

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 5

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Наталья Шпынова

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Наталия Марченко,
Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов,
Мария Старицына, Янина Шаповалова,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала:

<https://www.med-sovet.pro>
Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 31 марта 2023 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2023

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» <i>гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна</i>	28.02.2023
№3	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.03.2023
№4	«Пульмонология» <i>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.03.2023
№5	«Гинекология» <i>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	31.03.2023
№6	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.03.2023
№7	«Оториноларингология» <i>гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	30.04.2023
№8	«Гастроэнтерология» <i>гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	30.04.2023
№9	«Эндокринология» <i>гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна</i>	30.05.2023
№10	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.06.2023
№11	«Онкология/онкогематология» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2023
№12	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.06.2023
№13	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.07.2023
№14	«Дерматология/косметология» <i>гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна</i>	31.08.2023
№15	«Гинекология» <i>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.09.2023
№16	«Кардиология» <i>гл. ред. вып. Явлов Игорь Семенович</i>	30.09.2023
№17	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» <i>гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	31.10.2023
№19	«Оториноларингология» <i>гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	31.10.2023
№20	«Пульмонология» <i>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.10.2023
№21	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.10.2023
№22	«Онкология/онкогематология» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2023
№23	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.12.2023



Founder and publisher:
REMIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Natalya Shpynova

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Nataliya Marchenko,
Irina Filippova, Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Mariya Staritsyna,
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media

No.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.

Russian Post Catalog –
subscription index П15802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office.

Reproduction of materials is allowed under Creative Commons license (BY-NC-ND).

The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on March 31, 2023.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

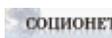
The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy Sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2023
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	28.02.2023
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2023
No.4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.03.2023
No.5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2023
No.6	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2023
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2023
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2023
No.9	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.05.2023
No.10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2023
No.11	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2023
No.12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2023
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2023
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.08.2023
No.15	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2023
No.16	Cardiology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.09.2023
No.17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2023
No.18	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	31.10.2023
No.19	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2023
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2023
No.21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2023
No.22	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2023
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2023



Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения)

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandeplass), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Валкова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гаращенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гусаев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Еровиченков А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolacek, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсуная И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*аллергология, дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Мишукин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свечникова Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляhto Е.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Gennadiy T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alexeeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandennplas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vazel, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

S.F. Gnusaev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

A.A. Erovinchenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Allergology, Dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhivskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

VI. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

VP. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

VS. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.P. Rachinev, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

VA. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenerology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

VM. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

VF. Semigalov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

VN. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

SA. Sushkou, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant, Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

TE. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

DI. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

RS. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

IS. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Редколлегия номера «Акушерство и гинекология»

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Российский научный центр рентгенодиагностики (Москва, Россия) (*гинекология*)

Воронов Д.А., д.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*восстановительная медицина*)

Долгушина Н.В., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Драпкина Ю.С., аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Дуринян Э.Р., к.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Козаченко А.В., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Назарова Н.М., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Приходько А.М., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сметник А.А., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Сыркашева А.Г., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Тетруашвили Н.К., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Хашукоева А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Юренева С.В., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Editorial board of the issue «Obstetrics and Gynecology»

Apolikhina I.A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Ashrafyan L.A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Voronov D.A., Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Goncharova O.V., Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Restorative medicine*)

Dolgushina N.V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Drapkina Yu.S., a Postgraduate Student, National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Durinyan E.R., Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Kozachenko A.V., Dr. Sci. (Med.), Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Nazarova N.M., Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Prilepskaya V.N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Worker of Science of RF, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Prikhod'ko A.M., Cand. Sci. (Med.), Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Serov V.N., Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynaecology*)

Smetnik A.A., Cand. Sci. (Med.), Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Syrkasheva A.G., Cand. Sci. (Med.), Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Tetruashvili N.K., Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Khashukoeva A.Z., Dr. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Khil'kevich E.G., Dr. Sci. (Med.), Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynaecology*)

Yureneva S.V., Dr. Sci. (Med.), Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)



Содержание

Репродуктивное здоровье и ВРТ

Турчинец А.И., Уварова Е.В., Хашченко Е.П.,
Кумыкова З.Х.
Таргетная терапия синдрома поликистозных яичников . . . 7

Козлов П.В.
Регуляция женского сексуального поведения
и возможности медикаментозной терапии 15

Иванов И.А., Костюков К.В., Чернуха Г.Е.
Диагностическая значимость ультразвукового
исследования при различных видах патологии
эндометрия в репродуктивном периоде 22

Енькова Е.В., Хоперская О.В., Енькова В.В.,
Шамарин С.В., Карпова Д.В.
Современный метод гормональной контрацепции –
трансдермальный пластырь 29

Михайлова О.И., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е.,
Мирзабекова Д.Д.
Эффективная прегравидарная подготовка
у женщин с железодефицитом 35

Сухарева Е.А., Сомов А.Н.
Диспансерная группа женщин с доброкачественными
заболеваниями молочных желез: школа профилактики,
наблюдение, обследование, лечение 43

Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Росюк Е.А.,
Коваль М.В.
Барьеры и пути их преодоления при использовании
имплантата с этоногестрелом для контрацепции 50

Слюсарева О.А., Маркаров А.Э., Апресян С.В.,
Доброхотова Ю.Э., Хлынова С.А., Димитрова В.И.,
Папоян С.А., Маркова Э.А.
Мультидисциплинарный подход
в лечении миомы матки 58

Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б.,
Исмаилзаде С.Я.
Внутриматочные спайки: от патогенеза
к эффективным технологиям преодоления 72

Дикке Г.Б.
Дискуссионные вопросы лечения хронического
эндометрита 82

Прегравидарная подготовка и беременность

Чернуха Г.Е., Пронина В.А.
Коррекция метаболической дисфункции
как метод восстановления функции
репродуктивной системы у женщин 90

Елыкова А.В., Орлова В.С., Батлуцкая И.В.,
Сорокина И.Н., Ефремова О.А.,
Рудых Н.А., Чурносков М.И.
Полиморфизм генов сосудистого гомеостаза как
рисковый фактор формирования преэклампсии 98

Соловьева А.В., Алейникова Е.Ю., Гуленкова К.А.,
Кузнецова О.А., Ермоленко К.С.
Беременность, осложненная железодефицитной
анемией: имеет ли проблема решение? 106

Ящук А.Г., Фаткуллина Д.А., Янбарисова А.Р.,
Бердигулова Э.Ф., Гурова З.Г., Искандарова А.Р.,
Гайнанова З.Ф.
Случай успешного родоразрешения у пациентки
с лейомиомой матки больших размеров 114

Балакирева А.И., Кирсанова Т.В., Краснова Т.Н.,
Федорова Т.А., Пырегов А.В.
Варианты поражения систем и органов у пациенток
при различных подтипах тромботической
микроангиопатии в акушерской практике 119

Баев О.Р., Бабич Д.А., Гайдарова А.Р.
Сравнительная оценка тест-систем
для определения преждевременного разрыва
плодных оболочек 130

Плетнева С.А., Енькова Е.В., Хоперская О.В.,
Шамарин С.В., Енькова В.В.
Современные представления о гестационном
сахарном диабете 136

Ткач А.В., Сулима А.Н., Ткач В.В., Бабич Т.Ю.,
Сулейманова С.Р.
Редкий клинический случай ведения беременности
и родов у пациентки с имплантированным
нейростимулятором по поводу торсионной
дистонии Оппенгейма (DYT-1) 142

Пре- и постменопауза

Якушевская О.В.
Эффекты менопаузальной гормональной терапии:
окно возможностей для сердечно-сосудистой
системы 148

Хашукоева А.З., Носова Л.А., Дмитрашко Т.Е.,
Беслангурова З.А., Ляфшишева Д.М., Шокулова З.Х.
Опыт применения эстриола у пациенток с пролапсом
гениталий в периоперационном периоде 156

Маркова Э.А., Хашукоева А.З.
Психоземotionalное состояние женщин в период
перименопаузального перехода 168

Content

Reproductive health and ART

Turchinets A.I., Uvarova E.V., Khashchenko E.P., Kумыkova Z.Kh.
Target therapy of polycystic ovary syndrome 7

Kozlov P.V.
Regulation of female sexual behavior and possibilities of drug therapy 15

Ivanov I.A., Kostyukov K.V., Chernukha G.E.
Echsonography's accuracy of intrauterine pathology's diagnostics in reproductive-age women ... 22

Enkova E.V., Khoperskaya O.V., Enkova V.V., Shamarin S.V., Karpova D.V.
Modern method of hormonal contraception – transdermal patch 29

Mikhailova O.I., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mirzabekova D.D.
Effective preconception preparation for women with iron deficiency 35

Sukhareva E.A., Somov A.N.
Dispensary group of women with benign diseases of the mammary glands: a school of prevention, observation, examination, treatment 43

Oboskalova T.A., Vorontsova A.V., Rosyuk E.A., Koval M.V.
Barriers and ways to overcome them when using an etonogestrel implant for contraception 40

Slyusareva O.A., Markarov A.E., Apresyan S.V., Dobrokhotova Ju.E., Khlynova S.A., Dimitrova V.I., Papoyan S.A., Markova E.A.
Multidisciplinary approach in the treatment of uterine fibroids 58

Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B., Ismayilzade S.Ya.
Intrauterine adhesions: from pathogenesis to effective coping technologies 72

Dikke G.B.
Discussion issues in the treatment of chronic endometritis 82

Pregravid preparation and pregnancy

Chernukha G.E., Pronina V.A.
Metabolic dysfunction correction as a method of restoring the function of the reproductive system in women 90

Elykova A.V., Orlova V.S., Batlutskaya I.V., Sorokina I.N., Efremova O.A., Rudyh N.A., Churnosov M.I.
Polymorphism of vascular homeostasis genes as a risk factor for the formation of preeclampsia 98

Solovyeva A.V., Aleynikova E.Y., Gulenkova K.A., Kuznetsova O.A., Ermolenko K.S.
Pregnancy complicated by iron deficiency anemia: does the problem have a solution? 106

Yaschuk A.G., Fatkullina D.A., Yanbarisova A.R., Berdigulova E.F., Gurova Z.G., Iskandarova A.R., Gainanova Z.F.
A case of successful delivery in patients with large uterine leiomyoma 114

Balakireva A.I., Kirsanova T.V., Krasnova T.N., Fedorova T.A., Pyregov A.V.
Variants of system and organ damage in patients with various thrombotic microangiopathy subtypes in obstetric practice 119

Baev O.R., Babich D.A., Gaydarova A.R.
Comparative evaluation of test systems for determining premature rupture of membranes 130

Pletneva S.A., Enkova E.V., Khoperskaya O.V., Shamarin S.V., Enkova V.V.
Gestational diabetes mellitus: state of art 136

Tkach A.V., Sulima A.N., Tkach V.V., Babich T.Yu., Suleymanova S.R.
A rare clinical case of pregnancy and childbirth in a patient with an implanted neurostimulator for Oppenheim torsion dystonia (DYT-1) 142

Pre- and postmenopausal

Yakushevskaya O.V.
The effects of hormone replacement therapy: A window of opportunity for the cardiovascular system 148

Khashukoeva A.Z., Nosova L.A., Dmitrashko T.E., Beslangurova Z.A., Lyafisheva D.M., Shokulova Z.Kh.
The estriol use in the perioperative period by patients with genital prolapse 156

Markova E.A., Khashukoeva A.Z.
Psycho-emotional state of women during the perimenopausal transition 168

Таргетная терапия синдрома поликистозных яичников

А.И. Турчинец^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4478-9133>, Ponomarevaanna28@gmail.com

Е.В. Уварова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>, elena-uvarova@yandex.ru

Е.П. Хашченко¹, <https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>, khashchenko_elena@mail.ru

З.Х. Кумыкова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7511-1432>, zai-kumykova@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – эндокринная патология, которой страдают до 13% женщин и до 19,6% девочек пубертатного возраста. Ввиду сложности диагностики и особенностей лечения СПЯ у подростков в настоящее время проводится множество исследований с целью подбора безопасной таргетной терапии для нормализации метаболического и репродуктивного статуса девочек, в том числе находящихся в группе риска СПЯ. Активно публикуются работы, оценивающие эффективность терапии инозитолами при СПЯ, овариальной дисфункции, инсулинорезистентности, гиперандрогении яичникового генеза как у подростков, так и у взрослых женщин, в том числе и в циклах ЭКО. В настоящее время выбор соотношения миоинозитола (МИ) и D-хироинозитола (ДХИ) для терапии СПЯ часто основывается на физиологической пропорции инозитолов в организме (40 : 1), поскольку имеющихся результатов исследований недостаточно, чтобы однозначно определить оптимальное соотношение изомеров. В связи с этим большинство средств на основе инозитола содержат низкую дозировку ДХИ, которой недостаточно для обхода дефектной эпимеразной активности и достижения адекватного уровня ДХИ в яичниках, или не содержат изомер вовсе. Определение оптимального соотношения и дозировки МИ и ДХИ необходимо для долговременной коррекции метаболических, эндокринных и клинических проявлений различных фенотипов СПЯ, поскольку инозитолы являются перспективными и безопасными в терапии гиперандрогении, ожирения и резистентности к инсулину у женщин разных возрастных групп, а также могут эффективно дополнять терапевтическое действие метформина и комбинированных оральных контрацептивов.

Ключевые слова: миоинозитол, D-хироинозитол, синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, гиперандрогения

Для цитирования: Турчинец А.И., Уварова Е.В., Хашченко Е.П., Кумыкова З.Х. Таргетная терапия синдрома поликистозных яичников. *Медицинский совет*. 2023;17(5):7–13. <https://doi.org/10.21518/ms2023-060>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Target therapy of polycystic ovary syndrome

Anna I. Turchinets^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4478-9133>, Ponomarevaanna28@gmail.com

Elena V. Uvarova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>, elena-uvarova@yandex.ru

Elena P. Khashchenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>, khashchenko_elena@mail.ru

Zaira Kh. Kumykova¹, <https://orcid.org/0000-0001-7511-1432>, zai-kumykova@yandex.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Due to the complexity of the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) in adolescents, studies are currently underway to select targeted therapy to normalize the metabolic and reproductive status of girls, including those at risk for PCOS. There are a lot of researches, that evaluate the effectiveness of inositol therapy in PCOS, ovarian dysfunction, insulin resistance (IR), ovarian hyperandrogenism in both adolescents and adult women, including those in IVF cycles. Currently, the choice of determining the ratio of myo-inositol (MI) and d-chiro-inositol (DCI) for the treatment of PCOS often leads to the physiological proportion of inositols in plasma (40:1), since research results are insufficient to unambiguously confirm it. In this connection, there is a large number of pharmaceuticals without or with a low dosage of DCI, that can't bypass the defective epimerase activity and achieve an adequate level of DCI in the ovaries. Determination of a fair assessment and dosage of MI/DCI is required for long-term correction of metabolic, endocrinological and clinical manifestations of various PCOS phenotypes. Inositols are promising and safe treatment of hyperandrogenism, obesity, insulin resistance in women of various age groups and can also effectively complement a therapeutic effect of metformin and combined oral contraceptives.

Keywords: myo-inositol, D-chiro-inositol, polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, insulin resistance

For citation: Turchinets A.I., Uvarova E.V., Khashchenko E.P., Kumykova Z.Kh. Target therapy of polycystic ovary syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(5):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-060>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – это одна из наиболее распространенных патологий эндокринной системы, которой страдают до 13% женщин и до 19,6% девочек пубертатного возраста, среди которых подростки с сахарным диабетом 2-го типа являются основной группой риска [1]. С 2003 г. во всем мире для диагностики СПЯ у женщин применяются критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM). Однако использование эхографических признаков поликистозных яичников, включенных в Роттердамские критерии, не рекомендовано для диагностики СПЯ в подростковом возрасте, поскольку проведение ультразвукового исследования трансабдоминальным датчиком снижает точность результатов, а поликистозная морфология яичников может являться преходящим состоянием и выявляется также у здоровых девочек, что в совокупности приводит к гипердиагностике СПЯ в пубертатном периоде [2, 3]. К тому же нерегулярный менструальный цикл в первые 3 года после менархе физиологичен для подростков и не может являться абсолютным критерием СПЯ, как у взрослых пациенток [4]. В связи с этим большой риск представляет как недостаточная и запоздалая диагностика СПЯ в пубертатном возрасте, так и гипердиагностика патологии.

В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России 2021 г. подросткам группы риска или с верифицированным диагнозом СПЯ в качестве 1-й и 2-й линии медикаментозной терапии рекомендовано назначение комбинированных гормональных контрацептивов или гестагенов без метформина или в сочетании с ним соответственно. Однако для назначения метформина индекс массы тела (ИМТ) девочки должен соответствовать или быть выше 25 кг/м^2 , необходимо информированное согласие пациентки или ее родителей, включающее в том числе информацию о дозозависимых побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта [5]. В то же время терапия комбинированными оральными контрацептивами (КОК) и прогестагенами не влияет на чувствительность тканей к инсулину, которая является важной точкой воздействия при лечении СПЯ [6].

Таким образом, в соответствии со сложностями диагностики и особенностями лечения СПЯ у подростков в настоящее время проводится множество исследований с целью подбора безопасной таргетной терапии для нормализации метаболического и репродуктивного статуса девочек, в том числе находящихся в группе риска СПЯ [7, 8].

ИНОЗИТОЛЫ В ТЕРАПИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Последние 10 лет активно публикуются работы, оценивающие эффективность терапии инозитолами при СПЯ, овариальной дисфункции, инсулинорезистентности (ИР), гиперандрогении яичникового генеза как у подростков, так и у взрослых женщин, в том числе и в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Инозитола – это группа

шестиатомных сахарных спиртов, включающая девять различных стереоизомеров, среди которых миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ) являются преобладающими изомерами в тканях живых организмов [9]. Присутствующие во фруктах и бобах инозиты включаются в клеточные мембраны в виде фосфатидил-миоинозитола, который является предшественником инозитолтрифосфата, вторичным мессенджером для многих гормонов, включая инсулин и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Дефекты этого пути могут привести к нарушению передачи сигналов инсулина и вызвать ИР [10].

МИ присутствует в фолликулярной жидкости человека и играет важную роль в развитии фолликулов, ядерном и цитоплазматическом созревании ооцитов [11]. МИ и ДХИ проявляют инсулиномиметические свойства и снижают постпрандиальный уровень глюкозы в крови, в то время как метаболизм глюкозы смещается в сторону синтеза гликогена под действием ДХИ и в сторону катаболизма глюкозы – под действием МИ [12, 13].

МИ и ДХИ по-разному уравнивают метаболические нарушения, участвующие в развитии ИР: фосфоинозитол-3-фосфат, полученный из МИ, усиливает транспорт глюкозы внутрь клетки за счет стимуляции транслокации белка-транспортера GLUT4 к клеточной мембране. Его производное, инозитол-фосфогликан, играет ключевую роль в подавлении высвобождения свободных жирных кислот из жировой ткани, препятствуя ферменту аденилатциклазе, таким образом снижая утилизацию глюкозы, вызывая ИР и повышенный синтез триглицеридов [14]. МИ модулирует активацию переносчиков глюкозы и ее утилизацию, а синтез гликогена происходит под контролем ДХИ за счет стимуляции фермента гликогенсинтазы [15].

ДХИ образуется из МИ с помощью инсулинозависимой эпимеразы NAD/NADH, причем конверсия инозитолов специфична для каждой ткани, например, около 99% внутриклеточного пула инозитолов в яичниках в норме представлены МИ [16]. Повышенная активность эпимеразы в тека-клетках яичников женщин с СПЯ и гиперинсулинемией связана со стойким снижением интраовариального соотношения МИ/ДХИ, поскольку невосприимчивые к ИР ткани яичника остаются чувствительными к воздействию высоких уровней инсулина, что соответствует так называемому овариальному парадоксу, описанному G. Carlomagno et al. в 2011 г. [16, 17].

При ожирении и СПЯ нарушается взаимосвязь между действием инсулина и высвобождением медиатора ДХИ фосфогликана, который в норме значительно увеличивается в течение первых 45 мин действия инсулина, а потеря этой взаимосвязи и отсутствие повышения медиатора способствуют прогрессированию ИР [18].

Несмотря на химическое сходство МИ и ДХИ и их синергический эффект на чувствительность к инсулину, они выполняют разные функции в яичниках: ДХИ дозозависимо уменьшает экспрессию гена ароматазы, участвующей в конверсии андрогенов в эстрогены в клетках гранулезы яичников, а также стимулирует синтез андрогенов из холестерина в тека-клетках, в то время как МИ может влиять на активность ароматазы противоположным образом по сравнению с ДХИ [12, 19].

Гиперинсулинемия является одним из основных факторов СПЯ, вызывающим гиперандрогению, так как она непосредственно индуцирует высвобождение андрогенов как тека-клетками яичников, так и надпочечниками и, повышая концентрацию глюкозы, ограничивает синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), а также белка 1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1), с последующим повышением концентрации свободного тестостерона (СТ) [6, 20, 21].

Гиперинсулинемия приводит к стимуляции синтеза лютеинизирующего гормона (ЛГ), что в совокупности с относительным снижением ФСГ предотвращает селективный рост доминантного фолликула [10]. Стимуляция клеток теки, вызванная высоким уровнем ЛГ, способствует дополнительной активации биосинтеза андрогенов, а также нарушению развития фолликулов. Яичниковые андрогены стимулируют рост фолликулов на преантральной и ранней антральной стадии, в то время как их повышенная концентрация на более поздних стадиях может вызвать атрезию фолликулов и ановуляцию [20, 22]. Также увеличивается чувствительность клеток гранулезы к ЛГ и экспрессия гена, кодирующего андрогенообразующий фермент цитохром P450c17a, таким образом усиливая гиперандрогению [10, 22]. К тому же гиперандрогения сама по себе может увеличивать выработку свободных радикалов, тем самым нарушая окислительно-восстановительный баланс в сторону прооксидантного состояния, что дополнительно способствует атрезии фолликулов, апоптозу гранулезных клеток и ооцитов [20, 23]. Инозитолы, в свою очередь, наряду с метионином и альфа-липопротеином, обладают антиоксидантным эффектом и оказывают значимое влияние на качество эмбрионов и ооцитов [24].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ИНОЗИТОЛАМИ

A. Akbari Sene et al. в 2019 г. впервые обнаружили, что МИ оказывает значительное влияние на экспрессию генов в клетках гранулезы, связанных с качеством ооцитов. Они отметили увеличение экспрессии генов *RGS2*, *PGK1* и *CDC42*, участвующих в созревании ооцитов и апоптозе гранулезных клеток, после обработки МИ, предположив его влияние на фолликулогенез и последующую способность ооцита к оплодотворению [23].

