Рис. 2. Сливающиеся клетки трофобласта с формированием пластов, демонстрирующие выраженный ядерный полиморфизм. Окраска гематоксилин-эозином. ×20.

Fig. 2. Fused trophoblast cells with formation of layers, demonstrating pronounced nuclear polymorphism. Hematoxylin and eosin staining. ×20.

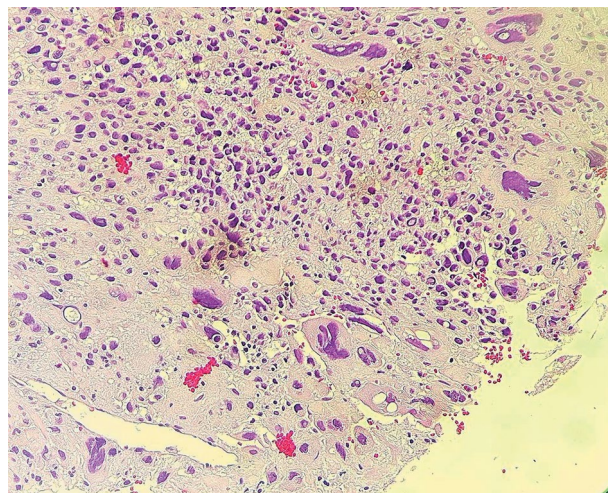
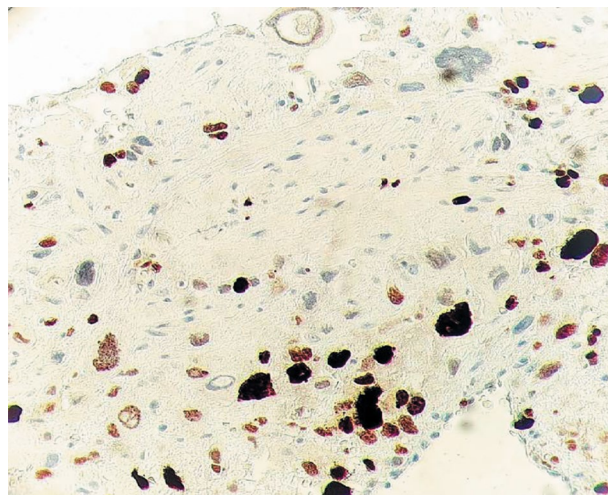


Рис. 3. Ki-67 (клон MIB-1 DAKO), который оценивали в «горячих точках», составил 30%. ×40.

Fig. 3. Ki-67 (MIB-1 DAKO clone) evaluated in “hot spots” was 30%. ×40.



вания единственной беременности, отсутствие нарушений менструального цикла в этот период, первичный эпизод обильного аномального маточного кровотечения (решение о хирургическом, а не о гормональном гемостазе у нерожавшей пациентки в 26 лет выглядит спорным, однако именно это обстоятельство ускорило постановку диагноза), отсутствие подъема β -ХГЧ, практически нормальная эхографическая картина, неспецифические изменения при гистероскопии. Как мы видим, не было ни малейшей возможности заподозрить ТБ до этапа патоморфологической диагностики.

На морфологическом этапе возникли определенные трудности в плане дифференциальной диагностики. Патологоанатомы крайне редко встречаются с ТБ, поэтому важно

не упускать значимые детали, тщательно изучать доставленный материал на всех возможных этапах, начиная от рутинных методов окраски и заканчивая ИГХ, а при сомнительных результатах следует использовать молекулярное и цитогенетическое типирование.

После обследования больная направлена для дальнейшего ведения в специализированное учреждение экспертного уровня по лечению трофобластических заболеваний. Перспективы лечения не очевидны. Гистерэктомия – наиболее эффективный лечебный фактор – изначально не рассматривали в связи с молодым возрастом и нулевым паритетом пациентки. Показано выполнение тщательного радиологического обследования (сканирование МТ, брюшной полости, легких и головного мозга), а в дальнейшем, по-видимому, будет проведена поли-ХТ с последующей попыткой реализации репродуктивной функции, что, согласно данным литературы, в ряде наблюдений является возможным [5].

Осторожный оптимизм в представленном клиническом случае связан с благоприятными факторами прогноза, среди которых молодой возраст женщины, очаговый характер процесса (небольшие размеры очага по негативным данным гистероскопии), промежуток до начала лечения <48 мес после прервавшейся беременности [7].

Таким образом, можно констатировать, что согласованное междисциплинарное взаимодействие специалистов высокого уровня является ключевым фактором достижения благоприятных исходов для пациенток с данной редкой и опасной патологией.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Литература/References

- Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(6):837-47. DOI:10.1016/s1521-6934(03)00049-x
- Мещерякова Л.А., Карселадзе А.И., Козаченко В.П., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных трофобластических опухолей. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* 2019;9(3s2):233-42 [Meshcheriakova LA, Karseladze AI, Kozachenko VP, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu zlokachestvennykh trofoblasticheskikh opukholei. *Zlokachestvennye Opukholi: Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO.* 2019;9(3s2):233-42 (in Russian)].
- Hui P, Parkash V, Perkins AS, Carcangiu ML. Pathogenesis of placental site trophoblastic tumor may require the presence of a paternally derived X chromosome. *Lab Invest.* 2000;80(6):965-72. DOI:10.1038/labinvest.3780099
- Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155(Suppl. 1):86-93. DOI:10.1002/ijgo.13877
- Zhao J, Lv WG, Feng FZ, et al. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol.* 2016;142(1):102-8. DOI:10.1016/j.ygyno.2016.05.006
- Moutte A, Doret M, Hajri T, et al. Placental site and epithelioid trophoblastic tumours: diagnostic pitfalls. *Gynecol Oncol.* 2013;128(3):568-72. DOI:10.1016/j.ygyno.2012.11.010
- Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, et al. Gestational Trophoblastic Neoplasia, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(11):1374-91. DOI:10.6004/jnccn.2019.0053
- Frijstein MM, Lok CAR, van Trommel NE, et al. Management and prognostic factors of epithelioid trophoblastic tumors: Results from the International Society for the Study of Trophoblastic Diseases database. *Gynecol Oncol.* 2019;152(2):361-7. DOI:10.1016/j.ygyno.2018.11.015
- Burkett WC, Soper JT. A Review of Current Management of Placental Site Trophoblastic Tumor and Epithelioid Trophoblastic Tumor. *Obstet Gynecol Surv.* 2022;77(2):101-10. DOI:10.1097/OGX.0000000000000978
- Katebi Kashi P, Hopkins MR, Stone RL. Placental site trophoblastic tumor versus exaggerated placental site: a diagnostic dilemma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(10):1391-2. DOI:10.1136/ijgc-2021-003021
- Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Edition by RJ Kurman, LH Ellenson, BM Ronnett. Springer. 2019.
- Young RH, Scully RE. Placental-site trophoblastic tumor: current status. *Clin Obstet Gynecol.* 1984;27(1):248-58. DOI:10.1097/00003081-198403000-00032
- Shih IeM. Trophoblast, an immunohistochemistry-based algorithmic approach, in the differential diagnosis of trophoblastic tumors and tumorlike lesions. *Ann Diagn Pathol.* 2007;11(3):228-34. DOI:10.1016/j.anndiagpath.2007.04.001
- Hui P, Wang HL, Chu P, et al. Absence of Y chromosome in human placental site trophoblastic tumor. *Mod Pathol.* 2007;20(10):1055-60. DOI:10.1038/modpathol.3800941

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.04.2023

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



OMNIDOCTOR.RU

Эхографические подходы к диагностике и оценке обструктивных уропатий у беременных