Результаты крупного исследования M. Russo et al. в 2021 г. показали, что введение МИ может снижать экспрессию рецептора ФСГ и уровень фосфорилирования киназ Akt, выявляемых в незрелых ооцитах, а также экспрессию стероидогенных ферментов β -HSD, CYP11A1 и StAR, способствующих избыточной продукции андрогенов. Оценивая результаты циклов вспомогательных репродуктивных технологий у 60 пациенток с СПЯ, принимающих МИ, авторы наблюдали достоверное увеличение содержания ооцитов MII на 20,19%, частоты оплодотворения – на 10,1% и качества эмбрионов – на 36% в сравнении с пациентками, не получавшими инозитолы, однако количество полученных ооцитов не менялось [11]. Более того, P.A. Regidor et al. в 2018 г. и E.V. Vartanyan et al. в 2017 г. также выявили, что количество высококачественных

эмбрионов значительно увеличивалось после введения МИ пациенткам с СПЯ [25, 26]. В более раннем (2011) двойном слепом исследовании L. Ciotta et al. писали, что лечение МИ уменьшает количество зародышевых пузырьков и дегенирированных ооцитов на 8 и 13% соответственно, а также улучшает развитие зрелых ооцитов [27].

M. Russo et al. предполагали, что введение МИ влияло на молекулярные механизмы, участвующие в созревании и качестве ооцитов, что соотносится с результатами V. Unfer et al., сообщивших об уменьшении количества незрелых ооцитов у пациенток с СПЯ, принимающих МИ [11, 20].

Влияние совместного применения МИ и ДХИ в соотношении 5 : 1 на качество ооцитов также продемонстрировано в исследовании 2013 г. G.F. Brusco et al. Доля ооцитов хорошего и отличного качества была значимо выше в сравнении с контролем [28].

В работе S. Deo et al. 2021 г. при оценке влияний МИ на гормональный профиль 64 пациенток с СПЯ в возрасте от 14 до 24 лет не наблюдалось значительного снижения показателей андрогенного статуса за исключением достоверного уменьшения СТ на 14%, что соотносится с результатами L. Pkhaladze et al. [29, 30]. Однако после лечения МИ авторы отметили значительное снижение уровня ЛГ, что является предпосылкой к антиандрогенной активности, о чем сообщали и другие авторы [29].

Систематический анализ 11 оригинальных статей, проведенный в 2019 г. P. Bhide et al., не показал последовательного изменения уровней антимюллерова гормона или количества антральных фолликулов после применения МИ + ДХИ [30].

В метаанализе 2021 г., включавшем 8 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), D. Greff et al. была выявлена более высокая скорость нормализации цикла и значительное снижение ИМТ в группе пациенток с СПЯ, принимавших МИ, по сравнению с группой, принимавшей плацебо. По сравнению с плацебо инозиты также значительно эффективнее снижали общие уровни тестостерона и андростендиона у пациенток с СПЯ при повышении уровней ГСПГ [31].

Анализ РКИ, проведенный V. Unfer et al. в 2017 г., определил, что прием МИ длительностью до 16 нед. не оказывает существенного влияния на уровни ГСПГ по сравнению с контролем, однако продолжение приема МИ до 24 нед. выявило значительное увеличение уровней ГСПГ по сравнению с другими видами лечения [15].

Из-за клинической и методологической неоднородности, а также вариации дозировок инозитолов многие данные исследований, включенных в метаанализы, были непригодны для оценки и ограничивали результаты систематических обзоров.

Результаты исследований A. Akbari Sene et al. показали, что после применения МИ у пациенток с СПЯ количество ооцитов MII было даже выше, чем у женщин, перенесших ЭКО из-за мужского или трубно-перитонеального фактора бесплодия. Хотя в их исследовании не было существенной разницы в количестве «хороших» эмбрионов среди получавших МИ пациенток с СПЯ и здоровых женщин, качество эмбрионов улучшилось после применения МИ [23].

Введение экзогенного ДХИ может быть средством обхода дефектной активности эпимеразы и достижения метаболических эффектов инсулина в тканях с дефицитом ДХИ [32]. Эпимеразная активность является однонаправленной, и введение ДХИ само по себе не может имитировать эффекты МИ, поэтому рационально обеспечить комбинацию обоих инозитолов как в плазме крови, так и в тканях яичника для обеспечения оптимальной чувствительности к инсулину [10]. В то же время положительное влияние МИ на функцию яичников может быть связано с его минимальной конверсией в ДХИ, что предполагает достаточность терапии более низкими дозами МИ при совместном применении с ДХИ [33]. Таким образом, дотации ДХИ способствуют восстановлению чувствительности клеток к гормонам, снижению ИР и нормализации метаболизма тестостерона при СПЯ [18]. Например, прием ДХИ пациентками с СПЯ привел к снижению уровней антимюллерова гормона в сыворотке и улучшению показателей углеводного обмена [34].

В исследовании P. Piomboni et al., проведенном в 2014 г. на 68 участницах с СПЯ, получавших 500 мг ДХИ 2 раза в день, отмечено значительное улучшение зрелости и качества ооцитов при одновременном снижении окислительного стресса, измеряемого по мечению свободных аминокислот SH-группы, в сравнении с пациентками, принимавшими метформин 850 мг 2 раза в день или не получавшими терапии. Использование ДХИ не было связано с побочными эффектами в этом исследовании [35]. В 2022 г. A. Ashraf et al. описали значительное снижение уровней ЛГ, ФСГ и тестостерона у 25 пациенток с СПЯ на фоне ежедневной терапии 600 мг ДХИ в течение 8 нед., что также соотносится с данными A.S. Laganà et al., исследовавшими в 2015 г. терапевтический эффект ДХИ, применяемый у пациенток с СПЯ по 1 г ежедневно в течение 6 мес. [36, 37].

По результатам ретроспективного исследования 2023 г. M. Nordio et al. сообщили о том, что у 20 пациенток, получавших 1,2 г ДХИ ежедневно в течение 6 мес., отмечилось значительное снижение ИМТ, гликемии, инсулинемии, индекса НОМА-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance), сывороточных уровней ЛГ, общего тестостерона и дегидроэпиандростеронсульфата при повышении уровня эстрадиола, в то время как нарушения менструального цикла после вмешательства возникли у 60% пациенток. Однако при оценке эффекта той же схемы у здоровых женщин авторы наблюдали повышение уровня общего тестостерона и аспросина в сыворотке крови, что может быть маркером метаболических расстройств [38].

Еще в 2008 г. M. Minozzi et al. в проспективном исследовании, сравнивающем эффективность комбинированного влияния КОК с МИ на метаболические, эндокринные и клинические параметры у 155 пациентов с СПЯ, обнаружили, что через 12 мес. совместного применения отмечалось значительное уменьшение гирсутизма при СПЯ, что в совокупности с антиандрогенным эффектом гестагенов последнего поколения может значительно улучшать состояние кожи у этой когорты пациентов [39].

Результаты работы S. Deo et al. показали, что прием КОК совместно с МИ может быть более эффективным при

долгосрочном лечении СПЯ, чем их прием по отдельности относительно регулирования эндокринного, метаболического и клинического профиля у пациентов. К тому же вероятное влияние терапии КОК на увеличение ИМТ, гиперинсулинемию и ИР при такой комбинации уравновешивается действием МИ, повышающего чувствительность к инсулину [29].

Сравнивая влияние метформина и МИ на клинико-лабораторные показатели пациенток с СПЯ в метаанализе, D. Greff et al. отметили значительное повышение уровня ГСПГ на фоне приема МИ при одинаковом влиянии обоих средств на снижение общего тестостерона. Метформин оказался более эффективным в снижении показателя Ферримана – Голлвея, чем инозитол. Обращает на себя внимание, что МИ значительно снижал уровень глюкозы в плазме натощак по сравнению с плацебо, не уступая при этом эффективности метформина в отношении гликемии, однако на значения инсулина в плазме натощак, индекс НОМА-IR и AUC глюкозы МИ не оказывал значительного эффекта. При этом он имел одинаковую с метформином эффективность относительно нормализации цикла и снижения ИМТ [31].

Результаты систематического обзора F. Facchinetti et al. не показали различий в уровне инсулина натощак между группами пациенток, получавшими метформин и МИ, а также во влиянии на индекс НОМА-IR, уровень тестостерона и андростендиона [20].

В исследовании S. Thalamati применение комбинации МИ и ДХИ в сравнении с метформином показало сопоставимое влияние на тощаковый инсулин и индекс НОМА-IR. При этом было выявлено преимущество влияния комбинации МИ и ДХИ на длительность и регулярность менструального цикла у пациенток с СПЯ, а также на соотношение ЛГ/ФСГ и СТ [40].

При сравнении результатов применения МИ и метформина особый интерес представляет также фармакодинамика метформина: он увеличивает стимулированное инсулином высвобождение ДХИ-содержащего инозитолфосфогликана у женщин с СПЯ, таким образом сенситизируя организм к инсулину благодаря высвобождению медиаторов на основе ДХИ [41].

ОПТИМАЛЬНОЕ СООТНОШЕНИЕ МИОИНОЗИТОЛА И D-ХИРОИНОЗИТОЛА

В настоящее время выбор соотношения МИ/ДХИ для коррекции СПЯ часто основывается на физиологической пропорции инозитолов в организме (40 : 1), поскольку имеющихся результатов исследований недостаточно, чтобы однозначно определить оптимальное соотношение изомеров [10]. Большинство средств на основе инозитола содержат низкую дозировку ДХИ, которой недостаточно для обхода дефектной эпимеразной активности и достижения адекватного уровня ДХИ в яичниках, или не содержат изомер вовсе.

В РКИ M. Nordio et al. 2012 г., включившем 50 женщин с СПЯ, страдающих ожирением, комбинация 550 мг МИ и 13,6 мг ДХИ (40 : 1) в сравнении с 2 г МИ показала

более выраженное улучшение метаболических, эндокринных и овulatoryных параметров при приеме в течение более 6 мес. [42]. В работе M. Minozzi et al. 2013 г. описано значительное повышение чувствительности к инсулину, а также улучшение липидного профиля пациентов, получавших то же соотношение МИ/ДХИ [43]. S. Colazingari et al. провели крупное исследование с участием 100 женщин с СПЯ, определили, что комбинация МИ + ДХИ 40 : 1 улучшает качество ооцитов, эмбрионов и частоту наступления беременности во время ЭКО [44].

M. Januszewski et al. в 2019 г. исследовали клинико-лабораторные показатели 70 пациенток с СПЯ, получавших терапию МИ + ДХИ в соотношении 10 : 1 в течение 6 мес. Авторы отметили отчетливую положительную динамику в состоянии кожи и снижении ИМТ, показателей глюкозотолерантного теста, уровней СТ, ФСГ, ЛГ и инсулина [45]. Тогда же N. Mendoza et al. сравнили эффективность терапии двух различных комбинаций МИ + ДХИ у 60 пациенток с СПЯ. В течение 3 мес. пациентки получали препарат с соотношением МИ/ДХИ 3 : 1 или 40 : 1. Показатели наступления беременности были достоверно выше на 39% в группе 3 : 1, чем в группе 40 : 1, число живорожденных детей также было больше в группе 3 : 1 на 40%, в то время как риск синдрома гиперстимуляции яичников в группе 3 : 1 был ниже на 15% [46]. Годом позже N. Mendoza et al. на небольшой группе пациентов показали, что комбинация МИ + ДХИ 2 : 1 оказывает положительное влияние на частоту наступления беременности, качество цитоплазмы, перивителлинового пространства, плазматической мембраны по сравнению с комбинацией 20 : 1 [47].

Результаты исследования 2021 г. В.Ю. Прилуцкой и др. показали, что комбинацию МИ + ДХИ 5 : 1 можно

применять с целью уменьшения выраженности акне и гирсутизма, а также снижения уровня тревожности, что суммарно приводит к положительному влиянию на качество жизни пациенток с СПЯ [22].

Инозитолы активно применяются в лечении подростков с многообещающими результатами в отношении снижения массы тела, регулярности менструального цикла, уровня инсулина, андрогенов и гирсутизма [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Средства, содержащие МИ и ДХИ, являются перспективными и безопасными для коррекции гиперандрогении, ожирения и резистентности к инсулину у женщин разных возрастных групп, а также в целях прегравидарной подготовки, в том числе и в циклах ЭКО. Инозитолы эффективно дополняют терапевтическое действие метформина и КОК. Тем не менее дальнейшее изучение результативности применения средства, содержащего МИ + ДХИ в соотношении 5 : 1, представляет собой более многообещающее направление, поскольку оно не обладает побочными эффектами и рисками для здоровья и напрямую влияет на молекулярные патогенетические механизмы СПЯ и ИР.

Для определения оптимального соотношения и дозировки МИ и ДХИ в целях долговременной коррекции метаболических, эндокринных и клинических проявлений различных фенотипов СПЯ и ИР необходимы дальнейшие многоцентровые РКИ с длительным наблюдением пациенток, в том числе и после отмены приема средства.

Поступила / Received 24.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

- Peña A.S., Codner E., Witchel S. Criteria for Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence: Literature Review. *Diagnosics (Basel)*. 2022;12(8):1931. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081931>.
- Хашченко Е.П., Уварова Е.В., Мамедова Ф.Ш. Фенотипические особенности синдрома поликистозных яичников у девочек подросткового возраста. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2017;(1):37–50. <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2017-00015>.
Khaschenko E.P., Uvarova E.V., Mamedova F.Sh. Phenotypic features of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2017;(1):37–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2017-00015>.
- Tay C.T., Hart R.J., Hickey M., Moran L.J., Earnest A., Doherty D.A. et al. Updated adolescent diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: impact on prevalence and longitudinal body mass index trajectories from birth to adulthood. *BMC Med*. 2020;18(1):389. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01861-x>.
- Khaschenko E., Uvarova E., Vysokikh M., Ivanets T., Krechetova L., Tarasova N. et al. The Relevant Hormonal Levels and Diagnostic Features of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *J Clin Med*. 2020;9(6):1831. <https://doi.org/10.3390/jcm9061831>.
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Григорян О.Р., Дедов И.И., Мельниченко Г.А. и др. Синдром поликистозных яичников: клинические рекомендации. М., 2021. 57 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/258_2.
Adamyan L.V., Andreeva E.N., Absatarova Yu.S., Grigoryan O.R., Dedov I.I., Melnichenko G.A. et al. *Polycystic ovary syndrome: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 57 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/258_2.
- Manique M.E.S., Ferreira A.M.A.P. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence: Challenges in Diagnosis and Management. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44(4):425–433. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742292>.
- Trent M., Gordon C.M. Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics*. 2020;145(Suppl. 2):S210–S218. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2056f>.
- Белова И.С., Хашченко Е.П., Уварова Е.В., Андреева В.О. Психосоциальный статус и нарушения пищевого поведения в генезе развития синдрома поликистозных яичников в подростковом возрасте. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2021;17(3):82–93. <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-3-82-93>.
Belova I.S., Khaschenko E.P., Uvarova E.V., Andreeva V.O. Psychoemotional status and eating disorders in the polycystic ovary syndrome pathogenesis among adolescence. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2021;17(3):82–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-3-82-93>.
- Bhide P., Pundir J., Gudi A., Shah A., Homburg R., Acharya G. The effect of myo-inositol/di-chiro-inositol on markers of ovarian reserve in women with PCOS undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(10):1235–1244. <https://doi.org/10.1111/aogs.13625>.
- Kalra B., Kalra S., Sharma J.B. The inositols and polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(5):720–724. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.189231>.
- Russo M., Forte G., Montanino Oliva M., Laganà A.S., Unfer V. Melatonin and Myo-Inositol: Supporting Reproduction from the Oocyte to Birth. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8433. <https://doi.org/10.3390/ijms22168433>.
- Kamenov Z., Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules*. 2020;25(23):5566. <https://doi.org/10.3390/molecules25235566>.
- Cabrera-Cruz H., Oróstica L., Plaza-Parrochia F., Torres-Pinto I., Romero C., Vega M. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(2):E237–E248. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00162.2019>.
- Bizzarri M., Fuso A., Dinicola S., Cucina A., Bevilacqua A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(10):1181–1196. <https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1206887>.
- Unfer V., Facchinetti F., Orrù B., Giordani B., Nestler J. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr Connect*. 2017;6(8):647–658. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0243>.

16. Unfer V., Nestler J.E., Kamenov Z.A., Prapas N., Facchinetti F. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol.* 2016;1849162. <https://doi.org/10.1155/2016/1849162>.
17. Carlomagno G., Unfer V., Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2515–2516. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.027>.
18. Громова О.А., Торшин И.Ю., Уварова Е.В., Тапильская Н.И., Калачева А.Г. Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств D-хироинозитола. *Гинекология.* 2020;22(3):21–28. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.3.200210>.
19. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Uvarova E.V., Tapiiskaya N.I., Kalacheva A.G. Systematic analysis of the biological roles and pharmacological properties of D-chiro-inositol. *Gynecology.* 2020;22(3):21–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.3.200210>.
20. Доброхотова Ю.Э., Громова О.А., Духанин А.С., Кумыкова З.Х., Шереметьева Е.В., Табеева Г.И. Инозитолы: фармакология и данные клинических исследований. Современное состояние вопроса и перспективы. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(4):309–319. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-309-319>.
21. Dobrokhotova Yu.E., Gromova O.A., Dukhanin A.S., Kумыkova Z.Kh., Sheremetyeva E.V., Tabeeva G.I. Inositols: pharmacology and findings of clinical trials. Current evidence and prospects. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(4):309–319 (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-309-319>.
22. Facchinetti F., Orrù B., Grandi G., Unfer V. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(3):198–206. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1540578>.
23. Goodarzi M.O., Korenman S.G. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;80(2):255–258. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00734-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00734-9).
24. Прилуцкая В.Ю., Алыаудина О.С., Сосна Н.А. Влияние комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 на психоэмоциональное состояние и проявления андрогензависимой дерматопатии у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Проблемы репродукции.* 2021;27(4):97–107. <https://doi.org/10.17116/repro20212704197>.
25. Prilutskaya V.Yu., Alyautdina O.S., Sosna N.A. The effect of the combination of myoinositol and D-chiroinositol in a ratio of 5:1 on the psychoemotional state and manifestations of androgen-dependent dermatopathy in patients with polycystic ovary syndrome. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2021;27(4):97–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20212704197>.
26. Akbari Sene A., Tabatabaie A., Nikniaz H., Alizadeh A., Sheibani K., Mortezapour Alisaraie M. et al. The myo-inositol effect on the oocyte quality and fertilization rate among women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology cycles: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(6):1701–1707. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05111-1>.
27. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Jordan V., Hodgson R., Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD012378. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012378.pub2>.
28. Vartanyan E.V., Tsaturova K.A., Devyatova E.A., Mikhaylyukova A.S., Levin V.A., Petuhova N.L. et al. Improvement in quality of oocytes in polycystic ovarian syndrome in programs of in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(Suppl. 1):8–11. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1399699>.
29. Regidor P.A., Schindler A.E., Lesoine B., Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2018;34(2):2017-0067. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0067>.
30. Ciotta L., Stracquadanio M., Pagano I., Carbonaro A., Palumbo M., Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(5):509–514. Available at: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/938.pdf>.
31. Brusco G.F., Mariani M. Inositol: effects on oocyte quality in patients undergoing ICSI. An open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(22):3095–3102. Available at: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/3095-3102.pdf>.
32. Deo S., Pandey K., Kumari P., Deo N. Effectiveness of Myo-Inositol and Combined Oral Contraceptives in Adolescent and Young Women with PCOS. *SSR Inst Int J Life Sci.* 2021;7(2):2763–2773. <https://doi.org/10.21276/SSR-IJLS.2021.7.2.1>.
33. Pkhaladze L., Barbakadze L., Kvashilava N. Myo-Inositol in the Treatment of Teenagers Affected by PCOS. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1473612. <https://doi.org/10.1155/2016/1473612>.
34. Greff D., Juhász A.E., Váncsa S., Váradi A., Sipos Z., Szinte J. et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023;21(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01055-z>.
35. Lerner J. D-chiro-inositol its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res.* 2002;3(1):47–60. <https://doi.org/10.1080/15604280212528>.
36. Artini P.G., Di Berardino O.M., Papini F., Genazzani A.D., Simi G., Ruggiero M., Cela V. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(4):375–379. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.743020>.
37. La Marca A., Grisendi V., Dondi G., Sighinolfi G., Cianci A. The menstrual cycle regularization following D-chiro-inositol treatment in PCOS women: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(1):52–56. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.964201>.
38. Piomboni P., Focarelli R., Capaldo A., Stendardi A., Cappelli V., Cianci A. et al. Protein modification as oxidative stress marker in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome: the effect of inositol and metformin. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(10):1269–1276. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0307-z>.
39. Ashraf A., Kundi M.B., Arif S.U., Asif M., Ilyas M., Rehan H. Analysis of D-Chiro inositol in lowering androgen levels in PCOS patients. *Research Square.* 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1329990/v1>.
40. Laganà A.S., Barbaro L., Pizzo A. Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with D-Chiro-Inositol. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(5):1181–1186. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3552-6>.
41. Nordio M., Bezerra Espinola M.S., Bilotta G., Capoccia E., Montanino Oliva M. Long-Lasting Therapies with High Doses of D-chiro-inositol: The Downside. *J Clin Med.* 2023;12(1):390. <https://doi.org/10.3390/jcm12010390>.
42. Minozzi M., D'Andrea G., Unfer V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. *Reprod Biomed Online.* 2008;17(4):579–582. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60248-9](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60248-9).
43. Thalapati S. A comparative study of combination of Myo-inositol and D-chiro-inositol versus Metformin in the management of polycystic ovary syndrome in obese women with infertility. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2019;8(5):825–829. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20190498>.
44. Baillargeon J.P., Luomo M.J., Jakubowicz D.J., Apridonidze T., He N., Nestler J.E. Metformin therapy increases insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):242–249. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030437>.
45. Nordio M., Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(5):575–581. Available at: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1357.pdf>.
46. Minozzi M., Nordio M., Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(4):537–540. Available at: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/537-540.pdf>.
47. Colazingari S., Treglia M., Najjar R., Bevilacqua A. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(6):1405–1411. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2855-3>.
48. Januszewski M., Issat T., Jakimiuk A.A., Santor-Zaczynska M., Jakimiuk A.J. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekol Pol.* 2019;90(1):7–10. <https://doi.org/10.5603/GP.2019.0002>.
49. Mendoza N., Diaz-Ropero M.P., Aragon M., Maldonado V., Llana P., Lorente J. et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(8):695–700. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1576620>.
50. Mendoza N., Galan M.L., Molina C., Mendoza-Tesarik R., Conde C., Mazheika M. et al. High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(5):398–401. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1681959>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Уварова Е.В., Кумыкова З.Х., Хащенко Е.П.