С.М. Воеводин^{✉1}, А.А. Юсуфов², Т.В. Шеманаева²

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Аннотация

Обструктивная уропатия (ОУ) – осложнение заболеваний мочевыводящих путей, характеризующееся наличием препятствия на путях оттока мочи. Это патологическое состояние у беременных обычно приводит к урологическим и/или акушерским осложнениям и требует своевременной диагностики для оптимизации лечения ОУ. Представлены описание ультразвуковой картины и анализ двух случаев ОУ у беременных женщин. Показанием для проведения эхографического исследования почек явились результаты клинических и лабораторных методов исследования. Выявленные признаки и особенности ОУ стали основанием для проведения соответствующей терапии и профилактики тяжелых акушерских осложнений, которых в наших наблюдениях удалось избежать. Однако данные результатов описанных клинических случаев указывают на необходимость более внимательного урологического и акушерского подхода к женщинам с ОУ. Назначение ультразвукового исследования с целью выявления обтурационной уропатии у беременных, а также детали и определения возможных этиологических факторов явились надежным средством профилактики тяжелых акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: мочевыводящие пути, обструктивная уропатия, беременность, мочекаменная болезнь, инфекция мочевыводящих путей, внутриутробная инфекция
Для цитирования: Воеводин С.М., Юсуфов А.А., Шеманаева Т.В. Эхографические подходы к диагностике и оценке обструктивных уропатий у беременных. Гинекология. 2024;26(3):297–300. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202825

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Echographic approaches to diagnosing and evaluating obstructive uropathies in pregnant women. Case report

Sergey M. Voevodin^{✉1}, Akif A. Yusufov², Tatiana V. Shemanaeva²

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract

Obstructive uropathy (OU) is a complication of urinary tract diseases, characterized by the presence of an obstacle in the urine outflow. This condition in pregnant women usually leads to urological and/or obstetric complications and requires timely diagnosis to optimize the treatment. A description of the ultrasound findings and a review of two cases of OU in pregnant women are presented. The indication for an ultrasound examination of the kidneys was clinical and laboratory findings. The identified signs and features of the OU became the basis for appropriate treatment and prevention of severe obstetric complications, which were avoided in our cases. However, the outcomes of the described clinical cases indicate the need for a more thorough urological and obstetric approach to women with obstruction uropathy. The ultrasound examination to detect obstructive uropathy in pregnant women, as well as the details and determination of possible etiological factors, were a reliable means of preventing severe obstetric and perinatal complications.

Keywords: urinary tract, obstructive uropathy, pregnancy, urolithiasis, urinary tract infection, intrauterine infection

For citation: Voevodin SM, Yusufov AA, Shemanaeva TV. Echographic approaches to diagnosing and evaluating obstructive uropathies in pregnant women. Case report. Gynecology. 2024;26(3):297–300. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202825

Введение

Обструктивная уропатия (ОУ) – осложнение заболеваний мочевыводящих путей (МВП), характеризующееся наличием препятствия на путях оттока мочи. Это патологическое состояние у беременных обычно приводит к урологическим и/или акушерским осложнениям и требует своевременной диагностики для оптимизации лечения ОУ [1–3]. При этом обструкция МВП может приводить к острому обструктив-

ному пиелонефриту – заболеванию, вызванному инфекционным агентом при нарушении уродинамики. Это состояние может требовать дренирования верхних МВП с проведением последующей антибактериальной терапии [4]. В развитии ОУ у беременных выделяют несколько этиологических факторов: врожденные аномалии развития (анатомические нарушения, включая стриктуры лоханочно-мочеточникового и мочеточниково-пузырного отделов МВП, уретерова-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Воеводин Сергей Михайлович** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: voevod37@yandex.ru

Юсуфов Акиф Арифович – д-р мед. наук, зав. каф. лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ»

Шеманаева Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». E-mail: t.shemanaeva@rambler.ru

[✉]**Sergey M. Voevodin** – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. E-mail: voevod37@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8048-3185

Akif A. Yusufov – D. Sci. (Med.), Tver State Medical University. ORCID: 0000-0002-9404-6768

Tatiana V. Shemanaeva – D. Sci. (Med.), Tver State Medical University. E-mail: t.shemanaeva@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-7752-9752

зальный конфликт), бессимптомные камни чашечно-лоханочной системы почки, сдавление МВП растущей маткой. Инфекция в моче при нарушении уродинамики вызывает острый обструктивный пиелонефрит, а воспалительные изменения стенки мочеточника усугубляют уростаз.

На фоне прогрессирующей ОУ у беременных возможно повреждение почечной паренхимы, развитие артериальной гипертензии, протеинурии и преэклампсии [5, 6].

Своевременная постановка диагноза, определение показаний к дренированию МВП или выбор консервативной тактики лечения острого обструктивного пиелонефрита являются важными элементами профилактики основных акушерских синдромов: преждевременных родов, внутриутробной инфекции, преэклампсии, задержки роста плода [7–11].

На практике часто на начальных этапах ОУ протекает клинически бессимптомно: пациентка не предъявляет жалоб, анализы мочи – без патологических изменений. При этом подчас только анамнестические данные могут указывать на эпизоды воспаления МВП до беременности (циститы, пиелонефриты, мочекаменная болезнь) [12, 13].

ОУ у беременных часто протекает бессимптомно (при отсутствии жалоб). Данные лабораторных методов обследования также могут не указывать на наличие заболеваний МВП, требующих специальных мероприятий. Момент наступления осложнений у беременных, обусловленных ОУ, обычно возникает остро, часто требует экстренной госпитализации и тяжело переносится пациентками [5, 12, 14]. Вместе с тем на этапах бессимптомного течения обструктивного процесса в МВП возможно выявление данного состояния с использованием ультразвуковой диагностики (эхографии).

На современном этапе остается неуточненным порядок обследования беременных на предмет возможных скрытых заболеваний мочевыводящей системы, которые могут являться причиной тяжелых акушерских и перинатальных осложнений.

Проведен анализ ведения беременностей у женщин с ОУ различного генеза и разнообразными клиническими и лабораторными проявлениями. Во всех случаях проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) почек во время беременности. Показаниями явились данные анамнеза, жалобы, результаты лабораторных исследований мочи и крови.

У пациенток УЗИ проведено при помощи конвексных трансабдоминальных датчиков в двухмерном (серая шкала) и объемном 3D/4D-режимах. Использованы приборы фирмы Миндрей (Китай).

Все датчики имели мультислотные характеристики с ведущей частотой 3 и 5 МГц. Во всех обследованиях использовались функции цветового доплеровского картирования (ЦДК), а также различные варианты цифрового рендеринга в сочетании с объемным изображением.

Произведена оценка информативности и значимости эхографии у обследованных женщин и влияния ультразвуковых данных на тактику ведения беременных.

Клиническое наблюдение 1

Беременная 35 лет (1-я беременность, 1-е роды) встала на учет по беременности до 12 нед. Беременность наступила на фоне ранее диагностированной эндометриоидной кисты правого яичника. Проведено обследование согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 №1130н. В I триместре обнаружен генотип ДНК вируса папилломы человека – ВПЧ (тип 51) – $7,4 \text{ Ig}/10^5$ клеток. Цитограмма с патологией плоского эпителия L-SIL (HPV). Коэкспрессия онкобелков p16/Ki67 не обнаружена (низкая вероятность H-SIL, рекомендации по результатам ВПЧ-ПАП-теста). При проведении эхографии в I триместре выявлена эндометриоидная киста правого яич-