Написание текста – Турчинец А.И.

Сбор и обработка материала – Турчинец А.И., Хащенко Е.П.

Анализ данных – Уварова Е.В., Турчинец А.И.

Редактирование – Уварова Е.В., Кумыкова З.Х., Хащенко Е.П.

Contribution of authors:

Study concept and design – Elena V. Uvarova, Zaira Kh. Kумыkova, Elena P. Khashchenko

Text development – Anna I. Turchinets

Collection and processing of material – Anna I. Turchinets, Elena P. Khashchenko

Data analysis – Elena V. Uvarova, Anna I. Turchinets

Editing – Elena V. Uvarova, Zaira Kh. Kумыkova, Elena P. Khashchenko

Информация об авторах:

Турчинец Анна Ильинична, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Ponomarevaanna28@gmail.com

Уварова Елена Витальевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; заведующий 2-м гинекологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; президент Межрегиональной общественной организации «Объединение детских и подростковых гинекологов»; elena-uvarova@yandex.ru

Хашченко Елена Петровна, старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; khashchenko_elena@mail.ru

Кумыкова Заира Хасановна, к.м.н., старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; zai-kumyкова@yandex.ru

Information about the authors:

Anna I. Turchinets, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Ponomarevaanna28@gmail.com

Elena V. Uvarova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the 2nd Gynecological Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; President of the Interregional Public Organization "Association of Pediatric and Adolescent Gynecologists"; elena-uvarova@yandex.ru

Elena P. Khashchenko, Senior Researcher, 2nd Gynecological Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; khashchenko_elena@mail.ru

Zaira Kh. Kumyкова, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, 2nd Gynecological Department (Gynecology of Pediatric and Adolescent Age), Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; zai-kumyкова@yandex.ru

Регуляция женского сексуального поведения и возможности медикаментозной терапии

П.В. Козлов, <https://orcid.org/0000-0002-9916-6128>, drkpv@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Женское половое поведение находится под сложным влиянием психологических, нейроэндокринных и социальных факторов. Реализация нормальной сексуальной активности у большинства женщин возможна при соблюдении многих условий и в первую очередь при обеспечении позитивного психоэмоционального фона, безопасности, удовлетворительного состояния здоровья, а также комфортных межличностных отношений. Помимо значимого психологического и социального влияния, накопленные современные научные данные подтверждают важную роль нейрогормональной регуляции сексуального поведения и предполагают потенциальную эффективность фармакологической терапии. Однако медикаментозные стратегии коррекции женских сексуальных расстройств, к сожалению, ограничены. В настоящее время в некоторых странах разрешены к применению несколько препаратов, повышающих женскую сексуальную активность, однако все они не зарегистрированы и не одобрены к применению на территории Российской Федерации. В статье кратко изложены нейронные механизмы основных областей центральной нервной системы, лежащие в основе восприимчивости и сексуального влечения, а именно обонятельной и лимбической системы, неокортекса. Основное внимание уделено функции нейромедиаторов и гормонов, критически участвующих в модуляции эмоций и полового поведения, в том числе тормозящего медиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), эстрогенов, тестостерона, возбуждающего медиатора глутамата. Подробно представлены этапы разработки, результаты экспериментальных и клинических исследований по оценке эффективности и безопасности у пациенток со снижением или утратой сексуального влечения уникального российского нейропептидного препарата Дизайрикс, являющегося стимулятором сексуального поведения благодаря механизму обратимого подавления ГАМК-эргической системы, неспецифической стимуляции дофаминергической системы мотивации и подкрепления положительных эмоций и растормаживания контролирующей функции неокортекса.

Ключевые слова: сексуальная активность, сексуальное влечение, неокортекс, нейрогормональная регуляция, нейромедиаторы, нейропептидный препарат

Для цитирования: Козлов П.В. Регуляция женского сексуального поведения и возможности медикаментозной терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(5):15–20. <https://doi.org/10.21518/ms2023-063>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Regulation of female sexual behavior and possibilities of drug therapy

Pavel V. Kozlov, <https://orcid.org/0000-0002-9916-6128>, drkpv@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Female sexual behavior is under the complex influence of psycho-emotional, neuroendocrine and social factors. The realization of normal sexual activity in women is possible if many conditions are met and, first of all, ensuring a positive psycho-emotional background, safety, a satisfactory state of health, as well as comfortable interpersonal relationships for most women. In addition to significant psychological and social impact, accumulated modern scientific data confirm the important role of neuro-hormonal regulation of sexual behavior and suggest the potential effectiveness of pharmacological therapy. Unfortunately, however, medical strategies for correcting female sexual disorders are limited. Currently, in some countries, several drugs that increase female sexual activity are allowed for use, however, all of them are not registered and are not approved for use on the territory of the Russian Federation. The article briefly describes the neural mechanisms of the main areas of the central nervous system underlying receptivity and sexual attraction, namely the olfactory and limbic systems, the neocortex. The main attention is paid to the function of neurotransmitters and hormones that are critically involved in the modulation of emotions and sexual behavior, including the inhibitory mediator of gamma aminobutyric acid (GABA), estrogens, testosterone, and the excitatory mediator glutamate. The stages of development, the results of experimental and clinical studies to assess the effectiveness and safety of the unique Russian neuropeptide drug Desirex, which is a stimulant of sexual behavior due to the mechanism of reversible suppression of the GABAergic system, nonspecific stimulation of the dopaminergic system of motivation and reinforcement of positive emotions and disinhibition of the controlling function of the neocortex, are presented in detail.

Keywords: sexual activity, sexual desire, neocortex, neurohormonal regulation, neurotransmitters, neuropeptide drug

For citation: Kozlov P.V. Regulation of female sexual behavior and possibilities of drug therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(5):15–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-063>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сексуальное здоровье – физическое, эмоциональное, психическое благополучие по отношению к сексуальности, подкрепленное правами человека, с уважительным, свободным от принуждения и насилия, безопасным подходом к сексуальным отношениям – является важным компонентом благополучия и качества жизни¹. Около 60% женщин указывают на то, что сексуальные отношения оказывают критическое влияние на развитие межличностных отношений и реализацию репродуктивной функции, однако более 40% сообщают о проблемах в интимной сфере, а у 10–12% женщин всех возрастных групп диагностируется стойкая сексуальная дисфункция [1–4].

РЕГУЛЯЦИЯ ЖЕНСКОГО ПОЛОВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Основными факторами, определяющими сексуальное поведение, являются базовые инстинктивные программы, в том числе репродуктивная, пассивная (страх) или активная (агрессия) оборонительная, пищевая/питьевая, социализирующая, связанная с воспитанием в семье и различных социальных группах, культурными и религиозными традициями, социально-экономическим положением женщины и уровнем ее самосознания и самооценки, и нейрогормональная регуляция [1].

Основные области мозга, которые играют определяющую роль в регуляции сексуального поведения, – обонятельная и лимбическая система, префронтальная кора лобной доли. Обонятельная система является ключевым элементом, интегрирующим репродуктивную стратегию, мотивацию и влечение (либидо). Для проявления высокого уровня восприимчивости, либидо и процептивности (активного поведения в ответ на действия или привлекательность другой стороны) требуются хемосенсорные сигналы от обонятельных областей, воспринимающих индивидуальный запах и играющих решающую роль в идентификации потенциальных половых партнеров. Важными элементами индивидуального запаха человека являются выделяющиеся через кожу продукты распада стероидных гормонов и иммунобелки главного комплекса гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility Complex) – так называемые половые феромоны. Молекулы феромонов обнаруживаются обонятельными нейронами, аксоны которых передают первичную информацию в обонятельную луковицу и далее – в отделы лимбической системы и высшие области мозга. Через органы обоняния осуществляется самый быстрый способ передачи первичной информации, а введение медикаментов в виде спрея через слизистую носа – наиболее эффективный путь преодоления гематоэнцефалического барьера.

Нейронные механизмы обонятельной луковицы, лежащие в основе восприимчивости и влечения, зависят от уровня половых стероидов, норадренергической нейротрансмиссии, активности тормозящего медиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и возбуждающих

медиаторов глутамата и аспартата [5, 6]. При этом высокая ГАМК-эргическая активность является значимым фактором подавления либидо [7–9]. Обонятельный сигнал из луковицы попадает в миндалину и другие отделы лимбической системы, модулирующие эмоции и сексуальное поведение. Миндалина относится к подкорковым обонятельным центрам, и ее функции связаны с обеспечением оборонительного, условно-рефлекторного поведения, вегетативными, двигательными и эмоциональными реакциями. При воздействии зрительных, слуховых, интероцептивных, обонятельных или тактильных стрессоров миндалина благодаря высокой экспрессии глюкокортикоидных и андрогенных ядерных рецепторов формирует преимущественно отрицательные (страх, тревога, агрессия) эмоции, тем самым подавляя сексуальное поведение [9–12]. От миндалины нейронные сигналы поступают в гипоталамус – центральный хаб нейроэндокринной регуляции организма, где под влиянием нейропептидов и половых стероидов формируются вегетативные и гормональные реакции, эмоции, определяющие сексуальную мотивацию и влечение [8, 13].

Важную роль в модуляции сексуального поведения, настроения, эмоций и когнитивных функций играет цикличность синтеза половых стероидов. Предовуляторное повышение уровня эстрогенов и их связывание с эстрогенными рецепторами нейронов ксисспесина является прямым триггером секреции ГнРГ/ЛГ (гонадотропин-рилизинг-гормон / лютеинизирующий гормон) и важной частью мотивационной нервной цепи, которая запускается обонятельными сигналами и приводит к повышению либидо, эмоциональности у женщин и активации лордозного поведения у животных. Доказана роль овуляторного пика эстрогенов в снижении порога чувствительности тактильных рецепторов кожи, стимуляции сенсорных анализаторов и дофаминергической передачи [14, 15], увеличении связывания окситоцина² и повышении уровня глутамата в гипоталамусе [8, 16]. На фоне гипозэстрогемии, как физиологической, так и ятрогенной, у женщин реализуется ингибирующий эффект полового поведения путем увеличения уровня ГАМК и активации опиоидных рецепторов в медиальной преоптической области гипоталамуса, где преобладают ГАМК-эргические нейроны. Кроме того, экзогенное введение эстрогенов, в том числе в составе комбинированных оральных контрацептивов, индуцирует высвобождение нейропептида Y в дугообразном ядре гипоталамуса, который ингибирует сексуальное поведение путем повышения уровня ГАМК и β-эндорфина, подавляющих сексуальную активность.

Важнейшими стимуляторами женской сексуальной реакции, либидо и поддержания сексуальной мотивации и влечения являются тестостерон и мезолимбическая дофаминергическая система вознаграждения, участвующая в процессах подкрепления потребностей, стимуляции мотивации действий к получению удовольствия, в том числе оргазма и сексуального удовлетворения. Уровень дофамина повышается после получения

¹ *Defining sexual health: Report of a technical consultation on sexual health*. World Health Organization; 2002, pp. 28–31. Available at: <https://www.cesas.us/perch/resources/whodefinessexualhealth.pdf>.

² Окситоцин – основной гормон парной связи, привязанности, симпатии, преданности; играет стимулирующую роль в сексуальном желании и ожидании будущего вознаграждения. Уровень окситоцина увеличивается во время секса, повышая доверчивость, восприимчивость к сексуальным стимулам и оргазму, подавляя уровень тревожности и напряжения.

удовольствия и при предвкушении награды, при привычных действиях, предшествующих удовольствию [17–26].

Эмоции, инстинктивное поведение и сексуальные реакции генерируются у человека в лимбической системе головного мозга и, попадая в неокортекс, обрабатываются при помощи ассоциативной функции. Неокортекс отвечает за рациональное сексуальное поведение и сдерживает инстинктивные рефлексы и эмоции. Важнейшими центрами когнитивного контроля поведения являются передняя поясная извилина и префронтальная кора, где происходит преимущественно ингибирование сексуальной мотивации благодаря ГАМК-эргической и в меньшей степени серотонинергической системе. Мощный эффект, блокирующий поведенческое торможение и самоконтроль, оказывает низкий уровень ГАМК [8].

Таким образом, области мозга, регулирующие женское сексуальное поведение, используют гормоны и несколько типов химических мессенджеров, оказывающих противоположное или синергичное влияние. Например, норадренергическая, глутаматергическая активность, тестостерон, окситоцин и другие усиливают сексуальное возбуждение, облегчают генитальные реакции и оргазм. Противоположные эффекты оказывает ГАМК, серотонин, опиаты, пролактин и др. Глутамат и ГАМК являются основными нейромедиаторами центральной нервной системы, которые используют в качестве мессенджеров более 80% нейронов. Глутамат (глутаминовая кислота) – основной возбуждающий медиатор, модулирующий каналы передачи информации и ее распространение на смежные каналы мозга. ГАМК реализует нейросинаптический тормозящий эффект посредством активного энергозатратного процесса блокирования избыточных информационных потоков и стимулов. ГАМК взаимодействует с рецепторами ионных каналов ГАМК_A, вызывая быстрые реакции (миллисекунды), и метаболитными или G-белковыми медленными рецепторами ГАМК_B. С уровнем ГАМК / глутаматергической активности связано овуляторное повышение тактильной, сенсорной чувствительности и сексуальной активности, модулируемой эстрогенами и выбросом ГнРГ/ЛГ. В I фазу менструального цикла уровень ГАМК в гипоталамусе повышается и падает непосредственно перед всплеском ГнРГ/ЛГ и овуляцией [27–30]. Эффект неспецифического усиления ГАМК-эргической нейротрансмиссии агонистами ГАМК-рецепторов вызывает снижение чувствительности к стимулам окружающей среды и неспецифически угнетает сексуальное поведение. Лекарственные препараты, усиливающие эффекты ГАМК, тормозят мыслительные процессы, подавляют двигательную, в том числе сексуальную, активность (барбитураты, бензодиазепины, вальпроаты) [31, 32]. Типичным физиологическим примером торможения сексуального поведения является резкое увеличение концентрации ГАМК в спинномозговой жидкости после эякуляции или оргазма [33]. Напротив, результатом снижения уровня ГАМК при ингибировании рецепторов является отсутствие поведенческого торможения, снижение самоконтроля, акцентуализации внимания, что ведет к функции сексуального возбуждения/желания [34].

ИННОВАЦИИ В МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ЖЕНСКОГО СЕКСУАЛЬНОГО ВЛЕЧЕНИЯ

Современные знания о системе нейромедиаторной регуляции женского полового поведения явились основой для экспериментальных и клинических исследований, посвященных возможностям медикаментозного влияния на восприимчивость и активацию либидо у женщин.

В настоящее время в мире разрешены к применению несколько препаратов, повышающих женскую сексуальную активность, в том числе флибансерин – постсинаптический агонист серотониновых рецепторов подтипа 1A, антагонист серотониновых рецепторов подтипа 2A, слабый агонист D4-дофаминовых рецепторов (одобрен FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в 2015 г. для лечения гиполибидемии только в пременопаузе). Однако на территории Российской Федерации лекарственные препараты для коррекции женского сексуального поведения не зарегистрированы. В связи с этим разработана отечественными учеными и регистрация в установленном порядке нейропептидного препарата Дизайрикс (экспериментальное наименование – BP101, международное непатентованное наименование – орнетид), состоящего из аминокислотной последовательности L-треонил-L-лизил-L-пролил-L-аргинил-L-пролин и являющегося по сути неспецифическим полипотентным стимулятором сексуального поведения, изменили подходы к лекарственной терапии сниженного либидо у женщин.

Созданию нейропептида предшествовали проведенные более 40 лет назад исследования научного коллектива Института молекулярной генетики РАН СССР под руководством академика Н.Ф. Мясоедова, посвященные разработке новых молекул-нейропептидов для военных целей. Ученые обратили внимание, что одна из синтезированных молекул-пептидов оказывала необычное влияние на лабораторных крыс в виде повышения интереса и выраженного дружелюбного поведения по отношению к особям другого пола. Особенно у самок участились элементы ухаживания и заигрывания с самцами вне зависимости от времени суток, повысилась фертильность. К сожалению, данная разработка не заинтересовала заказчиков работы, и дальнейшие исследования прекратились более чем на 20 лет.

В 2008 г. благодаря усилиям мецената М.А. Могутова были привлечены значительные инвестиции от частных организаций и государственных фондов, в том числе фонда «Сколково». Н.Ф. Мясоедов с коллегами вернулся к изучению свойств пептида и выделил аминокислотную последовательность фармакофор, которая непосредственно обеспечивала сексуальную активность у лабораторных животных. На основе фармакофора был создан пептид, состоящий из аминокислотной последовательности L-треонил-L-лизил-L-пролил-L-аргинил-L-пролин и ставший действующим веществом Дизайрикс (в экспериментальных и клинических исследованиях – BP101). Препарат является оригинальной отечественной разработкой для

поддержания терапевтического баланса при таких заболеваниях у женщин, как отсутствие или потеря сексуального влечения, отвращение к половым сношениям и отсутствие полового удовольствия, связанные с причинами центрального генеза, в том числе с психогенными факторами, не обусловленными органическими нарушениями или болезнью.

Доклинические исследования пептида показали его высокую активность в отношении стимуляции полового поведения и репродуктивной функции у экспериментальных животных. Препарат BP101 успешно завершил экспериментальную фазу исследований на грызунах и приматах, в которых была показана хорошая переносимость препарата при интраназальном и парентеральном введении однократных и повторных доз. Пептид обладал способностью восстанавливать половое влечение у самок крыс на модели патологически сниженного либидо (у овариэктомированных самок). Кроме того, у экспериментальных мышей препарат увеличивал рождаемость здорового потомства приблизительно на 10%, хорошо переносился при длительном введении. В исследованиях 30-дневной токсичности у крыс и обезьян не было выявлено признаков токсичности, гиперчувствительности и системных нарушений, не зарегистрировано нежелательных побочных эффектов со стороны основных систем жизнеобеспечения (сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной). Высокая эффективность и безопасность препарата послужили основой для перехода к клиническим исследованиям.

Открытое одноцентровое когортное клиническое исследование I фазы по оценке безопасности, переносимости, фармакодинамики многократного применения препарата BP101 с эскалацией дозы у здоровых добровольцев закончено в 2015 г. (BP101-NV01). Целью исследования явилось определение эффективных свойств и оптимальной дозировки препарата, оценка частоты и степени тяжести нежелательных побочных явлений. В исследовании приняли участие 15 здоровых, сексуально активных женщин-добровольцев европеоидной расы. Критериями включения явились: возраст от 18 до 40 лет (средний возраст составил $29,3 \pm 6,4$ года), индекс массы тела от $18,5$ до 30 кг/м^2 , верифицированный диагноз «здоров» (предварительно проведенные стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования не выявили наличия каких-либо заболеваний), нормальный менструальный цикл в течение не менее 6 мес. до включения в исследование, постоянный половой партнер. Дизайн исследования: добровольцы были разделены на три когорты по 5 женщин в каждой; препарат вводился трем когортам в дозах 0,8, 1,7 и 2,5 мг/сут соответственно; путь и режим введения – интраназально ежедневно 1 раз в день утром в течение 14 дней (2 нед.). Перерывов в курсе введения препарата, отмены препарата или коррекции дозы в исследовании не было. Все добровольцы завершили участие в исследовании по протоколу. На данном этапе зафиксирована максимальная переносимая доза препарата BP101 2,5 мкг/сут. В исследовании были зарегистрированы только легкие и быстро проходящие нежелательные явления у 8 из 15 добровольцев.

Результаты I фазы клинического исследования показали отсутствие негативного или токсического эффекта препарата на показатели жизненно важных функций вне зависимости от дозы, а также рост интереса к сексуальной активности у участниц (оценка по Аризонской шкале сексуального опыта).