ника. Данные скрининга I триместра не указывали на повышенные риски хромосомных аномалий, выявлены низкие риски развития ранней и поздней преэклампсии. Эхография плода во II триместре – без особенностей. На 28-й неделе женщина предъявила жалобы на тянущую боль в области поясницы слева, иррадиирующую по внутренней поверхности бедра. Проведено эхографическое исследование почек. В средней чашке левой почки выявлен гиперэхогенный компонент до 5 мм в диаметре, дающий акустическую тень. Заключение: мочекаменная болезнь (рис. 1). В общем анализе мочи выявлены незначительная гематурия, соли оксалата, лейкоциты до 15 в поле зрения, эпителий плоский до 25 в поле зрения, цилиндры и белок не обнаружены. Болевой синдром купирован при помощи спазмолитических и противовоспалительных средств. На 36-й неделе произошло преждевременное излитие околоплодных вод. Родилась девочка 2800 г и 45 см, с оценкой по шкале Апгар 7/7 баллов. В первые сутки жизни отмечены синдром дыхательных расстройств, подозрение на внутриутробную пневмонию. Проведен курс антибиотикотерапии у ребенка с положительным эффектом, женщина выписана с положительным эффектом на 12-е сутки. В послеродовом периоде произведено эхографическое исследование почек, по результатам которого выявлены признаки мочекаменной болезни. Признаков ОУ не выявлено.

Клиническое наблюдение 2

Беременная 24 лет (1-я беременность, 1-е роды) встала на учет по беременности до 12 нед. Обследована согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 №1130н. В I триместре обнаружен генотип ДНК ВПЧ (тип 45) – $3,7 \text{ Ig}/10^5$ клеток. Цитограмма с патологией плоского эпителия ASC-US. Коэкспрессия онкобелков p16/Ki67 не обнаружена (низкая вероятность H-SIL, рекомендации по результатам ВПЧ-ПАП-теста). Данные скрининга I триместра не указывали на повышенные риски хромосомных аномалий, выявлены низкие риски развития ранней и поздней преэклампсии. Во II триместре на 18-й неделе у женщины развился острый тонзиллит с гипертермией до 39°C с очевидными проявлениями воспаления в анализах крови (общий анализ крови и С-реактивный белок). Проведен курс комплексной терапии, включая антибиотикотерапию (Амоксиклав в течение 7 дней). На 20-й неделе в общем анализе мочи выявлена бактериурия, в анализе на посев мочи – рост *Escherichia coli* 10^6 КОЕ/мл, женщина предъявляла жалобы на учащенное мочеиспускание, боли в области уретры. Проведено УЗИ почек и мочевого пузыря. На эхограммах обнаружено типичное расположение почек с обеих сторон, с нормальными общими размерами. В левой почке не отмечено патологических эхографических изменений. В правой почке (рис. 2) выявлено увеличение лоханки до 2 см и расширение чашечного комплекса до 18 мм с расширением чашечек 2-го порядка до 12 мм. Структура паренхимы правой почки, а также данные ЦДК отмечены в пределах нормы. В просвете чашек выявлены множественные гиперэхогенные участки до 4 мм в диаметре. Акустические тени позади образований не выявлены. Признаков мегауретера не отмечено. Данная картина нами интерпретирована как начальные проявления ОУ (справа) с неспецифическими эхографическими признаками воспалительного процесса. Ультразвуковая картина мочевого пузыря без особенностей (см. рис. 2).

Пациентка получила терапию фосфомидином 3 г с последующим контролем общего анализа мочи (нормальные показатели) и посева мочи (патологического роста не выявлено). Эхографическая картина плода во II и III триместре соответствовала нормативным значениям. Беременность

Рис. 1. Результаты эхографии. Случай 1: *a* – В-сканирование. Продольное изображение почки. Акустическая тень за конкрементом в чашке (указано стрелкой); *b* – 3D/4D-сканирование. Мультиплоскостной режим. Расширенные чашечки почки с обычной паренхимой в разных параллельных плоскостях; *c* – 3D/4D-сканирование. Мультиплоскостной режим сканирования. Почка без расширения лоханки и с деформацией чашечек.

Fig. 1. Sonogram. Case 1: *a* – B-scan. Longitudinal image of the kidney. Acoustic shadow behind the calculus in the calyx (indicated by the arrow); *b* – 3D/4D scanning. Dilated kidney calyces with normal parenchyma in different parallel planes; *c* – 3D/4D scanning. Kidney without pelvic dilation and with calyx deformity.

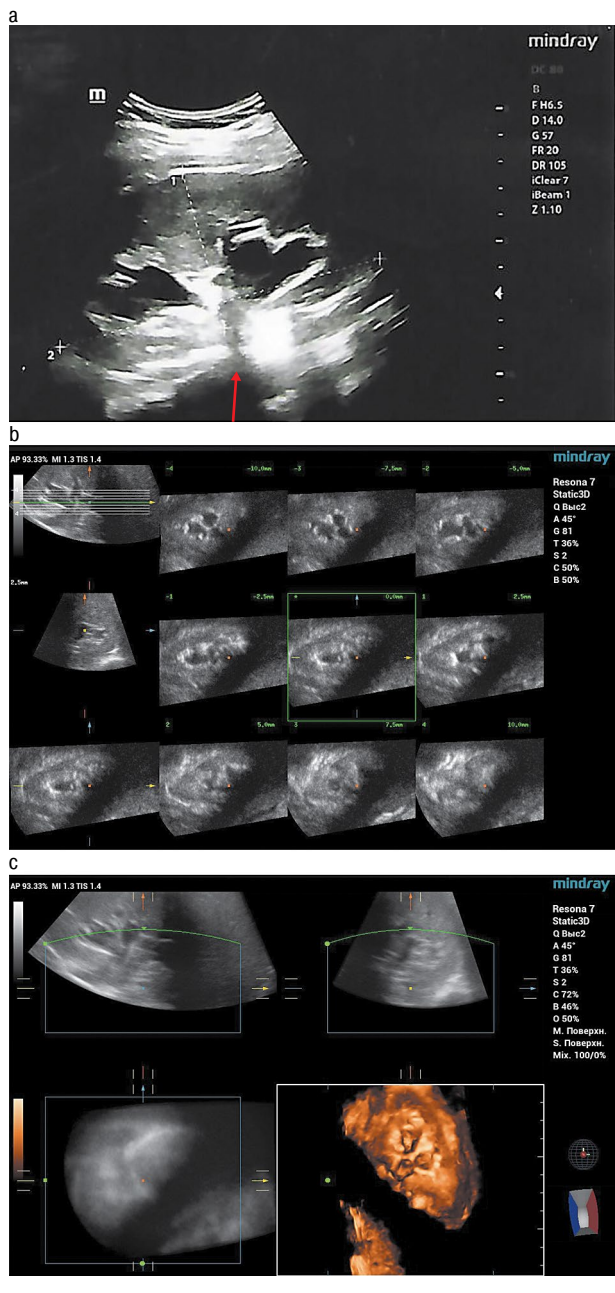
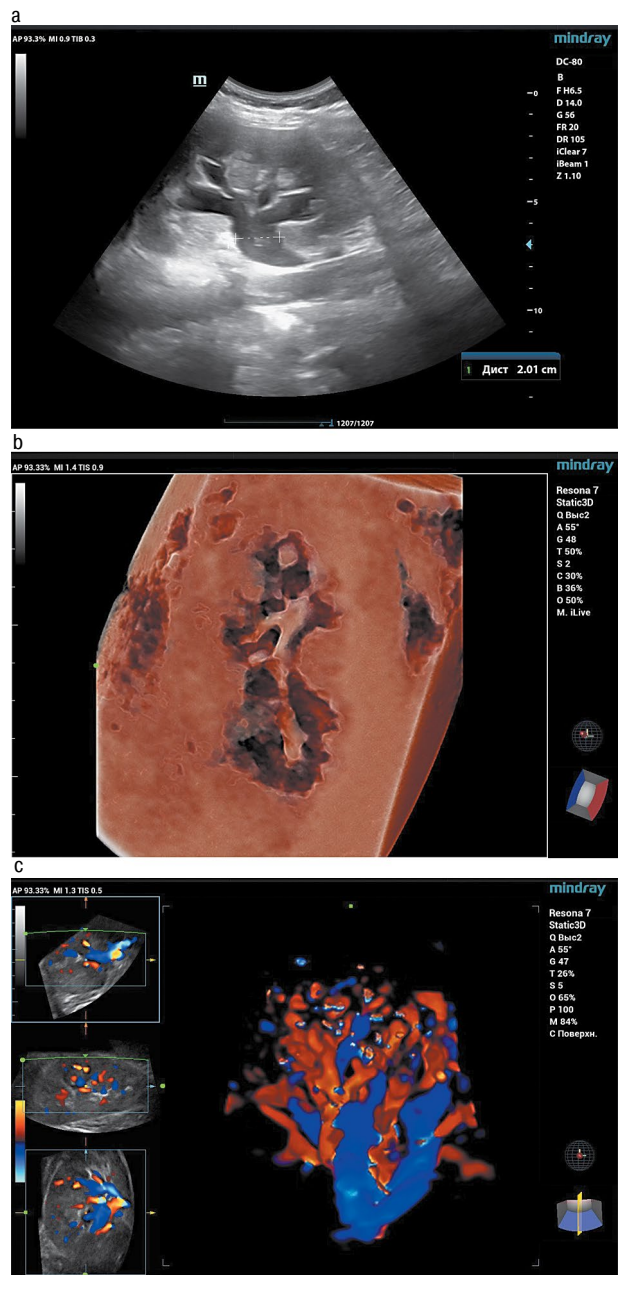