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование II фазы (BP101-SD01) было посвящено изучению эффективности и безопасности препарата Дизайрикс у пациенток со снижением или утратой сексуального влечения. В мае 2016 – апреле 2017 г. в исследовании приняли участие 12 медицинских центров по всей территории Российской Федерации. Целью исследования явилось изучение терапевтической эффективности и безопасности препарата BP101 в сравнении с плацебо. В исследование включены 110 женщин в возрасте от 21 до 48 лет европеоидной расы с нормальным регулярным менструальным циклом (стадии –5...–3а по градации STRAW10+ – stages of reproductive aging workshop +10), уровнем фолликулостимулирующего гормона менее 25 мМЕ/л, стабильными моногамными отношениями с одним сексуально активным половым партнером-мужчиной длительностью не менее года, имеющие снижение или утрату сексуального влечения (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – F52.0) и оценку по шкале FSDS-R (Female Sexual Distress Scale-Revised) не менее 15 баллов. Текущий эпизод продолжительностью не менее 24 нед. Отметим, что одним из критериев исключения из исследования было получение нелекарственного психотерапевтического лечения по поводу проблем в сексуальной сфере или планирование такого курса психотерапии в период исследования и (или) проблем во взаимоотношениях с половым партнером в течение 12 нед. до начала исследования.

В 1-ю группу рандомизированы 55 пациенток, принимавших препарат Дизайрикс по 2 впрыскивания (2,5 мг) ежедневно утром в течение 4 нед. (28 дней). Во 2-ю группу включили 55 пациенток, в таком же режиме принимавших плацебо, т. е. внешне полностью аналогичную «пустышку». Продолжительность периода последующего наблюдения составила 8 нед. (56 дней).

Все рандомизированные пациентки были способны к деторождению, при этом 30,9% пациенток 1-й и 27,3% 2-й группы применяли гормональную контрацепцию не менее 6 мес. до начала и в течение всего периода исследования. Профили методов контрацепции в исследуемых группах были сопоставимыми. Исследуемый препарат продемонстрировал эффективность вне зависимости от метода контрацепции.

Оценка критериев эффективности в период получения исходных данных, после завершения лечения и последующего наблюдения проводилась по следующим показателям:

- общий показатель и показатель сферы желания (Desire domain) по шкале FSFI (Female Sexual Function Index);
- общий показатель и показатель пункта 13 модифицированной шкалы FSDS-R;
- показатели сексуальной функции по опроснику FSF (Female Sex Formula – Сексуальная формула женская);

■ число удовлетворительных половых актов (SSEs – Satisfying Sexual Events);

■ показатели оценки пациентками эффективности лечения по шкале PGI-I (Patient Global Impression of Improvement – Общее впечатление пациента об улучшении).

Была проведена дополнительная оценка следующих параметров эффективности:

■ изменение числа оргазмов, стандартизированных к 28-дневному периоду, через 28 дней (4 нед.) терапии, а также через 28 дней (4 нед.) и 56 дней (8 нед.) последующего наблюдения по сравнению с исходными данными (28 дней оценки до начала терапии);

■ изменение числа половых актов, стандартизированных к 28-дневному периоду, через 28 дней (4 нед.) терапии, а также через 28 дней (4 нед.) и 56 дней (8 нед.) последующего наблюдения по сравнению с исходными данными (28 дней оценки до начала терапии).

Оценка безопасности и переносимости проводилась путем регистрации нежелательных явлений, связанных с клиническим состоянием пациенток, а также регистрации отклонений от нормы в показателях лабораторных и инструментальных методов обследования. Существенных сдвигов в лабораторных показателях в исследуемых группах не наблюдалось: у 14 из 55 чел. в группе Дизайрикса и у 13 из 55 чел. в группе плацебо³. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль (18,2 и 10,9% пациенток в 1-й и 2-й группе соответственно), сухость слизистой оболочки носа (9,1 и 5,5%), раздражительность (7,3 и 1,8%). Нежелательные явления в большинстве случаев расценивались как не связанные или маловероятно связанные с исследуемым препаратом, имели легкую или среднюю степень тяжести и в большинстве случаев разрешались без принятия каких-либо мер. Не было зарегистрировано ни одного случая преждевременного прекращения терапии исследуемым препаратом и досрочного прекращения участия пациенток в исследовании в связи с нежелательными явлениями или летального исхода.

В ходе лечения препаратом BP101 было продемонстрировано улучшение по всем основным и дополнительным конечным точкам эффективности. Результаты анализа первой комбинированной основной конечной точки эффективности «изменение показателя сферы желания» (Desire domain) шкалы FSFI и второй комбинированной основной конечной точки эффективности «изменение показателя пункта 13 шкалы FSDS-R» («Вас беспокоило то, что у Вас пониженное половое влечение?») через 28 дней терапии BP101 по сравнению с исходными данными продемонстрировали значительное улучшение в 1-й группе по сравнению с группой плацебо. Более того, разница в пользу BP101 по сравнению с плацебо была статистически значимой либо имела тенденцию к статистической значимости и для таких дополнительных конечных точек эффективности, как изменения показателя сферы желания

по шкале FSFI, общего показателя по шкале FSFI, числа удовлетворительных половых актов и числа оргазмов.

Основные выводы из исследования II фазы:

1) в ходе лечения препаратом BP101 было продемонстрировано улучшение по всем основным и дополнительным конечным точкам эффективности;

2) разница в пользу BP101 по сравнению с плацебо была статистически значимой;

3) препарат BP101 показал хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности.

Клинические исследования препарата BP101 (торговое наименование Дизайрикс) в России длились 4 года и закончились в 2019 г. Результаты проведенной I, II и III фазы клинических исследований убедительно продемонстрировали способность Дизайрикса восстанавливать пониженную сексуальную активность у женщин [35].

В феврале 2022 г. был зарегистрирован Дизайрикс⁴ – единственный в России лекарственный препарат для лечения сниженного сексуального влечения (либидо) у женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Человеческая сексуальность многофакторна и зависит от интеграции психологических, биологических, реляционных и социокультурных детерминант. Концепция многомерности сексуальности тем более верна в отношении женского пола. Действительно, женское сексуальное поведение особенно сложно из-за взаимодействия инстинктивных и психологических реакций, находящихся под влиянием колебаний гормонального фона. Реализация нормальной сексуальной активности у большинства женщин возможна при соблюдении многих условий и в первую очередь при обеспечении позитивного психоэмоционального фона, безопасности, удовлетворительного состояния как соматического, так и гинекологического здоровья, а также комфортных межличностных отношений. В то же время накопленные научные данные подтверждают важную роль нейрогормональной регуляции сексуального поведения и возможности фармакологического влияния. К сожалению, медикаментозные стратегии коррекции женских сексуальных расстройств ограничены. Наиболее эффективным, универсальным и безопасным для лечения сниженного полового влечения в настоящее время является впервые разработанный в Российской Федерации препарат Дизайрикс, способный обратимо подавлять влияние ГАМК-эргической системы и таким образом стимулировать дофаминергическую систему мотивации и подкрепления положительных эмоций и растормаживать функцию неокортекса, облегчая половое поведение. Дизайрикс разработан с использованием современных высокотехнологичных молекулярных процессов в соответствии с актуальным медико-биологическим и социальным запросом. 

Поступила / Received 27.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 13.03.2023

Принята в печать / Accepted 13.03.2023

³ Отчет о клиническом исследовании «Международное, многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы IIIa по изучению эффективности и безопасности препарата BP101 у пациенток со снижением или отсутствием сексуального влечения». Номер протокола: BP101-SD01. 25 июля 2017 г. См. табл. 44, с. 121. Режим доступа: https://cloud.mail.ru/public/t51u/q45thcoVq/KIИ%20%20фазы%20РФ_BP101-SD01_Отчет_в.1.0_25.07.2017.pdf.

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. Дизайрикс. Номер регистрации ЛП-007842, дата регистрации 01.02.2022. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fdede40a-1adf-4dde-bdd3-a8854ded7c4f.

Список литературы / References

- McCabe M.P., Sharlip I.D., Lewis R., Atalla E., Balon R., Fisher A.D. et al. Incidence and Prevalence of Sexual Dysfunction in Women and Men: A Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med.* 2016;13(2):144–152. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.034>.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Female Sexual Dysfunction: ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Number 213. *Obstet Gynecol.* 2019;134(1):e1–e18. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003324>.
- Thomas H.N., Hess R., Thurston R.C. Correlates of Sexual Activity and Satisfaction in Midlife and Older Women. *Ann Fam Med.* 2015;13(4):336–342. <https://doi.org/10.1370/afm.1820>.
- Shifren J.L., Monz B.U., Russo P.A., Segreti A., Johannes C.B. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol.* 2008;112(5):970–978. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181898c8b>.
- Guillamón A., Segovia S. Sex differences in the vomeronasal system. *Brain Res Bull.* 1997;44(4):377–382. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(97\)00217-7](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(97)00217-7).
- Brennan P.A., Kendrick K.M., Keverne E.B. Neurotransmitter release in the accessory olfactory bulb during and after the formation of an olfactory memory in mice. *Neuroscience.* 1995;69(4):1075–1086. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00309-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00309-7).
- Kaba H., Hayashi Y., Higuchi T., Nakanishi S. Induction of an olfactory memory by the activation of a metabotropic glutamate receptor. *Science.* 1994;265(5169):262–264. <https://doi.org/10.1126/science.8023145>.
- Snoeren E.M.S. Female Reproductive Behavior. In: Coolen L., Grattan D. (eds.). *Neuroendocrine Regulation of Behavior.* Springer, Cham; 2018, pp. 1–44. https://doi.org/10.1007/7854_2018_68.
- Hamann S. Sex differences in the responses of the human amygdala. *Neuroscientist.* 2005;11(4):288–293. <https://doi.org/10.1177/1073858404271981>.
- Samuelson C.L., Meredith M. Categorization of biologically relevant chemical signals in the medial amygdala. *Brain Res.* 2009;1263:33–42. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.01.048>.
- Shimogawa Y., Sakuma Y., Yamanouchi K. Efferent and afferent connections of the ventromedial hypothalamic nucleus determined by neural tracer analysis: implications for lordosis regulation in female rats. *Neurosci Res.* 2015;91:19–33. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2014.10.016>.
- Baum M.J., Cherry J.A. Processing by the main olfactory system of chemosignals that facilitate mammalian reproduction. *Horm Behav.* 2015;68:53–64. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.06.003>.
- Gu G., Cornea A., Simerly R.B. Sexual differentiation of projections from the principal nucleus of the bed nuclei of the stria terminalis. *J Comp Neurol.* 2003;460(4):542–562. <https://doi.org/10.1002/cne.10677>.
- Clayton A.H., Vignozzi L. Pathophysiology and Medical Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder. In: Goldstein I., Clayton A.H., Goldstein A.T., Kim N.N., Kingsberg S.A. (eds.). *Textbook of Female Sexual Function and Dysfunction.* Hoboken: Wiley & Sons Ltd.; 2018, pp. 59–100. <https://doi.org/10.1002/9781119266136.ch6>.
- Alimi R., Marvi N., Azmoude E., Heidarian Miri H., Zamani M. Sexual function after childbirth: a meta-analysis based on mode of delivery. *Women Health.* 2023;63(2):83–96. <https://doi.org/10.1080/03630242.2022.2158412>.
- Glica A., Wizta M., Gola M., Lewczuk K. Hypo- or hyperfunction? Differential relationships between compulsive sexual behavior disorder facets and sexual health. *J Sex Med.* 2023;20(3):332–345. <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdac035>.
- Davison S.L., Bell R., Donath S., Montalto J.G., Davis S.R. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3847–3853. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0212>.
- Seftel A.D. Male and Female Sexual Function and Dysfunction; Andrology. *J Urol.* 2023;209(2):432. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003064>.
- Tobiansky D.J., Wallin-Miller K.G., Floresco S.B., Wood R.I., Soma K.K. Androgen Regulation of the Mesocorticolimbic System and Executive Function. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:279. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00279>.
- Symonds T., Kingsberg S.A., Simon J.A., Kroll R., Althof S.E., Parish S.J. et al. Symptoms and associated impact in pre- and postmenopausal women with sexual arousal disorder: a concept elicitation study. *J Sex Med.* 2023;20(3):277–286. <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdac043>.
- Davison S.L., Bell R., Donath S., Montalto J.G., Davis S.R. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3847–3853. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0212>.
- Schroeder J.P., Packard M.G. Role of dopamine receptor subtypes in the acquisition of a testosterone conditioned place preference in rats. *Neurosci Lett.* 2000;282(1–2):17–20. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)00839-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)00839-9).
- Cardona-Acosta A.M., Bolaños-Guzmán C.A. Role of the mesolimbic dopamine pathway in the antidepressant effects of ketamine. *Neuropharmacology.* 2023;225:109374. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109374>.
- Nunes E.J., Addy N.A. L-type calcium channel regulation of dopamine activity in the ventral tegmental area to nucleus accumbens pathway: Implications for substance use, mood disorders and co-morbidities. *Neuropharmacology.* 2023;224:109336. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109336>.
- Tsetsenis T., Broussard J.I., Dani J.A. Dopaminergic regulation of hippocampal plasticity, learning, and memory. *Front Behav Neurosci.* 2023;16:1092420. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.1092420>.
- Garritsen O., van Battum E.Y., Grossouw L.M., Pasterkamp R.J. Development, wiring and function of dopamine neuron subtypes. *Nat Rev Neurosci.* 2023;24(3):134–152. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00669-3>.
- Ogawa S., Eng V., Taylor J., Lubahn D.B., Korach K.S., Pfaff D.W. Roles of estrogen receptor-alpha gene expression in reproduction-related behaviors in female mice. *Endocrinology.* 1998;139(12):5070–5081. <https://doi.org/10.1210/endo.139.12.6357>.
- Bayat F., Ozgoli G., Mahmoodi Z., Nasiri M. Predictor Factors of Female Sexual Distress in a Population-Based Sample of Iranian Women: a Path Analysis. *Urol J.* 2023;7:75. <https://doi.org/10.22037/uj.v20i.7375>.
- Argiolas A., Melis M.R. Neuropeptides and central control of sexual behaviour from the past to the present: a review. *Prog Neurobiol.* 2013;108:80–107. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.006>.
- Jarry H., Hirsch B., Leonhardt S., Wuttke W. Amino acid neurotransmitter release in the preoptic area of rats during the positive feedback actions of estradiol on LH release. *Neuroendocrinology.* 1992;56(2):133–140. <https://doi.org/10.1159/000126220>.
- Ågmo A., Soria P. GABAergic drugs and sexual motivation, receptivity and exploratory behaviors in the female rat. *Psychopharmacology (Berl).* 1997;129(4):372–381. <https://doi.org/10.1007/s002130050203>.
- Herbison A.E., Dyer R.G. Effect on luteinizing hormone secretion of GABA receptor modulation in the medial preoptic area at the time of proestrous luteinizing hormone surge. *Neuroendocrinology.* 1991;53(3):317–320. <https://doi.org/10.1159/000125735>.
- Robinson J.E., Kendrick K.M., Lambert C.E. Changes in the release of gamma-aminobutyric Acid and catecholamines in the preoptic/septal area prior to and during the preovulatory surge of luteinizing hormone in the ewe. *J Neuroendocrinol.* 1991;3(4):393–399. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1991.tb00293.x>.
- Li H., Fernández-Guasti A., Xu Y., Swaab D. Retracted: Sexual orientation, neuropsychiatric disorders and the neurotransmitters involved. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;131:479–488. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.09.048>.
- Сухих Г.Т., Смудевич А.Б., Стеньяева Н.Н., Неменов Д.Г., Прилепская В.Н., Хритинин Д.Ф. и др. Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования лекарственного препарата орнетид для лечения пациенток со снижением или утратой сексуального влечения. *Акушерство и гинекология.* 2022;8(9):95–106. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.8.95-106>.

Информация об авторе:

Козлов Павел Васильевич, д.м.н., врач – акушер-гинеколог, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; drkpv@mail.ru

Information about the author:

Pavel V. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; drkpv@mail.ru

Диагностическая значимость ультразвукового исследования при различных видах патологии эндометрия в репродуктивном периоде

И.А. Иванов , <https://orcid.org/0000-0003-0751-7566>, doctor.i.ivanov@yandex.ru

К.В. Костюков, <https://orcid.org/0000-0003-3094-4013>, kostyukov_k@yahoo.com

Г.Е. Чернуха, <https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>, g_chernukha@oparina4.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Диагностическая точность ультразвукового исследования (УЗИ) имеет особое значение как первая линия верификации патологии эндометрия. Однако УЗИ обладает рядом ограничений, а факторы, снижающие его точность, окончательно не установлены.

Цель. Оценить диагностическую точность УЗИ при различных видах внутриматочной патологии и выявить факторы, влияющие на нее.

Материалы и методы. В исследование включены 250 женщин, перенесших гистероскопию с биопсией эндометрия: 128 – с полипами эндометрия (ПЭ), 33 – с гиперплазией эндометрия (ГЭ), 28 – с хроническим эндометритом (ХЭ), а также 60 женщин без гистологических признаков патологии эндометрия. Перед хирургическим лечением всем пациенткам проводилось трансвагинальное УЗИ органов малого таза в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла.

Результаты. Чувствительность и специфичность УЗИ в отношении ПЭ составили 64,8% и 77,9% соответственно, ГЭ – 64,7% и 89,8%, ХЭ – 39,3% и 90,1%, что свидетельствует о гиподиагностике. Суммарно в отношении выявления патологии эндометрия чувствительность достигла 94,7%, а специфичность – 15,0%, что говорит о высокой выявляемости, но существенной доле ложноположительных результатов. Наименьшая точность эхографии отмечена при ХЭ, ПЭ менее 0,6 см и при отсутствии аномальных маточных кровотечений.

Выводы. УЗИ обладает рядом ограничений в верификации конкретного диагноза и может характеризоваться как гипер-, так и гиподиагностикой. Клиницисту следует учитывать размеры ПЭ и наличие симптоматики для оценки дальнейшей тактики ведения.

Ключевые слова: полипы, гиперплазия, хронический эндометрит, внутриматочная патология, чувствительность, специфичность

Для цитирования: Иванов И.А., Костюков К.В., Чернуха Г.Е. Диагностическая значимость ультразвукового исследования при различных видах патологии эндометрия в репродуктивном периоде. *Медицинский совет.* 2023;17(5):22–28. <https://doi.org/10.21518/ms2023-107>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Echasonography's accuracy of intrauterine pathology's diagnostics in reproductive-age women

Ilya A. Ivanov , <https://orcid.org/0000-0003-0751-7566>, doctor.i.ivanov@yandex.ru

Kirill V. Kostyukov, <https://orcid.org/0000-0003-3094-4013>, kostyukov_k@yahoo.com

Galina E. Chernukha, <https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>, g_chernukha@oparina4.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Accuracy of transvaginal sonography (TVS) is substantial as the first-line approach of intrauterine pathology diagnostics. However, TVS has some limitations and factors that reduce its accuracy have not been definitively determined.

Aim. To evaluate the diagnostic accuracy of echography in intrauterine pathology and identify factors affecting it.

Materials and methods. The study included 250 women who underwent hysteroscopy with endometrial biopsy: 128 with endometrial polyps (EP), 33 with endometrial hyperplasia (EH), 28 with chronic endometritis (CE) and 60 women without endometrial pathology.

Results. The sensitivity and specificity of ultrasound in diagnosis of EP was 64.8% and 77.9%, respectively, EH – 64.7% and 89.8%, CE – 39.3% and 90.1%. Cumulative intrauterine pathology's sensitivity reached 94.7%, and the specificity – 15.0%, which indicates a significant amount of false positive results. The lowest accuracy was in CE, EP less than 0.6 cm and in the absence of abnormal uterine bleeding.

Conclusions. TVS has limitations in verifying a specific diagnosis and characterized by both hyper- and hypodiagnosis. The clinician should take into account the size of the EP and the presence of symptoms for choosing optimal management.

Keywords: endometrial polyps, endometrial hyperplasia, chronic endometritis, intrauterine pathology, ultrasound examination, sensitivity, specificity

For citation: Ivanov I.A., Kostyukov K.V., Chernukha G.E. Echosonography's accuracy of intrauterine pathology's diagnostics in reproductive-age women. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(5):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-107>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Патология эндометрия занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости, являясь наиболее частой причиной аномальных маточных кровотечений (АМК) и показанием для проведения большинства внутриматочных вмешательств [1–5]. Известно, что до 30% женщин репродуктивного возраста отмечали хотя бы один эпизод АМК. При этом в перименопаузе этот показатель достигает 70%, а в постменопаузе – 35% [1–5]. К патологии эндометрия относят полипы эндометрия (ПЭ) и гиперплазию эндометрия (ГЭ), которые рассматриваются как фактор риска рака тела матки (РТМ). Вследствие оптимизации диагностических алгоритмов и увеличения охвата скрининга выявляемость РТМ за последние 20 лет выросла более чем в 1,5 раза и составила к 2020 г. 30,6 на 100 тыс. женского населения [6]. Однако диагностика внутриматочной патологии может вызывать определенные трудности ввиду того, что клинические проявления данных заболеваний неспецифичны, а инструментальные методы исследования зачастую обладают ограниченной диагностической точностью. Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза хотя и считается первой линией диагностики патологии эндометрия, но является краеугольным камнем диагностического поиска, поскольку обладает рядом ограничений. Основными параметрами, оцениваемыми при УЗИ, являются толщина эндометрия – срединного маточного эхо (М-Эхо), эхогенность и степень выраженности васкуляризации. При этом изменения ультразвуковой картины эндометрия не строго специфичны для различных видов патологии, что затрудняет дифференцировку ПЭ, ГЭ и РТМ. Отдельной категорией патологии слизистой матки является хронический эндометрит (ХЭ), первой линией диагностики которого согласно большинству рекомендаций является морфологическая оценка эндометрия [7]. Однако косвенные признаки ХЭ встречаются в протоколах проведенных УЗ-исследований, что зачастую требует дифференциальной диагностики с ПЭ и ГЭ [8–10].