Рис. 2. Результаты эхографии. Случай 2: *a* – В-сканирование. Продольное изображение почки. Начальные проявления ОУ (расширенные чашечки и лоханка); *b* – 3D/4D-сканирование с цифровым рендерингом. Объемное изображение лоханочного комплекса с деталями содержимого; *c* – 3D/4D-сканирование в режиме ЦДК. Изображение неосложненной васкуляризации паренхимы почки.

Fig. 2. Sonogram. Case 2: *a* – B-scan. Longitudinal image of the kidney. Initial manifestations of OU (dilated calyces and pelvis); *b* – 3D/4D scanning with digital rendering. Volumetric image of the pelvic complex with details of the content; *c* – 3D/4D scanning in CFI mode. Image of uncomplicated vascularization of the renal parenchyma.



протекала в дальнейшем без особенностей. Произошли своевременные роды – мальчик 3400 г и 52 см, с оценкой по шкале Апгар 9/9 баллов. Послеродовый период протекал без особенностей. Однако через 2 нед после родов появился дискомфорт в области поясницы. Женщине проведено эхо-

графическое исследование почек (см. рис. 2) Почки с обеих сторон – без изменений в паренхиме. В правой почке отмечается расширение лоханки, расширение чашечек до 15 мм и гиперэхогенные включения до 6 мм без акустической тени (по-видимому, воспалительный детрит).

Заключение

Представленные клинические случаи демонстрируют актуальность проведения УЗИ почек у беременных при любых подозрениях на заболевания мочевыводящей системы. Обнаружение признаков ОУ независимо от ее причин требует динамического и лабораторного контроля, а также соответствующей терапии. В наших наблюдениях не представлены очевидные тяжелые акушерские осложнения, однако, по нашему мнению, это связано с бдительной и адекватной реакцией клиницистов по назначению УЗИ МВП. Полученные при УЗИ данные, свидетельствующие о наличии ОУ, уточненные причины возникновения послужили основанием для своевременной адекватной терапии. Эхографическое исследование почек во время беременности при наличии указанных показаний является информативным, объективным методом, позволяющим предупреждать возможные тяжелые акушерские и перинатальные осложнения. Мы также считаем, что достойна обсуждения необходимость скринингового исследования во время беременности. Независимо от наличия или отсутствия клинической картины во время беременности следует рекомендовать в конце II триместра беременности проведение УЗИ почек и детального исследования мочи.