ПЭ по УЗИ определяются как образования повышенной эхогенности с четкими ровными контурами, что также характерно и для субмукозной миомы матки, которая обладает смешанной эхогенностью. ГЭ, РТМ и ХЭ также определяются как участки эндометрия неоднородной эхоструктуры. Цветовое доплеровское картирование позволяет выявить изменение васкуляризации, возникающее при том или ином патологическом состоянии. Так, для ПЭ характерна сосудистая ножка, для миомы матки – кровотоков по периферии, а для ГЭ и РТМ – усиление васкуляризации в целом. Увеличение М-Эхо в большей степени характерно для ГЭ

и РТМ, но также может наблюдаться и при ПЭ. При ХЭ может встречаться неравномерность толщины эндометрия, что может потребовать дифференциальной диагностики с ПЭ [8–10]. Кроме того, диагностическая точность ультразвукового исследования во многом определяется опытом и профессионализмом врача, разрешающей способностью УЗ-аппарата, а также фазой менструального цикла, поскольку, начиная с поздней пролиферативной и до секреторной фазы, эхогенность эндометрия увеличивается [1, 8].

Точность УЗИ имеет особое клиническое значение, поскольку на основании заключения определяется дальнейшая тактика ведения, включая необходимость оперативного лечения и метод хирургического вмешательства. Однако факторы, влияющие на точность эхографической диагностики патологии эндометрия, окончательно не установлены.

Цель исследования – оценить диагностическую точность УЗИ при различных видах внутриматочной патологии и выявить факторы, влияющие на нее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены результаты ультразвукового и патоморфологического исследований 250 женщин репродуктивного возраста, перенесших гистероскопию с биопсией эндометрия в ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова МЗ РФ» за период с апреля 2022 по октябрь 2022 г.

Критериями включения являлись перенесенная гистероскопия с биопсией эндометрия, предшествующее ей ультразвуковое исследование, возраст от 18 до 50 лет, наличие регулярного менструального цикла. Критериями исключения служили: прием гормональной терапии (оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия), антикоагулянтов, тамоксифена и других, способных влиять на объем менструации и возникновение АМК. В исследование были включены 128 пациенток с гистологически подтвержденным ПЭ, 31 – с ГЭ, 3 – с РТМ, 28 – с ХЭ и 60 женщин – без гистологических признаков патологии эндометрия.

Всем пациенткам проводилась трансвагинальная эхография органов малого таза в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла (5–7 д.м.ц.), в ряде случаев на фоне АМК. Эхография осуществлялась с помощью ультразвуковых аппаратов (GE Voluson E8, США и Samsung-Medison WS-80A, Южная Корея) с использованием внутрископических датчиков с частотой 6,0–12,0 МГц. В процессе исследования определялось расположение матки, ее размеры, оценивалась структура миометрия, наличие

миоматозных узлов, их размеры, расположение, наличие эхо-признаков аденомиоза и наружного генитального эндометриоза. Особое внимание обращалось на состояние эндометрия – срединного маточного эхо (М-Эхо), оценивалась его эхогенность, структура, измерялась величина передне-заднего размера. При подозрении на ПЭ определялись их размеры и количество и степень васкуляризация. УЗ-критериями ПЭ являлись образования повышенной эхогенности с четкими ровными контурами и усиленной васкуляризацией. Критериями ГЭ служило выявление М-Эхо более 7 мм с участками неоднородного эндометрия. В качестве признаков ХЭ рассматривалась неоднородная структура эндометрия с участками сниженной эхогенности и гиперэхогенными включениями. Ультразвуковое исследование выполнялось врачами отделения ультразвуковой и функциональной диагностики НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова с опытом работы более 5 лет.

Временной промежуток между ультразвуковым исследованием и гистероскопией составил не более 1 мес. В качестве окончательного метода диагностики использовалось гистологическое исследование ткани эндометрия, которое проводили в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Использовали оборудование: микроскоп с высокой разрешающей способностью марки OLIMPUS. Морфологическую оценку проводили по стандартной методике. После фиксации в 10%-ном растворе нейтрального формалина в течение 24 ч и стандартного протокола гистологической проводки материал заливали в парафин. Далее серийные срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование гистологических препаратов проводили на световом микроскопе при увеличении от $\times 50$ до $\times 400$.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica v.10.0. Для качественных признаков данные представлены в виде абсолютного числа и доли в процентах (п(%)). При нормальном распределении выборки для количественных показателей рассчитывалось среднее, стандартное отклонение, а также для качественных показателей – частоты (%). Для анализа диагностической значимости УЗИ сравнивались чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР), которые описывались с помощью таблиц сопряженности. Для оценки статистической значимости различий долей применялся тест хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Структура внутриматочной патологии пациенток, диагностированной по данным морфологического исследования, а также клинических характеристик представлена в *табл. 1*. Для оценки диагностической точности был проведен анализ чувствительности, специфичности,

ПЦПР и ПЦОР, а также их ассоциированность с клинической манифестацией.

Среди 128 гистологически верифицированных ПЭ, УЗ-диагноз «ПЭ» был установлен менее чем у 2/3 женщин – 83/128 (64,8%) случаев. У остальных пациенток по УЗИ было подозрение на неопределенную патологию эндометрия – 21/128 (16,4%), на ГЭ – 12/128 (9,5%) и на ХЭ – 9/128 (7,0%). В 3/128 (2,3%) случаях признаков патологии эндометрия по УЗИ не выявлено, и ПЭ явились находкой патоморфологов (*рис. 1*). Среди 110 пациенток, у которых по УЗИ визуализировался ПЭ, у 83/110 (75,5%) он подтвердился морфологически. В остальных случаях диагноз оказался ошибочным: в 15/110 (13,6%) образцах – признаков патологии эндометрия установлено не было, в 7/110 (6,3%) – выявлен ХЭ и в 5/110 (4,5%) – ГЭ.

Ввиду того что ГЭ и РТМ имеют идентичные ультразвуковые критерии, при расчетах диагностической точности данные нозологии были объединены. Таким образом, были оценены результаты 34 пациенток с морфологическим заключением ГЭ и РТМ, среди которых признаки ГЭ по УЗИ отмечены в 22/34 (64,7%) случаях. Одинаково часто по УЗИ вместо ГЭ предполагали ПЭ и неопределенную патологию эндометрия – 5/34 (14,7%), у 1/34 (2,9%) женщин – ХЭ и еще у 1/34 (2,9%) – патологии эндометрия не выявлено. Среди 44 пациенток с подозрением на ГЭ по УЗИ диагноз подтвердился лишь у каждой второй – 22/44 (50,0%). Вместо ГЭ в 12/44 случаях (27%) был выявлен ПЭ, у 9/44 (20,5%) – нормальный эндометрий без патологии и в 1/44 (2,3%) – ХЭ.

Согласно результатам гистологии ХЭ верифицирован у 28 женщин, из которых лишь у 11/28 (39,3%) предполагался ХЭ по заключению проведенного УЗИ. Еще у 7/28 (25,0%) пациенток визуализировался ПЭ, у 3/28 (10,7%) – неопределенная патология эндометрия и у 1/28 (3,6%) – ГЭ (*рис.*). В случае выявления ХЭ по УЗИ диагноз подтверждался только у каждой третьей пациентки – 11/33 (31,4%). В 9/33 (25,7%) случаях обнаруживали ПЭ, в 1/33 (2,9%) – ГЭ, но наиболее часто – в 14/33 (40%) случаях – органическая патология эндометрия не выявлялась.

● **Таблица 1.** Структура гистологических заключений, включенных в исследование

● **Table 1.** Structure of histopathology reports included in the study

Гистологическое заключение	п	%	Средний возраст, лет	ИМТ, кг/м ²
ПЭ	128	51,2%	35,0 (7,4)	23,2 (7,1)
ГЭ	31	12,4%	37,2 (7,8)	24,7 (8,8)
РТМ	3	1,2%	24,7 (8,8)	24,8 (4,4)
ХЭ	28	11,2%	34,7 (6,3)	23,1 (6,6)
Патология эндометрия не выявлена	60	24,0%	36,1 (6,0)	36,1 (6,0)
Всего	250	100,0%	33,5 (6,7)	26,4 (6,1)

Примечание. ПЭ – полип эндометрия, ГЭ – гиперплазия эндометрия, РТМ – рак эндометрия, ХЭ – хронический эндометрит.

По результатам гистологического исследования нормальный эндометрий стадии пролиферации был выявлен у 60 пациенток. При этом совпадение с УЗ-заключением наблюдалось лишь у каждой четвертой пациентки – 13/60 (21,5%). Чаще всего по УЗИ предполагался ПЭ – 15/60 (25,0%) и ХЭ – 14/60 (23,3%). Реже, в 9/60 (15,0%) случаях – ГЭ, в 2/60 (3,3%) – неопределенная патология эндометрия. В 19 ультразвуковых заключениях данных за патологию эндометрия не отмечено. Однако после проведенной гистероскопии с биопсией эндометрия у 6/19 (31,6%) женщин был выявлен ХЭ, у 3/60 (5,0%) – ПЭ и у 1/19 (5,3%) – ГЭ. Нормальный эндометрий без патологических признаков подтвердился у половины пациенток – 9/19 (47,4%).

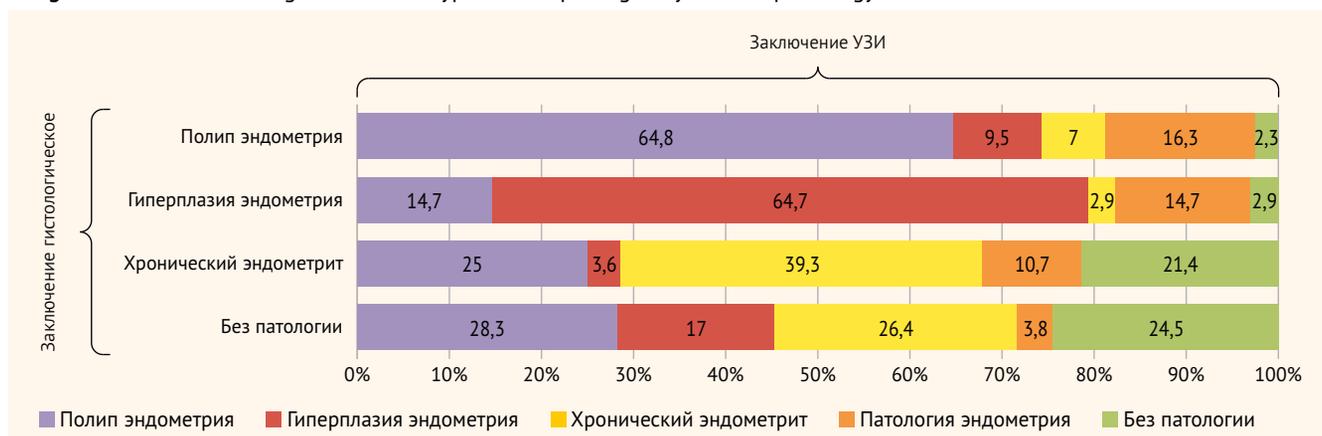
Суммарно среди всех патологических УЗ-заключений, включавших ПЭ, ГЭ, ХЭ и неопределенную патологию эндометрия, наличие тех или иных заболеваний было подтверждено гистологически в 180/231 (77,9%) случае. Из патологических гистологических заключений эхографические признаки внутриматочной патологии отмечены у подавляющего большинства женщин – 180/190 (94,7%).

Таким образом, существенная доля УЗ-заключений имело расхождение с морфологическим диагнозом. Расчет основных показателей диагностической точности представлен в *табл. 2*. Полученные данные продемонстрировали, что наибольшая чувствительность отмечалась при верификации ПЭ – 64,8% и ГЭ – 64,7%, а наименьшая – при ХЭ – всего 39,3%. Наиболее высокая ПЦПР отмечена при выявлении ПЭ, свидетельствующая о 75,5% вероятности подтверждения диагноза при подозрении на него

по УЗИ. При ГЭ этот показатель составил 50,0%, а при ХЭ – лишь 33,3%. Вследствие высокой специфичности УЗИ продемонстрировало высокую ПЦОР в отношении внутриматочной патологии. Наиболее высокой ПЦОР была при ГЭ – 94,2% и ХЭ – 92,2%, тогда как при ПЭ – существенно ниже – 67,9%. При этом УЗИ обладало высокой диагностической точностью в выявлении патологии эндометрия в целом: чувствительность достигла 94,7%, а ПЦПР – 77,9%. Специфичность, однако, оказалась низкой – лишь 15%.

Для определения факторов, влияющих на эффективность эхографической диагностики, был произведен анализ чувствительности, специфичности, ПЦПР и ПЦОР в зависимости от наличия аномальных маточных кровотечений (АМК) при всех исследуемых нозологиях, а при ПЭ – в зависимости от их размеров. С этой целью ПЭ были условно подразделены на малые размеры – менее 0,6 см, средние – 0,6–1,0 см и большие размеры – более 1,0 см. Как оказалось, наибольшие трудности в диагностике наблюдались при размерах ПЭ менее 0,6 см – чувствительность составила лишь 52,9%. При ПЭ малых размеров отмечалась также и низкая специфичность – 41,7%. Таким образом, при подозрении на ПЭ малых размеров вероятность его наличия (ПЦПР) составила лишь 56,3%. При ПЭ средних размеров отмечена более высокая чувствительность (80%), но низкая специфичность – лишь 32,0%. ПЦПР при этом составила 75,4%. Наиболее высокие показатели диагностической точности наблюдались при крупных ПЭ более 1,0 см, чувствительность достигла 86,4%, а ПЦПР – 90,5%, что было статистически значимо выше по сравнению с ПЭ менее 0,6 см ($p < 0,05$) (*табл. 3*).

- **Рисунок.** УЗ-заключения при различных видах морфологически верифицированной патологии эндометрия
- **Figure.** Ultrasound findings in different types of morphologically verified pathology of endometrium



- **Таблица 2.** Диагностическая точность УЗИ при различных видах внутриматочной патологии
- **Table 2.** Diagnostic accuracy of ultrasound examination in detecting different types of intrauterine pathology

Патология	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Чувствительность, 95% ДИ	Специфичность, 95% ДИ	ПЦПР, 95% ДИ	ПЦОР, 95% ДИ
ПЭ	83	87	95	45	64,8% (0,56; 0,73)	77,9% (0,69; 0,84)	75,5% (0,66; 0,83)	67,9% (0,59; 0,75)
ГЭ	22	22	194	12	64,7% (0,46; 0,80)	89,8% (0,46; 0,80)	50,0% (0,34; 0,65)	94,2% (0,90; 0,97)
ХЭ	11	22	200	17	39,3% (0,21; 0,59)	90,1% (0,85; 0,94)	33,3% (0,18; 0,52)	92,2% (0,88; 0,95)
Патология эндометрия суммарно	180	51	9	10	94,7% (0,95; 0,97)	15,0% (0,99; 0,97)	77,9% (0,07; 0,26)	47,4% (0,29; 0,76)

Примечание. ПЭ – полипы эндометрия, ГЭ – гиперплазия эндометрия, ХЭ – хронический эндометрит. ИП – истинно положительные, ЛП – ложноположительные, ИО – истинно отрицательные, ЛО – ложноотрицательные. ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

- **Таблица 3.** Диагностическая точность УЗИ при полипах эндометрия разных размеров
 ● **Table 3.** Diagnostic accuracy of ultrasound examination in detecting endometrial polyps of different sizes

Размер ПЭ	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Чувствительность, 95% ДИ	Специфичность, 95% ДИ	ПЦПР, 95% ДИ	ПЦОР, 95% ДИ
<0,6 см	9	7	5	8	52,9%* (0,27; 0,77)	41,7% (0,15; 0,72)	56,3%* (0,30; 0,80)	38,5% (0,14; 0,68)
0,6–1,0 см	52	17	8	13	80,0% (0,68; 0,89)	32,0% (0,46; 0,85)	75,4% (0,64; 0,85)	38,1% (0,18; 0,62)
>1,0 см	19	2	2	3	86,4%* (0,65; 0,97)	50,0% (0,07; 0,93)	90,5%* (0,69; 0,99)	40,0% (0,05; 0,85)
p	-	-	-	-	p = 0,03	p = 0,72	p = 0,02	p = 0,92

Примечание. ПЭ – полип эндометрия, ИП – истинно положительные, ЛП – ложноположительные, ИО – истинно отрицательные, ЛО – ложноотрицательные. Хи-квадрат-тест.
 * Показатели, имеющие статистически значимые различия, p < 0,05.

- **Таблица 4.** Диагностическая значимость УЗИ при диагностике внутриматочной патологии в зависимости от наличия аномальных маточных кровотечений
 ● **Table 4.** Diagnostic significance of ultrasound examination in the diagnosis of intrauterine pathology depending on the presence of abnormal uterine bleeding

Патология и АМК	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Чувствительность, 95% ДИ	Специфичность, 95% ДИ	ПЦПР, 95% ДИ	ПЦОР, 95% ДИ
ПЭ АМК+	47	17	48	27	63,5% (0,51; 0,74)	73,8% (0,61; 0,84)	73,4% (0,61; 0,84)	64,0% (0,52; 0,75)
ПЭ АМК-	36	10	47	18	66,7% (0,52; 0,78)	82,5% (0,70; 0,91)	78,3% (0,64; 0,89)	72,3% (0,60; 0,83)
ГЭ АМК +	18	15	89	9	66,7% (0,46; 0,83)	85,6% (0,77; 0,92)	54,5% (0,36; 0,72)	90,8% (0,83; 0,95)
ГЭ АМК -	4	7	97	2	66,7% (0,22; 0,96)	93,3% (0,86; 0,97)	36,4% (0,11; 0,69)	98,0% (0,93; 0,99)
ХЭ АМК +	3	5	122	9	25,0% (0,05; 0,57)	96,1% (0,91; 0,99)	37,5% (0,08; 0,75)	93,1% (0,86; 0,96)
ХЭ АМК -	8	19	76	8	50,0% (0,24; 0,75)	80,0% (0,71; 0,89)	29,6% (0,14; 0,50)	90,5% (0,82; 0,96)
Патология эндометрия АМК +	106	22	4	7	96,1% (0,87; 0,97)	15,4% (0,04; 0,35)	82,8%* (0,75; 0,89)	36,4% (0,11; 0,69)
Патология эндометрия АМК -	74	29	5	3	93,8% (0,89; 0,99)	14,7% (0,05; 0,31)	71,8%* (0,62; 0,80)	62,5% (0,25; 0,91)

Примечание. ИП – истинно положительные, ЛП – ложноположительные, ИО – истинно отрицательные, ЛО – ложноотрицательные. ПЭ – полипы эндометрия, ГЭ – гиперплазия эндометрия, ХЭ – хронический эндометрит. АМК – аномальные маточные кровотечения. Хи-квадрат-тест.
 * Показатели, имеющие статистически значимые различия, p < 0,05.

Анализ клинической манифестации внутриматочной патологии, представленный в *табл. 4*, показал, что при наличии АМК наблюдается тенденция к снижению точности эхографии. Так, при бессимптомных ПЭ чувствительность и специфичность составили 66,7% и 82,5% по сравнению с 63,5% и 73,8% соответственно при АМК, однако статистически значимых различий выявить не удалось (p = 0,85 и p = 0,65 соответственно). Несмотря на снижение чувствительности при ХЭ (25,0% при АМК и 50,0% при отсутствии симптомов), статистически значимых различий установлено не было (p = 0,17). При этом наличие АМК существенно не ухудшало чувствительность (по 66,7%) и специфичность (85,6% и 96,3% соответственно) в отношении ГЭ. Наличие АМК статистически значимо повышало диагностическую точность УЗИ для выявления патологии эндометрия в целом. Так, при наличии кровянистых выделений ПЦПР была на 11% выше, чем у пациенток без жалоб (p = 0,047).

ОБСУЖДЕНИЕ

УЗИ рассматривается в качестве первой линии диагностики внутриматочной патологии, хотя окончательным методом верификации диагноза служит морфологическая оценка эндометрия. Согласно проведенному нами ранее исследованию, в 52,7% гистероскопий морфологических признаков патологии эндометрия не обнаруживается [11].

В зарубежной литературе также сообщается о высоком проценте отсутствия патологии эндометрия после внутриматочных вмешательств, достигающим 63–72% [12, 13]. Внутриматочные вмешательства, как известно, ассоциированы с такими осложнениями, как травматизация эндометрия, риск развития хронического эндометрита, внутриматочных синехий, бесплодие [14]. Это ставит вопрос о проведении более точной диагностики патологии эндометрия на догоспитальном этапе. В связи с этим представляется важным понимание реальных диагностических возможностей эхографического исследования.

Проведенный анализ продемонстрировал существенное расхождение ультразвуковых и патоморфологических заключений. У каждой третьей пациентки с ПЭ и ГЭ был установлен неверный диагноз, что согласуется с данными зарубежных исследований, согласно которым чувствительность УЗИ в верификации ПЭ варьирует от 44,8 до 89,6%, а ГЭ – от 58,3 до 69% и свидетельствует об определенной доле гиподиагностики [9, 10, 15–19]. Это может быть связано с неспецифичностью УЗ-признаков, как ПЭ, так и ГЭ и ХЭ – наличие гиперэхогенных включений в эндометрии [8].

Специфичность УЗИ в отношении ПЭ составила 77,9%, т. е. в каждом четвертом случае данное заболевание было ошибочно выявлено при его отсутствии, свидетельствуя о гипердиагностике. По литературным источникам специфичность УЗИ в отношении ПЭ варьирует в широких

пределах – от 39,1 до 97%, что не позволяет определить однозначной корреляции [9, 10, 15–17]. По результатам проведенной работы специфичность УЗ-диагностики ГЭ была достаточно высокой и составляла около 90%, что согласуется с данными международной литературы – 68,1–98,2% [9, 15, 18–20]. Наиболее наглядным выражением чувствительности и специфичности метода является ПЦПР – показатель вероятности наличия заболевания при его выявлении с помощью диагностического теста. Согласно полученным результатам, обнаружение ПЭ по УЗИ может указывать на 75,5%-ную вероятность его гистологического подтверждения. Однако в отношении ПЭ диаметром менее 0,6 см такая вероятность снижается до 56,3%, т. е. каждое второе УЗ-заключение может оказаться ошибочным. В литературе есть небольшое число исследований, указывающих на низкую диагностическую точность УЗИ при ПЭ малых размеров по сравнению с крупными [21]. Низкая специфичность (41%) в этой группе пациенток свидетельствует о значительной доле ложноположительных результатов, т. е. гипердиагностике ПЭ.

Учитывая низкие показатели чувствительности, специфичности и ПЦПР при ПЭ малых размеров, можно сделать заключение, что в отношении данной патологии наблюдается как гипер-, так и гиподиагностика, вследствие чего при подозрении на ПЭ менее 0,6 см у пациенток, не предъявляющих жалобы на АМК или бесплодие, представляется целесообразным динамическое наблюдение.

ПЦПР УЗИ в отношении ГЭ составила лишь 50%, что согласуется с аналогично низкими показателями от 15,6 до 68,3% в международных исследованиях [9, 15, 20]. Значимость УЗИ в верификации ХЭ оказалась крайне низка: чувствительность 39,3% и ПЦПР 33,3%. Ввиду неприемлемо низкой диагностической точности, согласно клиническим рекомендациям, диагноз «ХЭ» должен быть установлен только на основе гистологического исследования [7, 14].

Несмотря на трудности в верификации конкретных диагнозов, результаты УЗИ продемонстрировали высокую диагностическую точность в верификации патологии эндометрия в целом. Чувствительность метода достигла 94,7%, а ПЦПР – 77,9%, что убедительно свидетельствует о целесообразности проведения УЗИ как первой линии диагностики причин АМК и выявления внутриматочной

патологии. Однако низкая специфичность метода – 15% отражает большое число необоснованных оперативных вмешательств.

Полученные данные указывают на целесообразность более тщательной оценки клинико-anamnestических данных с целью определения косвенных признаков наличия патологии эндометрия и, соответственно, снижения числа гистероскопий. С этой позиции важным фактором, свидетельствующим о внутриматочной патологии, является наличие АМК. Полученные нами результаты указывают на тенденцию к снижению чувствительности эхографии при АМК, однако статистически значимых данных получено не было. При этом отсутствие кровянистых выделений при ГЭ снижало ПЦПР на 18,1%, что, вероятно, связано с тем, что подавляющее большинство случаев ГЭ и РЭ манифестируются АМК. Наличие АМК повышало ПЦПР УЗИ в верификации патологии эндометрия, что свидетельствует о необходимости учитывать кровянистые выделения как дополнительный фактор, свидетельствующий в пользу наличия внутриматочной патологии при определении дальнейшей тактики.

Необходимо отметить, что целесообразность проведения гистероскопии при подозрении на внутриматочную патологию определяется не только с точки зрения клинической манифестации, но и с позиции онкологической настороженности. При наличии факторов риска малигнизации, таких как старшая возрастная группа, АМК в постменопаузе, метаболический синдром, отягощенный семейный анамнез по РТМ [1].

Выводы

Таким образом, традиционно используемое в качестве первой линии диагностики внутриматочной патологии УЗИ обладает ограничениями в верификации конкретного диагноза и может характеризоваться как гипер-, так и гиподиагностикой. Наименьшая точность характерна при ХЭ, ПЭ малых размеров, а также ГЭ без манифестации АМК. С целью снижения числа необоснованных инвазивных вмешательств при выборе тактики ведения следует учитывать размеры ПЭ, наличие симптоматики и факторов риска малигнизации у пациентки.



Поступила / Received 06.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.02.2023

Принята в печать / Accepted 20.02.2023

Список литературы / References

1. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Абсарова Ю.С., Беженарь В.Ф., Белокриницкая Т.Е. и др. *Аномальные маточные кровотечения: клинические рекомендации*. М.; 2021. 50 с. Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artyumuk N.V., Absatarova Y.S., Refugee V.F., Belokrinitskaya T.E. et al. *Abnormal uterine bleeding: clinical recommendations*. Moscow; 2021. 50 p. (In Russ.) Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology.
2. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S. 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 Gynaecol Obstet*. 2018;143(3):393–408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>.
3. Matthews M.L. Abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):103–115. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.09.006>.
4. Astrup K., Olivarius Nde F. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(2):203–207. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00400.x>.
5. Capmas P., Pourcelot A.-G., Giral E., Fedida D., Fernandez H. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(5):445–450. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.02.007>.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава

- России; 2021. 252 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 2021. 252 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>.
7. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Беженарь В.Ф., Сутурина Л.В. и др. *Воспалительные болезни женских тазовых органов: клинические рекомендации*. М.; 2021. 46 с. Режим доступа: <https://s.siteapi.org/e09a3cb6640713d.ru/docs/nbu2sklwj7kw008oswwkcooocwc0ck>. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artyuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Refugee V.F., Suturina L.V. et al. *Inflammatory diseases of female pelvic organs: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 46 p. (In Russ.) Available at: <https://s.siteapi.org/e09a3cb6640713d.ru/docs/nbu2sklwj7kw008oswwkcooocwc0ck>.
 8. Jayaprakasan K., Polanski L., Ojha K. *Gynaecological Ultrasound Scanning*. Cambridge University Press; 2020. 236 p. <https://doi.org/10.1017/9781108149877>.
 9. Wanderley M. da S., Álvares M.M., Vogt M. de F.B., Sazaki L.M.P. Accuracy of Transvaginal Ultrasonography, Hysteroscopy and Uterine Curettage in Evaluating Endometrial Pathologies. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016;38(10):506–511. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593774>.
 10. Vitner D., Filmer S., Goldstein I., Khatib N., Weiner Z. A comparison between ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(1):143–145. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.08.024>.
 11. Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Иванов И.А., Думановская М.Р. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. *Акушерство и гинекология*. 2018;(8):129–134. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.129-134>. Chernukha G.E., Asaturova A.V., Ivanov I.A., Dumanovskaya M.R. The structure of endometrial pathology in different age periods. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(8):129–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.129-134>.
 12. Inal Z.O., Inal H.A., Kucukosmanoglu I., Kucukendirci H. Assessment of Endometrial Sampling and Histopathological Results: Analysis of 4,247 Cases. *Eurasian J Med*. 2017;49(1):44–47. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2017.16269>.
 13. Jetley S., Rana S., Jairajpuri Z.S. Morphological spectrum of endometrial pathology in middle-aged women with atypical uterine bleeding: A study of 219 cases. *J Midlife Health*. 2013;4(4):216–220. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.122242>.
 14. Barbara L., Hoffman M., John O., Schorge M., Lisa M., Halvorson M. et al. *Williams Gynecology*. McGraw-Hill Education; 2020.
 15. Shiva M., Ahmadi F., Arabipour A., Oromiehchi M., Chehrizi M. Accuracy of Two-Dimensional Transvaginal Sonography and Office Hysteroscopy for Detection of Uterine Abnormalities in Patients with Repeated Implantation Failures or Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Fertil Steril*. 2018;11(4):287–292. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2018.5134>.
 16. Schwärzler P., Concin H., Bösch H., Berlinger A., Wohlgenannt K., Collins W.P. et al. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;11(5):337–342. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.11050337.x>.
 17. Fadl S.A., Sabry A.S., Hippe D.S., Al-Obaidli A., Yousef R.R., Dubinsky T.J. Diagnosing Polyps on Transvaginal Sonography: Is Sonohysterography Always Necessary? *Ultrasound Q*. 2018;34(4):272–277. <https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000384>.
 18. Soljačić Vraneš H., Djaković I., Kraljević Z., Nakić Radoš S., Leniček T., Kuna K. Clinical value of transvaginal ultrasonography in comparison to hysteroscopy with histopathologic examination in diagnosing endometrial abnormalities. *Acta Clin Croat*. 2019;58(2):249–254. <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.02.07>.
 19. Yao Y., Lv W., Xie X., Cheng X. The value of hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res*. 2019;8(4):1179–1187. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.06.33>.
 20. Park Y.R., Lee S.W., Kim Y., Bae I.Y., Kim H.-K., Choe J. et al. Endometrial thickness cut-off value by transvaginal ultrasonography for screening of endometrial pathology in premenopausal and postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2019;62(6):445–453. <https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.6.445>.
 21. Babacan A., Gun I., Kizilaslan C., Ozden O., Muhcu M., Mungen E. et al. Comparison of transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathologies. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(3):764–769. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24753775>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Чернуха Г.Е., Иванов И.А.
Сбор и обработка материала – Иванов И.А., Костюков К.В.
Статистическая обработка данных – Иванов И.А., Чернуха Г.Е.
Написание текста – Иванов И.А., Чернуха Г.Е.
Редактирование – Костюков К.В.

Contribution of authors:

Study concept and design – Galina E. Chernukha, Ilya A. Ivanov
Collection and processing of material – Ilya A. Ivanov, Kirill V. Kostyukov
Statistical processing – Ilya A. Ivanov, Galina E. Chernukha
Writing a text – Ilya A. Ivanov, Galina E. Chernukha
Editing – Kirill V. Kostyukov

Информация об авторах:

Иванов Илья Андреевич, к.м.н, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; doctor.i.ivanov@yandex.ru

Костюков Кирилл Витальевич, д.м.н., руководитель отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; kostyukov_k@yahoo.com

Чернуха Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; g_chernukha@oparina4.ru

Information about the authors:

Ilya A. Ivanov, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; doctor.i.ivanov@yandex.ru

Kirill V. Kostyukov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound and Functional Diagnostics Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; kostyukov_k@yahoo.com

Galina E. Chernukha, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; g_chernukha@oparina4.ru

Современный метод гормональной контрацепции – трансдермальный пластырь

Е.В. Енькова , <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>, enkova@bk.ru

О.В. Хоперская, <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>, khoperskaya88@bk.ru

В.В. Енькова, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>, enkova_lera@mail.ru

С.В. Шамарин, <https://orcid.org/0000-0002-9259-180X>, shamarin-med@yandex.ru

Д.В. Карпова, <https://orcid.org/0000-0002-3846-2011>, dariakarpova2000@mail.ru

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Резюме

Статья посвящена первому трансдермальному контрацептивному пластырю, разработанному в 1980-х гг. и адаптированному к применению в 2002 г. Трансдермальное контрацептивное средство содержит прогестин норэргестромин и эстроген этинилэстрадиол. Контрацептив представляет собой тонкую ламинированную матричную систему, состоящую из 4 слоев: внешний защитный слой из полиэстера, слой с активными компонентами, проницаемая мембрана и прозрачная полиэфирная съемная прокладка, которую удаляют перед нанесением пластыря. Апликация пластыря выполняется один раз в неделю в течение 3 нед. (21 день), после чего следует 1 нед. без пластыря в каждом цикле. Сравнительные клинические испытания показали, что контрацептивная система имеет эффективность и безопасность, сопоставимые с таковыми у комбинированных оральных контрацептивов, нечасто возможны местные реакции легкой и умеренной степени. Общий уровень удовлетворенности трансдермальной системой составил 88%, большинство пациенток отмечают удобство и простоту применения пластыря, отсутствие необходимости ежедневного контроля. Преимуществом трансдермальной системы является то, что она лишена недостатков пероральной формы применения лекарственных средств: при применении пластыря Эвра отсутствует эффект первичного прохождения через печень, также действующие вещества не подвергаются метаболизму в пищеварительном тракте, что повышает их биодоступность. На адгезию пластыря не влияет повышенное потоотделение при физических нагрузках, а также условия влажного и жаркого климата. Таким образом, трансдермальный пластырь лишен недостатков, которые могут возникнуть при приеме комбинированных оральных контрацептивов, и сопоставим с ними по эффективности контроля цикла, безопасности и побочным эффектам. Compliance трансдермальной системы высока в связи с удобством ее применения.

Ключевые слова: трансдермальная контрацептивная система, гормональная контрацепция, этинилэстрадиол, гипофиз, норэргестромин

Для цитирования: Енькова Е.В., Хоперская О.В., Енькова В.В., Шамарин С.В., Карпова Д.В. Современный метод гормональной контрацепции – трансдермальный пластырь. *Медицинский совет.* 2023;17(5):29–34. <https://doi.org/10.21518/ms2023-017>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern method of hormonal contraception – transdermal patch

Elena V. Enkova , <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>, enkova@bk.ru

Olga V. Khoperskaya, <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>, khoperskaya88@bk.ru

Valeria V. Enkova, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>, enkova_lera@mail.ru

Stanislav V. Shamarin, <https://orcid.org/0000-0002-9259-180X>, shamarin-med@yandex.ru

Daria V. Karpova, <https://orcid.org/0000-0002-3846-2011>, dariakarpova2000@mail.ru

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Abstract

The article considers the first transdermal contraceptive patch developed in the 1980s and adapted for use in 2002. The transdermal contraceptive drug contains the progestin norelgestromin and the estrogen ethinyl estradiol. The contraceptive patch is a thin laminated matrix-like system consisting of 4 layers: an outer protective layer of polyester, a layer with drug substances, a permeable membrane and a clear polyester release liner that is removed before patch application. The patch is applied once a week for 3 consecutive weeks (21 days), followed by 1 patch-free week per cycle. Comparative clinical studies have shown that the efficacy and safety of the contraceptive system is comparable to those of combined oral contraceptives, mild to moderate local reactions are uncommon. The overall satisfaction with the transdermal system was 88%, most patients note the convenience and ease of use of the patch, the absence of the need for daily monitoring. The advantage of the trans-

dermal system is that it is free from shortcomings of the oral dosage form: the use of Evra patch has no first-pass effect which occurs when the drug enters the liver and the active substances are not metabolized in the gastrointestinal tract, which increases their bioavailability. The increased sweating during physical activities, as well as humid and hot climate conditions do not affect the patch adhesion. Thus, the transdermal patch is free from the shortcomings that may occur while taking combined oral contraceptives, and is comparable to them in terms of cycle control efficacy, safety and side effects. The transdermal system compliance is high due to the ease of its use.

Keywords: transdermal contraceptive system, hormonal contraception, ethinylestradiol, pituitary, norelgestromin

For citation: Enkova E.V., Khoperskaya O.V., Enkova V.V., Shamarin S.V., Karpova D.V. Modern method of hormonal contraception – transdermal patch. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-017>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всем мире наблюдается сложная демографическая ситуация, которой сопутствуют низкие показатели женского здоровья, а также отрицательный прирост населения, что вывело проблему за рамки национального характера. С проблемой нежелательной беременности сталкиваются 75 млн женщин ежегодно, 46 млн из них решают прервать беременность, по данным Всемирной организации здравоохранения. Искусственное прерывание беременности, несмотря на все современные достижения гинекологии, негативно влияет на репродуктивное здоровье женщин, поэтому крайне важно своевременно предупреждать нежеланную беременность.

Гормональная контрацепция с момента ее разработки еще в 1960-х гг. приняла множество форм: комбинированная гормональная контрацепция может применяться перорально, трансвагинально и трансдермально [1–3]. Из них наиболее часто используемой формой обратной контрацепции являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), эффективность которых при правильном применении составляет более 99% (по оценкам Национальной службы здравоохранения Великобритании) [4, 5]. Однако у пероральных препаратов есть ряд недостатков, которые снижают их эффективность: ежедневный прием препарата требует высокой мотивации поведения, при применении наблюдаются гормональные пики на протяжении суток, эффект первичного прохождения через печень и метаболизм в желудочно-кишечном тракте [6–8]. В ряде исследований было показано, что 19% пользовательниц КОК пропускают прием одной или нескольких таблеток за цикл (типичное применение), при этом риск нежеланной беременности возрастает в 2,6 раза по сравнению с женщинами, которые принимают КОК правильно [9–13]. Стало очевидно, что необходимы новые, инновационные методы контроля над рождаемостью, которые были бы лишены недостатков, характерных для пероральных форм.

В 1980-е гг. был разработан первый трансдермальный пластырь, содержащий скополамин. С тех пор лекарственные вещества, которые были адаптированы

к трансдермальной форме приема, включают никотин, эстрадиол для гормональной терапии, фентанил, клонидин, нитроглицерин и др. Эстрадиол и этинилэстрадиол (ЭЭ) являются идеальными молекулами для трансдермальной доставки, так как для проникновения через кожу молекула должна быть небольшой и липофильной.

В 2002 г. был разработан гормональный пластырь Evra – первое в мире трансдермальное контрацептивное средство, содержащее прогестин норэргестромин (НГМН) и эстроген ЭЭ. Контрацептив представляет собой тонкую ламинированную матричную систему, состоящую из 4 слоев: внешний защитный слой из полиэстера, слой с активными компонентами, проницаемая мембрана и прозрачная полиэфирная съемная прокладка, которую удаляют перед нанесением пластыря [14–16]. Аппликация пластыря выполняется 1 раз в неделю в течение 3 нед. (21 день), после чего следует 1 нед. без пластыря в каждом цикле. Приклеивать пластырь необходимо на чистую, сухую, интактную кожу любой из четырех анатомических областей – ягодицы, верхняя часть туловища, наружная поверхность верхней части руки, нижняя часть живота. Действующие вещества, входящие в состав пластыря, угнетают гонадотропную функцию гипофиза, подавляют овуляцию [17–19]. Контрацептивный эффект пластыря заключается в подавлении развития фолликула, трансформации эндометрия, снижающей вероятность имплантации, а также в повышении вязкости цервикальной слизи, что препятствует проникновению сперматозоидов в полость матки [20, 21].

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ФОРМЫ

Трансдермальная доставка контрацептивных компонентов сводит к минимуму пики концентраций гормонов, связанных с ежедневным пероральным приемом, обеспечивая их постоянную концентрацию, и позволяет избежать пассажа через пищеварительный тракт и первичного печеночного метаболизма, что исключает влияние желудочно-кишечных расстройств на усвоение активных веществ. Использование трансдермальной системы контролируется пользователем и не требует специальных навыков [22–24].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытом исследовании G.H. Smallwood et al. [25], проведенном в 73 центрах на 1672 здоровых, сексуально активных женщинах в течение 6 или 13 циклов, оценивалась эффективность, безопасность и соблюдение режима применения трансдермальной контрацептивной системы. В результате исследования общая вероятность наступления беременности и вероятность неудачи метода в течение 13 циклов составили 0,7 и 0,4% соответственно. Идеальное соблюдение режима (21 день подряд с последующим 7-дневным перерывом в приеме лекарств) было достигнуто в 90% циклов испытуемых.

Контрацептивный пластырь сравним с КОК по эффективности и контролю цикла, причем комплаентность лучше при использовании еженедельного контрацептивного пластыря, чем при использовании КОК, что было подтверждено в рандомизированном клиническом исследовании (1997–1999) в Канаде и США [26]. Общий индекс Перля и индекс неудачи метода были численно ниже при использовании пластыря (1,24 и 0,99 соответственно) по сравнению с КОК (2,18 и 1,25 соответственно).

Исследование M. Ziemann et al. [27] показало, что у пользователей контрацептивных пластырей Эвра общая годовая вероятность наступления беременности составила 0,8%, а вероятность неэффективности метода – 0,6%, причем эффективность пластыря была высокой и одинаковой для разных возрастных и расовых групп. Однако необходимо отметить, что у женщин с массой тела более 90 кг увеличивается вероятность неэффективности контрацепции пропорционально увеличению массы тела.

УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОК ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ СИСТЕМОЙ

Применение пластыря Эвра связано с высоким уровнем удовлетворенности и превосходным соблюдением режима лечения. Общий уровень удовлетворенности составил 88% среди пациенток 24 итальянских учреждений, большинство женщин отметили удобство смены пластыря один раз в неделю, многие пациентки по окончании исследования заявили, что будут продолжать использовать трансдермальную контрацептивную систему [28].

Женщины 18–46 лет из 8 европейских стран использовали пластырь Эвра в течение шести 4-недельных циклов лечения, после чего также подтвердили высокий уровень удовлетворенности системой и удобство ее применения по сравнению с методами контрацепции, которые они использовали ранее [29]. В сравнительном исследовании женщин в североамериканских центрах комплаентность использования еженедельного контрацептивного пластыря была значительно выше, чем при использовании общепризнанного ОК, противозачаточный пластырь одинаково прост в использовании в любом возрасте [30].

АДГЕЗИОННАЯ НАДЕЖНОСТЬ КОНТРАЦЕПТИВНОГО ПЛАСТЫРЯ

Исследования выявили хорошие адгезивные свойства контрацептивных трансдермальных пластырей: 3319 женщин в ходе 3 клинических исследований использовали пластырь на протяжении 13 мес. Во время исследования, посвященного влиянию физической нагрузки на адгезивные свойства пластыря, пациентки каждый день участвовали в одном из шести видов деятельности: обычная активность, плавание, сауна, джакузи, беговая дорожка, погружение в прохладную воду или комбинация действий и при этом находились под медицинским наблюдением. Частота преждевременной замены пластыря составила 4,7%: по причине полного отторжения – 1,8%, частичного – 2,9%. Частота замены пластыря в условиях теплого климата составила 1,7%, влажного – 2,6%. Только одна трансдермальная система (1,1%) полностью отклеилась в исследовании с физической нагрузкой [31].

Концентрации гормонов в сыворотке при применении противозачаточного пластыря остаются в пределах референтных значений в течение 7-дневного периода ношения независимо от места нанесения (живот, ягодица, рука или туловище) [32].