Метод эхографии на современном этапе, сохраняя известную безопасность использования во время беременности и удобство применения, значительно усовершенствовался за счет новых цифровых технологий в получении новых изображений, в том числе почек и МВП (3D/4D-эхография, ЦДК, цифровой рендеринг, доплерометрия и т.д.). На данном этапе эхография в большинстве случаев позволяет не только установить факт наступления ОУ, но и определить причину развития данного осложнения и наметить пути профилактики и лечения в каждом конкретном клиническом случае.

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. С.М. Воеводин – обработка и анализ материала по теме, написание текста рукописи; Т.В. Шеманаева – сбор публикаций, получение данных для анализа, обработка и анализ материала по теме, написание текста рукописи; А.А. Юсуфов – анализ материала по теме, редактирование текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. S.M. Voevodin – processing and analysis of the data, writing the text of the manuscript; T.V. Shemanaeva – literature review, obtaining data for analysis, processing and analysis of the data, writing the text of the manuscript; A.A. Yusufov – analysis of the data, editing the text.

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.

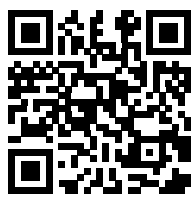
Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Dautt-Leyva JG, Canizalez-Román A, Acosta Alfaro LF, et al. Maternal and perinatal complications in pregnant women with urinary tract infection caused by *Escherichia coli*. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(8):1384-90. DOI:10.1111/jog.13687
- Semins MJ, Matlaga BR. Kidney stones and pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):260-4. DOI:10.1053/j.ackd.2013.01.009
- Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, et al. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(4):448-53. DOI:10.1080/01443615.2017.1370579
- Zhang S, Liu G, Duo Y, et al. Application of ureteroscope in emergency treatment with persistent renal colic patients during pregnancy. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146597. DOI:10.1371/journal.pone.0146597
- Leeper C, Lutzkanin A. Infections During Pregnancy. *Prim Care*. 2018;45(3):567-86. DOI:10.1016/j.pop.2018.05.013
- Teleb M, Ragab A, Dawod T, et al. Definitive ureteroscopy and intracorporeal lithotripsy in treatment of ureteral calculi during pregnancy. *Arab J Urol*. 2014;12(4):299-303. DOI:10.1016/j.aju.2014.08.005
- Bayar G, Bozkurt Y, Acinikli H, et al. Which treatment method should be used in pregnant patients with ureteral calculi? Two center comparative study. *Arch Esp Urol*. 2015;68(4):435-40.
- Никольская И.Г., Базаев В.В., Бычкова Н.В., и др. Тактика ведения беременности при обструктивном пиелонефрите. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;(3):73-8 [Nikolskaya IG, Bazaev VV, Bychkova NV, et al. Tactics of management of pregnant women with obstructive pyelonephritis. *Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2016;(3):73-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201616373-78
- Беременность высокого риска. Под ред. А.Д. Макарария, Ф.А. Червенка, В.О. Бицадзе. М.: МИА, 2015 [Beremennost' vysokogo riska. Pod red. AD Makatsariia, FA Chervenaka, VO Bitsadze. Moscow: MIA, 2015 (in Russian)].
- Millar LK, DeBuque L, Wing DA. Uterine contraction frequency during treatment of pyelonephritis in pregnancy and subsequent risk of preterm birth. *J Perinat Med*. 2003;31(1):41-6. DOI:10.1515/JPM.2003.006
- Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(3):219.e1-6. DOI:10.1016/j.ajog.2013.10.006
- Salehi-Pourmehr H, Tayebi S, DalirAkbari N, et al. Management of urolithiasis in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Surg*. 2023;112(2):105-16. DOI:10.1177/14574969221145774
- Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов. Под ред. Г.Т. Сухих. М. 2009 [Beremennost' i rody pri zabolovaniiaikh mochevyvodiaschikh organov. Pod red. GT Sukhikh. Moscow. 2009 (in Russian)].
- Презклампися: руководство. Под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Preeklampsiia: rukovodstvo. Pod red. GT Sukhikh, LE Murashko. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2024



OMNIDOCTOR.RU