ЭВРА В СРАВНЕНИИ С ПЕРОРАЛЬНЫМИ КОНТРАЦЕПТИВАМИ: РАЗВИТИЕ Фолликулов И Овуляция В НОРМАЛЬНЫХ ЦИКЛАХ И ПОСЛЕ ПРЕДНАМЕРЕННОЙ ОШИБКИ ДОЗИРОВАНИЯ

Размер фолликулов и частота овуляции значимо меньше среди пользователей противозачаточных пластырей по сравнению с женщинами, использующими КОК в нормальных циклах и после запланированных ошибок дозирования. После 3-дневной ошибки дозирования размер фолликулов был значительно меньше в группе пластыря (в среднем 7,0 мм) по сравнению с каждой группой ОК (диапазон средних значений 11,8–17,1 мм), причем подобные результаты были замечены и после правильного дозирования. Частота овуляции была значительно ниже у женщин, использующих пластырь, чем у женщин, принимающих КОК [33]. Препараты назначались в стандартных дозах в циклах 1, 2, 3 и 5. Во время этих циклов лечение пластырем состояло из последовательной смены трех пластырей на 7 дней каждый (всего 21 день), за которыми следовала 1 нед. без пластыря. Применение КОК в циклах 1, 2, 3 и 5 составляло 1 табл. в день в течение 21 дня подряд, а затем плацебо в течение 1 нед. Преднамеренная ошибка дозирования была запланирована в цикле 4, 10-дневном цикле, в котором надлежащая дозировка не соблюдалась в течение 8–10 дней. Частота овуляции была меньше во время 1-го цикла (от 0% в группе контрацептивного пластыря и трехфазного левоноргестрела (ЛНГ) ОК до 12% в группе монофазного ЛНГ КОК) по сравнению со 2-м циклом (от 2% в группе контрацептивного пластыря до 24% в группе монофазного ЛНГ ОК), частота

овуляции в 3-м цикле варьировала от 0% в группе контрацептивного пластыря до 28% в группе монофазного ЛНГ ОК, а 5-м цикле – от 2% в группе контрацептивного пластыря до 20% в группе монофазного ЛНГ ОК.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В одном пластыре размером $51,0 \pm 1,0 \times 51,0 \pm 1,0$ мм содержится 6 мг НГМН и 600 мкг ЭЭ, в системный кровоток НГМН поступает в дозе 203 мкг/сут, ЭЭ – 33,9 мкг/сут. После однократного и многократного применения противозачаточного пластыря суточные концентрации НГМН и ЭЭ в сыворотке крови были без пиков и спадов, характерных для перорального дозирования. Более того, противозачаточный пластырь поддерживает концентрации НГМН и ЭЭ в сыворотке крови в этих пределах до 10 дней, что позволяет предположить, что клиническая эффективность будет сохраняться, даже если запланированная замена будет пропущена в течение двух полных дней [34].

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И НЕДОСТАТКИ КОНТРАЦЕПТИВНОГО ПЛАСТЫРЯ ЭВРА

В исследовании 2009 г. в Санкт-Петербурге, в котором приняли участие юные пациентки 16–18 лет, 54,5% девушек отметили удобство еженедельного режима использования трансдермальной системы, однако в первые несколько месяцев применения пациентки отметили следующие побочные эффекты: болезненность при удалении аппликации, ее незстетичность и ненадежность фиксации, раздражение кожи (38,4%). Несмотря на то что вышеперечисленные нежелательные явления исчезали в течение нескольких месяцев, для некоторых пациенток они послужили поводом для отказа от использования контрацептивного пластыря [35]. Наличие межменструальных кровянистых выделений отметили 19,2% пациенток, в случае применения ОК этот показатель составил 35,3%. Большинство участниц при применении

контрацептивного пластыря оценили положительный лечебный эффект: уменьшение проявлений дисменореи, предменструального синдрома. Ограничением для трансдермальной гормональной контрацепции на территории Российской Федерации является низкая востребованность данной лекарственной формы, а также довольно высокая цена [36].

ПРИМЕНЕНИЕ КОНТРАЦЕПТИВНОГО ПЛАСТЫРЯ ЭВРА ПОДРОСТКАМИ

При применении системы 62 девушками-подростками (средний возраст 17,9 года) в течение 10 циклов не было отмечено ни одной беременности, только 10 (16,7%) пациенток прекратили использование в результате сильного раздражения кожи (5%), полного отторжения пластыря (5%) или из-за экономических причин (6,7%) [37]. Контрацептивная трансдермальная система проявила себя как отличный метод контроля рождаемости среди девушек-подростков, так как проста в использовании и не требует ежедневного контроля [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контрацептивный пластырь Эвра демонстрирует превосходный фармакокинетический профиль, поддерживая эффективные концентрации гормонов в сыворотке крови в различных условиях без пиков. Эффективность, контроль цикла, переносимость и профиль побочных эффектов были сравнимы с общепризнанными КОК. Приверженность еженедельно назначаемому противозачаточному пластырю была значительно выше, чем при ежедневном приеме ОК. Надежность адгезии пластыря очень высока и постоянна даже в различных условиях (высокие температуры, влажность, физическая нагрузка).



Поступила / Received 26.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2023

Принята в печать / Accepted 14.02.2023

Список литературы / References

1. Прилепская В.Н., Бостанджян Л.Л. Гормональная контрацепция: от эволюции прогестагенов к новым возможностям. *Гинекология*. 2007;9(6):20–23. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27882>.
Prilepskaya V.N., Bostandzhyan L.L. Hormonal contraception: from the evolution of progestogens to new possibilities. *Gynecology*. 2007;9(6):20–23. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27882>.
2. Прилепская В.Н., Назарова Н.М. Новые технологии в контрацепции: гормональные релизинг-системы. *Гинекология*. 2005;7(1):41–44. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27628>.
Prilepskaya V.N., Nazarova N.M. New technologies in contraception: hormonal releasing systems. *Gynecology*. 2005;7(1):41–44. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27628>.
3. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Ковалева Т.Д. Гормональная контрацепция как метод социальной адаптации женщин в современном обществе. *Гинекология*. 2019;21(3):17–21. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.3.190593>.
Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V., Kovaleva T.D. Hormonal contraception as a method of social adaptation of women in modern society. *Gynecology*. 2019;21(3):17–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.3.190593>.
4. Тихонов Д.О., Тихонова М.В., Лукашова Е.О., Степанов К.С. Гормональная контрацепция: алгоритм выбора. *Студенческий вестник*. 2019;(29-3):49–54. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39188143>.
Tikhonov D.O., Tikhonova M.V., Lukashova E.O., Stepanov K.S. Hormonal contraception: an algorithm of choice. *Student Newsletter*. 2019;(29-3):49–54. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39188143>.
5. Купстас Е.А. Комбинированная по составу и востребованности гормональная контрацепция (обзор литературы). *Студенческий вестник*. 2019;(29-2):60–62. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39186991>.
Kupstas E.A. Combined in composition and demand for hormonal contraception (literature review). *Student Newsletter*. 2019;(29-2):60–62. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39186991>.
6. Набиева Л.В., Григорьева Н.В., Василькова Г.А. Современные проблемы гормональной контрацепции. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2019;1(2):43–47. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38469297>.
Nabieva L.V., Grigorieva N.V., Vasilkova G.A. Modern problems of hormonal contraception. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region*. 2019;1(2):43–47. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38469297>.
7. Хурасева А.Б. Мифы о гормональной контрацепции с позиции доказательной медицины. *Региональный вестник*. 2020;(4):3–8. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42486317>.

- Khuraseva A.B. Myths about hormonal contraception from the perspective of evidence-based medicine. *Regional Bulletin*. 2020;(4):3–8. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42486317>.
8. Успенская Ю.Б., Бурчаков Д.И., Хаджиева Н.Х., Тихомиров А.Л. Профилактика окислительного стресса у женщин, использующих гормональную контрацепцию. *Женская клиника*. 2020;(2):35–41. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48344284>.
 9. Uspenskaya Yu.B., Burchakov D.I., Khadzhiyeva N.Kh., Tikhomirov A.L. Prevention of oxidative stress in women using hormonal contraception. *Women's Clinic*. 2020;(2):35–41. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48344284>.
 10. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А. Современные принципы консультирования в контрацепции. Гормональная контрацепция. *Акушерство и гинекология*. 2021;(5):17–22. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/sovremennye-principy-konsultirovaniya-v-kontracepcii-gormonalnaya-kontracepciya.html>.
 11. Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Mezhevitinova E.A. Modern principles of counseling in contraception. Hormonal contraception. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(Suppl. 3):17–22. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/sovremennye-principy-konsultirovaniya-v-kontracepcii-gormonalnaya-kontracepciya.html>.
 12. Дикке Г.Б. Факторы и методы, определяющие повышение приверженности к гормональной контрацепции. *РМЖ. Мать и дитя*. 2014;22(1):56–58. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Factory_i_metody_opredelyayuschie_povyshenie_priverghennosti_k_gormonalnoy_kontracepcii.
 13. Dikke G.B. Factors and methods that determine the increase in adherence to hormonal contraception. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2014;22(1):56–58. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Factory_i_metody_opredelyayuschie_povyshenie_priverghennosti_k_gormonalnoy_kontracepcii.
 14. Тихомиров А.Л. Гормональная контрацепция молодых женщин. *РМЖ*. 2012;20(33):1617–1620. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Gormonalnaya_kontracepciya_molodyh_ghenschin.
 15. Tikhomirov A.L. Hormonal contraception in young women. *RMJ*. 2012;20(33):1617–1620. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Gormonalnaya_kontracepciya_molodyh_ghenschin.
 16. Жуковская И.Г., Хузина Л.Ф. Некоторые аспекты приверженности к комбинированной гормональной контрацепции у молодых женщин. *Медицинский совет*. 2022;(16):93–98. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-93-98>.
 17. Zhukovskaya I.G., Khuzina L.F. Some aspects of adherence to combined hormonal contraception in young women. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(16):93–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-93-98>.
 18. Камлюк А.М. Акценты при консультировании по гормональной контрацепции. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2012;(6):147–152. Режим доступа: https://rz.recipe.by/ru/?editions=6-24-2012&group_id=item_5&article_id=line_2.
 19. Kamlyuk A.M. Emphasis in counseling on hormonal contraception. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2012;(6):147–152. (In Russ.) Available at: https://rz.recipe.by/ru/?editions=6-24-2012&group_id=item_5&article_id=line_2.
 20. Пустотина О.А. Эволюция гормональной контрацепции (обзор литературы). *Фарматека*. 2015;(3):15–21. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/archive/article/30881>.
 21. Pustotina O.A. Evolution of hormonal contraception (literature review). *Farmateka*. 2015;(3):15–21. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/archive/article/30881>.
 22. Краснополюский В.А., Булычева Е.С., Дзиджихия Л.К. Трансдермальная система «Евра» – новое направление в развитии гормональной контрацепции. *Consilium Medicum*. 2005;(9):784–788. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92037>.
 23. Krasnopolsky V.A., Bulycheva E.S., Dzidzhikhiya L.K. The Evra transdermal system is a new direction in the development of hormonal contraception. *Consilium Medicum*. 2005;(9):784–788. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92037>.
 24. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г., Кочарян А.А. Эвра – современный метод трансдермальной контрацепции. *Гинекология*. 2006;8(4):34–35. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27773>.
 25. Tikhomirov A.L., Oleinik Ch.G., Kocharyan A.A. Evra is a modern method of transdermal contraception. *Gynecology*. 2006;8(4):34–35. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27773>.
 26. Прилепская В.Н., Назарова Н.М. Трансдермальная контрацептивная система Эвра. *Эффективная фармакотерапия*. 2008;(12):24–27. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/transdermalnaya_kontratseptivnaya_sistema_evra.html.
 27. Prilepskaya V.N., Nazarova N.M. EVRA transdermal contraceptive system. *Effective Pharmacotherapy*. 2008;(12):24–27. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/transdermalnaya_kontratseptivnaya_sistema_evra.html.
 28. Олина А.А., Метелева Т.А. Гормональная контрацепция: алгоритм выбора. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(2):76–82. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Gormonalnaya_kontracepciya_algorithm_vybora.
 29. Olina A.A., Metelova T.A. Hormonal contraception: choice algorithm. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(2):76–82. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Gormonalnaya_kontracepciya_algorithm_vybora.
 30. Асецкая И.Л., Белоусов Ю.Б. Трансдермальная контрацептивная система Эвра. *Качественная клиническая практика*. 2005;(1):14–19.
 31. Asetskaya I.L., Belousov Yu.B. Evra transdermal contraceptive system. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2005;(1):14–19. (In Russ.)
 32. Доброхотова Ю.Э., Затицкая Н.Г. Контрацептивное влияние трансдермальной системы «Евра» на организм женщин репродуктивного возраста. *Consilium Medicum*. 2006;8(6):42–45. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92185>.
 33. Dobrokhotova Yu.E., Zatikyan N.G. The contraceptive effect of the EVRA transdermal system on the body of women of reproductive age. *Consilium Medicum*. 2006;8(6):42–45. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92185>.
 34. Тихомиров А.Л. Комбинированная по составу и востребованности гормональная контрацепция. *РМЖ. Мать и дитя*. 2014;22(1):38–40. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Kombinirovannaya_po_sostavu_i_vostrebovanosti_gormonalnaya_kontracepciya.
 35. Tikhomirov A.L. Combined in composition and demand for hormonal contraception. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2014;22(1):38–40. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Kombinirovannaya_po_sostavu_i_vostrebovanosti_gormonalnaya_kontracepciya.
 36. Коржова А.Н., Мельник Е.Г., Ищенко О.Ю. Осведомленность женщин в выборе гормональной контрацепции. *Международный студенческий научный вестник*. 2022;(3). Режим доступа: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=20978>.
 37. Korzhova A.N., Melnik E.G., Ishchenko O.Yu. Awareness of women in the choice of hormonal contraception. *International Student Scientific Bulletin*. 2022;(3). (In Russ.) Available at: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=20978>.
 38. Thorne E.G., Roach J., Hall J., Greasy G. Lack of phototoxicity and photoallergy with a contraceptive Patch. *FASEB J*. 2000;14(8):A1341. Available at: https://www.researchgate.net/publication/297449781_Lack_of_phototoxicity_and_photoallergy_with_a_contraceptive_patch.
 39. Smallwood G.H., Meador M.L., Lenihan J.P., Shangold G.A., Fisher A.C., Creasy G.W. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstet Gynecol*. 2001;98(5 Pt 1):799–805. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(01\)01534-4](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01534-4).
 40. Audet M.C., Moreau M., Koltun W.D., Waldbaum A.S., Shangold G., Fisher A.C., Creasy G.W. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(18):2347–2354. <https://doi.org/10.1001/jama.285.18.2347>.
 41. Zieman M., Guillebaud J., Weisberg E., Shangold G.A., Fisher A.C., Creasy G.W. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril*. 2002;77(Suppl. 2):S13–18. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)03275-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)03275-7).
 42. Crosignani P.G., Nappi C., Ronsini S., Bruni V., Marelli S., Sonnino D. Satisfaction and compliance in hormonal contraception: the result of a multicentre clinical study on women's experience with the ethinyl-estradiol/norelgestromin contraceptive patch in Italy. *BMC Womens Health*. 2009;9:18. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-9-18>.
 43. Jakimiuk A.J., Crosignani P.G., Chernev T., Prilepskaya V., Bergmans P., Von Poncet M. et al. High levels of women's satisfaction and compliance with transdermal contraception: results from a European multinational, 6-month study. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(10):849–856. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.538095>.
 44. Archer D.F., Bigrigg A., Smallwood G.H., Shangold G.A., Creasy G.W., Fisher A.C. Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) among North American women. *Fertil Steril*. 2002;77(Suppl. 2):S27–31. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)03263-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)03263-0).
 45. Zaur H.A., Hedon B., Mansour D., Shangold G.A., Fisher A.C., Creasy G.W. Integrated summary of Ortho Evra/Evra contraceptive patch adhesion in varied climates and conditions. *Fertil Steril*. 2002;77(Suppl. 2):S32–35. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)03262-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)03262-9).
 46. Abrams L.S., Skee D.M., Natarajan J., Wong F.A., Anderson G.D. Pharmacokinetics of a contraceptive patch (Evra/Ortho Evra) containing norelgestromin and ethinylloestradiol at four application sites. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53(2):141–146. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01532.x>.
 47. Pierson R.A., Archer D.F., Moreau M., Shangold G.A., Fisher A.C., Creasy G.W. Ortho Evra/Evra versus oral contraceptives: follicular development and ovulation in normal cycles and after an intentional dosing error. *Fertil Steril*. 2003;80(1):34–42. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00556-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00556-9).
 48. Abrams L.S., Skee D., Natarajan J., Wong F.A. Pharmacokinetic overview of Ortho Evra/Evra. *Fertil Steril*. 2002;77(Suppl. 2):S3–12. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)03261-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)03261-7).
 49. Гуркин Ю.А., Зернюк А.Д. Дифференцированный подход при подборе гормональных контрацептивов для юных женщин. *Акушерство*,

- гинекология и репродукция. 2009;(4):11–16. Режим доступа: <https://www.gynecology.su/jour/article/view/237>.
- Gurkin Yu.A., Zernyuk A.D. A differentiated approach in the selection of hormonal contraceptives for young women. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2009;(4):11–16. (In Russ.) Available at: <https://www.gynecology.su/jour/article/view/237>.
36. Личидова А.С., Мельникова О.А. Контент-анализ лекарственной формы «трансдермальный пластырь» на фармацевтическом рынке Российской Федерации. *Вестник науки и творчества*. 2019;(5):50–52. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38196781>.
- Lichidova A.S., Melnikova O.A. Content analysis of the dosage form "transdermal patch" in the pharmaceutical market of the Russian Federation. *Bulletin of Science and Creativity*. 2019;(5):50–52. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38196781>.
37. Logsdon S., Richards J., Omar H.A. Long-term evaluation of the use of the transdermal contraceptive patch in adolescents. *ScientificWorldJournal*. 2004;4:512–516. <https://doi.org/10.1100/tsw.2004.107>.
38. Прилепская В.Н., Назарова Н.М. Трансдермальная контрацептивная система ЕВРА: новый подход к контрацепции. *Фарматека*. 2004;(15):1. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5664>.
- Prilepskaya V.N., Nazarova N.M. EVRA transdermal contraceptive system: a new approach to contraception. *Farmateka*. 2004;(15):1. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5664>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Енькова Е.В., Хоперская О.В.
 Написание текста – Хоперская О.В., Енькова В.В., Карпова Д.В.
 Обзор литературы – Енькова В.В., Шамарин С.В., Карпова Д.В.
 Перевод на английский язык – Хоперская О.В., Енькова В.В.
 Анализ материала – Енькова Е.В., Хоперская О.В., Енькова В.В., Шамарин С.В.
 Редакция публикации – Енькова Е.В., Хоперская О.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Enkova, Olga V. Khoperskaya
 Text development – Olga V. Khoperskaya, Valeria V. Enkova, Daria V. Karpova
 Literature review – Valeria V. Enkova, Stanislav V. Shamarin, Daria V. Karpova
 Translation into English – Olga V. Khoperskaya, Valeria V. Enkova
 Material analysis – Elena V. Enkova, Olga V. Khoperskaya, Valeria V. Enkova, Stanislav V. Shamarin
 Editing – Elena V. Enkova, Olga V. Khoperskaya

Информация об авторах:

Енькова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; enkova@bk.ru

Хоперская Ольга Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; smv250587@mail.ru

Енькова Валерия Вадимовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; enkova_lera@mail.ru

Шамарин Станислав Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; shamarin-med@yandex.ru

Карпова Дарья Владимировна, студентка педиатрического факультета, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; dariakarpova2000@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Enkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; enkova@bk.ru

Olga V. Khoperskaya, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; smv250587@mail.ru

Valeria V. Enkova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; enkova_lera@mail.ru

Stanislav V. Shamarin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; shamarin-med@yandex.ru

Daria V. Karpova, Student of the Faculty of Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; dariakarpova2000@mail.ru

Эффективная прегравидарная подготовка у женщин с железодефицитом

О.И. Михайлова, <https://orcid.org/0000-0001-7569-8704>, omikhaylova@gmail.com

В.Л. Тютюнник[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5830-5099>, tioutiunnik@mail.ru

Н.Е. Кан, <https://orcid.org/0000-0001-5087-5946>, kan-med@mail.ru

Д.Д. Мирзабекова, <https://orcid.org/0000-0002-2391-3334>, Jamilya1705@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Латентный дефицит железа, имеющий высокую распространенность среди женщин детородного возраста, наиболее часто, при отсутствии терапии, у беременных прогрессирует в манифестный дефицит железа, проявляющийся клинической симптоматикой анемии и сопряженный с осложненным течением беременности, родов, послеродового периода, неблагоприятными исходами новорожденных. Вышеизложенное обосновывает необходимость своевременной коррекции дефицита железа на прегравидарном этапе.

Цель. Оценить эффективность терапии латентного дефицита железа на этапе прегравидарной подготовки.

Материалы и методы. Исследование включало 32 женщины на этапе планирования беременности с латентным дефицитом железа, принимающих препарат Ферретаб комп. по 1 капсуле в сутки в течение 1 месяца. Уровень показателей крови оценивался за 3 месяца до предполагаемого зачатия, в I, II и III триместрах беременности, на 3-и сутки после родоразрешения. У новорожденных показатели клинического анализа крови изучались на 2-е сутки после рождения. Оценивались такие показатели, как уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, сывороточного ферритина, сывороточного железа, трансферрина.

Результаты. Оценка лабораторных данных в ходе проводимого исследования подтвердила эффективность применения комплексного препарата Ферретаб комп. Пациентки уже через 2 недели при первой явке к врачу во время беременности имели положительную динамику и значительное увеличение уровня гематологических показателей.

Выводы. Пероральный прием комплексного препарата Ферретаб комп. проявил высокую эффективность в лечении латентного дефицита железа на этапе прегравидарной подготовки, достоверно повышая уровни гематологических показателей. Хорошая переносимость и незначительное число побочных явлений способствуют высокой приверженности пациенток к терапии, позволяющей добиться значимых клинических результатов.

Ключевые слова: латентный дефицит железа, железодефицитная анемия, прегравидарный период, фумарат железа, фолиевая кислота

Для цитирования: Михайлова О.И., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д. Эффективная прегравидарная подготовка у женщин с железодефицитом. *Медицинский совет.* 2023;17(5):35–40. <https://doi.org/10.21518/ms2023-096>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effective preconception preparation for women with iron deficiency

Olga I. Mikhailova, <https://orcid.org/0000-0001-7569-8704>, omikhaylova@gmail.com

Victor L. Tyutyunnik[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5830-5099>, tioutiunnik@mail.ru

Natalia E. Kan, <https://orcid.org/0000-0001-5087-5946>, kan-med@mail.ru

Dzhamilia D. Mirzabekova, <https://orcid.org/0000-0002-2391-3334>, Jamilya1705@yandex.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Latent iron deficiency, which has a high prevalence among women of childbearing age, most often, in the absence of therapy, progresses in pregnant women into manifest iron deficiency, manifested by clinical symptoms of anemia and associated with a complicated course of pregnancy, childbirth, the postpartum period, unfavorable outcomes of newborns. The above justifies the need for correction of iron deficiency at the preconception period.

Aim. To evaluate the effectiveness of therapy latent iron deficiency at the stage of preconception period.

Materials and methods. The study included 32 women at the stage of pregnancy planning with latent iron deficiency. All women taking the drug Ferretab 1 pill per day for 1 month. The level of blood parameters was assessed at 3 months before the intended conception, in the I, II and III trimesters of pregnancy, in the 3rd day after delivery. In newborns, the indicators of a clinical blood test were evaluated on the 2nd day after birth. We evaluated such indicators as the level of hemoglobin, erythrocytes, hematocrit, the average content of hemoglobin in erythrocytes, serum ferritin, serum iron, transferrin.

Results. Evaluation of laboratory data in the course of the study confirmed the effectiveness of the use the complex drug Ferretab. Patients already at the first visit to the doctor during pregnancy had a positive trend and a significant increase in the level of hematological parameters.

Conclusions. Oral administration of the complex drug Ferretab showed high efficiency in the treatment of latent iron deficiency at the stage of preconception period, significantly increasing the levels of hematological parameters, good tolerance and a small number of side effects, contribute to the high adherence of patients to therapy, which allows achieving significant clinical results.

Keywords: latent iron deficiency, iron deficiency anemia, preconception period, ferrous fumarate, folic acid

For citation: Mikhailova O.I., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mirzabekova D.D. Effective preconception preparation for women with iron deficiency. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(5):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-096>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из незаменимых микроэлементов в организме человека является железо, необходимое для полноценной жизнедеятельности организма. Биологическая роль железа велика и определяется его участием в окислительно-восстановительных процессах, кроветворении, тканевом дыхании, активации и ингибировании множества ферментов, реакциях окисления и антиокислительной системы, с участием железа протекают значимые метаболические процессы в организме: пролиферация и дифференцировка тканей, синтез гормонов и ДНК [1–3]. Дефицит железа приводит к нарушению всех перечисленных процессов и затрагивает генетический, молекулярный, клеточный, тканевой, органнй и системный уровни.

Существуют 3 стадии железодефицита:

- предлатентный дефицит железа (ПДЖ) – характеризуется снижением запасов железа без уменьшения расходования его на эритропоэз. Характерной особенностью этой стадии является увеличенная абсорбция железа в желудочно-кишечном тракте несмотря на то, что лабораторные показатели периферической крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, эритроцитарные индексы) и феррокинетические параметры обычно остаются в пределах нормы;

- латентный дефицит железа (ЛДЖ) – характеризуется снижением концентрации ферритина и сывороточного железа, увеличением трансферрина. Происходит полное истощение запасов железа в депо на фоне нормальных показателей гемоглобина;

- манифестный дефицит железа (МДЖ), или железодефицитная анемия, – возникает при снижении гемоглобинового фонда железа и проявляется симптомами анемии и гипосидероза [1, 2, 4].

У женщин причиной дефицита железа служит чрезмерная потеря железа при меноррагиях, метроррагиях, родах и в период лактации. Сначала уменьшаются запасы гемосидерина и ферритина, а затем снижается концентрация железа в плазме, что сопровождается низким насыщением трансферрина железом и повышением железосвязывающей способности сыворотки крови. Позднее снижается уровень гемоглобина в единице объема крови, возникают гипохромия и микроцитоз

эритроцитов [5]. Уменьшение количества гемоглобина и миоглобина вследствие дефицита железа приводит к вторичной тканевой гипоксии, которая проявляется быстрой утомляемостью, мышечной слабостью. Кроме того, дефицит железа нарушает образование коллагена, что обуславливает поражение кожи, ногтей и слизистых оболочек, характерны трещины в углах рта, атрофия нитевидных сосочков языка. Развиваются стоматит, ларингофаринготрахеит, сопровождающийся гиперемией задней стенки глотки, дисфагией с ощущением застревания пищи (синдром Пламмера – Уинсона). Во многих случаях наблюдается атрофический гастрит с ахилией, что значительно усиливает дефицит железа. Недостаток этого микроэлемента нарушает функционирование центральной и периферической нервной системы, что проявляется изменением вкусовых ощущений и парестезиями [6, 7].

Особенно высока потребность в железе в период беременности. Известно, что с прогрессированием гестационного срока частота дефицита железа в организме матери возрастает в 3–3,5 раза [8]. К факторам, предрасполагающим к возникновению данного состояния, относятся: истощенные запасы микроэлемента у 40–60% женщин во время беременности, интенсификация эритропоэза, увеличение эритроцитарной массы, потребление плодом железа из материнского депо, вследствие которого у матери формируется его отрицательный баланс [9, 10].

ЛДЖ при отсутствии своевременной терапии последовательно прогрессирует в анемию, что особенно выражено во II и III триместрах беременности. По данным литературы, МДЖ развивается у 50% беременных [1, 2]. Значимое влияние развитие анемии оказывает на течение беременности, послеродового периода, состояние плода и новорожденного, способствуя увеличению частоты угрозы прерывания беременности преждевременных родов, инфекционных осложнений и гипогалактии у родильниц, частоты и объема патологической кровопотери в родах и послеродовом периоде [10, 11]. Также недостаточное депо железа в антенатальном периоде является одной из причин развития анемии у новорожденных. Доказано, что ЖДА в возрасте от 6 до 24 месяцев увеличивает риск ухудшения когнитивных, моторных, социально-эмоциональных функций, а также нейрофизиологического развития [10–12].

Несмотря на то что ЛДЖ не проявляется выраженными клиническими симптомами, он имеет биохимические признаки, позволяющие его диагностировать, и тем самым своевременно корректировать, предупреждая развитие железодефицитной анемии [13]. Однако при тщательном сборе анамнеза у женщин данной группы можно выявить жалобы на сухость кожи, ломкость и выпадение волос, повышенную утомляемость, головные боли. Перечисленные явления относятся к сидеропеническому синдрому, связанному с дефицитом железа, признаки которого могут проявляться при ПДЖ и ЛДЖ, в отличие от анемического синдрома, характерного для МДЖ [14, 15].

Для того чтобы предупредить развитие анемии во время беременности, целесообразно корректировать дефицит железа на прегравидарном этапе. С целью лечения ЛДЖ препаратом первой линии является пероральная форма, при этом рекомендуемая терапевтическая доза составляет 50 мг элементарного железа в сутки, т. к. более высокие дозы не увеличивают эффективность, однако могут увеличивать частоту побочных реакций [1, 16]. Следует отметить, что эффект от лечения препаратами железа наступает постепенно, в связи с чем терапия должна быть длительной.

Известно, что усвояемость железа улучшает фолиевая кислота [17]. В ряде исследований было установлено, что противоанемическое действие фармакологической комбинации железа и фолатов превосходит таковое при действии только монопрепаратами железа [18, 19]. Фолиевая кислота влияет на биосинтез ДНК в клетках костного мозга; стимулирует эритро-, лейко- и тромбопоэз, поэтому многие лекарственные формы железа содержат ее в средних дозировках. Также неопределимое значение фолиевой кислоты проявляется на прегравидарном этапе. Согласно многочисленным исследованиям, прием фолиевой кислоты в течение 3 месяцев до планируемого зачатия значительно снижает частоту врожденных дефектов нервной трубки у плода, в частности анэнцефалии, энцефалоцеле и *spina bifida* [17, 20, 21]. Принятая минимальная дозировка фолиевой кислоты на прегравидарном периоде составляет 400 мкг 1 р/сут в течение 3 месяцев до планируемой беременности и на протяжении всего I триместра [22]. Стоит отметить, что выбор препарата для восполнения дефицита железа должен основываться на высокой биодоступности при минимальных побочных эффектах [23, 24]. Сочетание фолиевой кислоты с железом, которое не просто улучшает усвоение железа, но и в целом повышает возможности восстановления нормального эритропоэза, является наиболее удачным в терапии железодефицитных состояний.

Таким образом, ЛДЖ на догестационном этапе сопряжен с высоким риском развития МДЖ во время беременности, что обосновывает необходимость терапии данного состояния в период прегравидарной подготовки. Своевременное выявление и коррекция ЛДЖ препаратами железа является надежной профилактикой развития МДЖ.

Цель – оценить эффективность терапии ЛДЖ на этапе прегравидарной подготовки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включало 35 женщин на этапе планирования беременности с установленным диагнозом ЛДЖ. Диагноз устанавливался в соответствии со следующими критериями: снижение уровня сывороточного ферритина (СФ), в норме 11–306,8 нг/мл, уровня сывороточного железа (СЖ), в норме 10,7–32,2 мкмоль/л, повышение уровня трансферрина (ТФ), в норме составляющий 44,9–78,2 мкмоль/л, уровень гемоглобина (HGB) ≥ 120 г/л, эритроцитов (RBC) $\geq 3,7$, гематокрита (Ht) ≥ 35 –37%, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (МСН) ≥ 27 пг [25].

С течением беременности и исходами родоразрешения из исследования были исключены пациентки с многоплодной беременностью и преждевременными родами с целью формирования однородной группы исследования для оценки показателей «красной» крови у новорожденного. Пациентки были сопоставимы по возрасту, паритету, наличию сопутствующих хронических заболеваний. Также из исследования исключались пациентки с анемией на этапе подготовки к беременности, хроническими заболеваниями почек, желудочно-кишечного тракта, острыми воспалительными и онкологическими заболеваниями.

В соответствии с критериями исключения в исследование вошло 32 женщины. Уровень показателей крови оценивался на этапе планирования беременности за 3 месяца до предполагаемого зачатия, в I триместре, далее во II и III триместрах беременности, в послеродовом периоде на 3-и сутки после родоразрешения. У новорожденных показатели клинического анализа крови оценивались на 2-е сутки после рождения. Также оценивались исходы беременности и родов.

Все пациентки получали лечение в течение 1 месяца препаратом Ферретаб комп. по 1 капсуле 1 раз в сутки.

Препарат Ферретаб комп. представляет собой комплексное средство для профилактики и лечения железодефицитных состояний. Действие определяется свойствами входящих в его состав действующих веществ: в 1 капсуле препарата содержится 50 мг элементарного железа в виде железа fumarата и 500 мкг фолиевой кислоты. Основным компонентом является fumarат железа, необходимый для синтеза гемоглобина. Соли двухвалентного железа имеют высокую эффективность в достижении лабораторного и клинического результатов за счет высокой биодоступности: быстрое восполнение дефицита железа в организме и регрессия клинических (слабость, утомляемость, головокружение, тахикардия, болезненность и сухость кожи) симптомов анемии. Также в состав данного препарата входит фолиевая кислота, необходимая для нормального созревания мегалобластов и образования нормобластов, также фолиевая кислота стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов, в обмене холина. В сыворотке железо связывается с трансферрином, вовлекается в образование гемоглобина, миоглобина, цитохромоксидазы, каталазы

и пероксидазы или запасается в тканях организма в виде ферритина.

Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ SPSS Statistics 17.0 и Microsoft Excel. Оценка статистической значимости непрерывных значений проводилась при помощи непараметрической статистики, данные представлены в виде среднего значения; сравнение качественных параметров проводилось с помощью точного критерия Фишера, данные представлены в виде процентов (%). Статистически значимыми различия между выборками считались при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациентки были сопоставимы по клинико-анамнестическим характеристикам. Средний возраст женщин, ИМТ, паритет в исследуемой группе были однородными. Средний возраст составил 30 лет, значение ИМТ равнялось 26, при этом ИМТ > 30 наблюдалось в 15,6% ($n = 5$). Первые роды предстояли для 43,8% женщин ($n = 14$), повторные роды были у 56,2% ($n = 18$) (табл. 1).

Анализ сопутствующей соматической патологии показал, что наиболее часто встречалась миопия слабой степени – у 37,5% ($n = 12$). Среди гинекологических заболеваний частой патологией являлась эктопия шейки матки – в 28,1% ($n = 9$), миома матки наблюдалась у 21,9% ($n = 7$) женщин.

Все пациентки были комплаентны к проводимой терапии, аллергические реакции на компоненты

● **Таблица 1.** Клинико-анамнестическая характеристика пациенток

● **Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics in patients

Параметры	Группа исследования ($n = 32$)
Средний возраст	30
ИМТ, кг/м ²	26
ИМТ ≥ 30	15,6% ($n = 5$)
Первородящие	43,8% ($n = 14$)
Повторнородящие	56,2% ($n = 18$)

● **Таблица 2.** Гематологические показатели пациенток

● **Table 2.** Haematological values in patients

Показатель	До лечения	I триместр	II триместр	III триместр	3-и сутки после родов
HGB, г/л	128	129	126	122	119
RBC, $10^{12}/л$	4,1	4,2	3,9	3,8	3,7
Ht, %	42	43	42	40	38
MCH, пг	29,3	30,4	30,1	29,3	27,8
СФ, мкг/л	8,5*	30,8*	29,5	28,4	25,7
СЖ, мкмоль/л	9,4*	20,5*	20,3	19,9	18,4
Tf, мкмоль/л	84,2*	50,4*	52,1	57,5	52,1

Примечание. *Статистически значимое различие ($p < 0,05$).

препарата не отмечались. Однако у части пациенток отмечались побочные явления: 9,4% ($n = 3$) женщин предъявляли жалобы на тошноту, обстипацию или диарею, купировавшиеся уже к концу 1-й недели лечения; изменение цвета кала было характерно для 12,5% ($n = 4$), ни одна из пациенток не жаловалась на спазмы и боль в животе. Также у ряда пациенток с ЛДЖ отмечались такие симптомы, как слабость, утомляемость, головные боли, проявление которых купировалось уже через 2 недели на фоне лечения.

Течение беременности осложнялось токсикозом легкой степени в 31,3% ($n = 10$) случаев, угрозой прерывания беременности в 28,1% ($n = 9$). Родоразрешение у всех женщин произошло в доношенном сроке, через естественные родовые пути у 78,1% ($n = 25$), путем операции кесарева сечения родоразрешены 21,9% ($n = 7$) беременных. Кровопотеря во всех случаях родоразрешения была до 1000 мл при кесаревом сечении и до 500 мл при родах через естественные родовые пути. В случае естественных родов средний объем кровопотери составил 315 мл, при оперативном родоразрешении – 680 мл.

Всем родильницам в послеродовом периоде было оказано полное необходимое лечение, проводили по показаниям антианемическую, противовоспалительную, утеротоническую, инфузионную, антибактериальную терапию, а также выполняли профилактику венозных тромбозмболических осложнений (ранняя активация, эластическая компрессия нижних конечностей – всем, назначение низкомолекулярного гепарина – пациенткам умеренного и высокого риска по возникновению венозных тромбозмболических осложнений).

Оценка лабораторных данных в ходе проводимого исследования подтвердила эффективность применения комплексного препарата Ферретаб комп.

Динамика изменения гематологических показателей по триместрам беременности (от визита к визиту) представлена в табл. 2. Исходя из полученных данных, следует, что все пациентки, принимавшие в течение 1 месяца комплексный препарат железа Ферретаб комп., уже при первой явке к врачу в I триместре имели положительную динамику и достоверное увеличение уровня СФ, СЖ, снижение уровня ТФ, при этом показатели HGB, RBC, Ht, MCH

не имели тенденции к существенному снижению на протяжении беременности и в послеродовом периоде и оставались в пределах нормативных значений, за исключением 3 случаев в послеродовом периоде, когда у пациенток отмечалась анемия легкой степени (HGB < 110 г/л). При сравнении среднего уровня HGB, RBC, Ht, MCH на этапе прегравидарной подготовки и в I триместре беременности показатели не имели достоверного различия ($p > 0,05$), что обосновывается достаточным запасом гемоглобинового фонда. Во II, III триместрах и на 3-и сутки после родоразрешения уровни СФ, СЖ достигли нормальных значений, ни у одной из женщин не диагностировался ЛДЖ.

У пациенток на фоне приема комплексного препарата железа признаки сидеропенического синдрома купировались уже к концу 2-й недели от начала приема препарата.

Всего родилось 32 доношенных ребенка. При изучении клинического анализа крови новорожденных были получены результаты, представленные в табл. 3. Средние значения гематологических показателей новорожденных были в пределах нормативных значений, только у 6,3% ($n = 2$) детей отмечалась анемия легкой степени.

Таким образом, комплексный препарат фумарата железа и фолиевой кислоты – Ферретаб комп. достоверно повышал уровни гематологических показателей, на фоне лечения данным препаратом при наступлении беременности не происходило развития железодефицитной анемии, а незначительное число побочных эффектов поддерживало высокий уровень приверженности пациенток к лечению.

● **Таблица 3.** Гематологические показатели новорожденных
● **Table 3.** Haematological values in newborns

Показатели	Значения
HGB, г/л	184
RBC, $10^{12}/л$	5,3
Ht, %	54,7
MCH, пг	35,2

ВЫВОДЫ

ЛДЖ на догестационном этапе сопряжен с высоким риском развития анемии во время беременности, что обосновывает необходимость терапии данного состояния в период прегравидарной подготовки. Своевременное выявление и коррекция ЛДЖ препаратами железа является наиболее эффективным способом профилактики развития МДЖ. Пероральный прием комплексного препарата Ферретаб комп. продемонстрировал высокую эффективность в лечении ЛДЖ на этапе прегравидарной подготовки, достоверно повышая уровни гематологических показателей. Хорошая переносимость и незначительное число побочных явлений способствуют высокой приверженности пациенток к терапии, позволяющей добиться значимых клинических результатов, что в полной мере продемонстрировал данный анализ.

Поступила / Received 10.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2023
Принята в печать / Accepted 01.03.2023



Список литературы / References

- Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Павлович С.В., Михайлова О.И., Дубровина Н.В., Федорова Т.А. и др. *Железодефицитные состояния у беременных, родильниц и гинекологических больных*. М.: Радуга; 2019. 100 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37264538>.
- Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Pavlovich S.V., Mikhaylova O.I., Dubrovina N.V., Fedorova T.A. et al. *Iron deficiency conditions in pregnant women, puerperas and gynaecological patients*. Moscow: Raduga. 2019. 100 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37264538>.
- Баранов И.И., Дегтярева Е.И., Апрысян С.В. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*. 3-е изд. М.; 2016. Baranov I.I., Degtyareva E.I., Aprysyan S.V. *Guide to outpatient care in obstetrics and gynaecology*. 3rd ed. Moscow; 2016. (In Russ.)
- Benson C.S., Shah A., Stanworth S.J., Frise C.J., Spiby H., Lax S.J. et al. The effect of iron deficiency and anaemia on women's health. *Anaesthesia*. 2021;76(4):84–95. <https://doi.org/10.1111/anae.15405>.
- Kumar A., Sharma E., Marley A., Samaan M.A., Brookes M.J. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022;9(1):e000759. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759>.
- Elmore C., Ellis J. Screening, Treatment, and Monitoring of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy and Postpartum. *J Midwifery Womens Health*. 2022;67(3):321–331. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13370>.
- Means R.T. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. *Nutrients*. 2020;12(2):447. <https://doi.org/10.3390/nu12020447>.
- Malinowski A.K., Murji A. Iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnancy. *CMAJ*. 2021;193(29):E1137–E1138. <https://doi.org/10.1503/cmaj.210007>.
- Georgieff M.K. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):516–524. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.006>.
- Mat Daud A.A., Toh C.Q., Saidun S. Mathematical modeling and analysis of anemia during pregnancy and postpartum. *Theory Biosci*. 2021;140(1):87–95. <https://doi.org/10.1007/s12064-020-00334-2>.
- Drukker L., Hants Y., Farkash R., Ruchlemer R., Samueloff A., Grisaru-Granovsky S. Iron Deficiency Anemia at Admission for Labor and Delivery Is Associated with an Increased Risk for Cesarean Section and Adverse Maternal and Neonatal Outcomes. *Transfusion*. 2015;55(12):2799–2806. <https://doi.org/10.1111/trf.13252>.
- Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С. Железодефицитная анемия как фактор риска плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология*. 2016;(12):125–130. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.12.125-30>.
- Radzinskiy V.E., Ordiansy I.M., Pobedinskaya O.S. Iron deficiency anaemia as a risk factor for placental insufficiency and perinatal complications. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(12):125–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.12.125-30>.
- Атаджанян А.С., Зайнулина М.С., Молчанов О.Л. Особенности течения родов и послеродового периода у женщин с железодефицитной анемией. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова*. 2019;26(2):56–61. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2019-26-2-56-61>.
- Atajanyan A.S., Zaynulina M.S., Molchanov O.L. Features of labor and postpartum period in women with iron deficiency anemia. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2019;26(2):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2019-26-2-56-61>.
- Benson A.E., Shatzel J.J., Ryan K.S., Hedges M.A., Martens K., Aslan J.E., Lo J.O. The incidence, complications, and treatment of iron deficiency in pregnancy. *Eur J Haematol*. 2022;109(6):633–642. <https://doi.org/10.1111/ejh.13870>.
- Шевелева Г.А., Федорова Т.А., Дубровина Н.В., Сокур Т.Н., Бакурдидзе Э.М. Нарушение вегетативной регуляции у беременных с железодефицитной анемией и способы ее коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2017;(6):35–40. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.6.35-40>.
- Sheveleva G.A., Fedorova T.A., Dubrovina N.V., Sokur T.N., Bakuridze E.M. Autonomic imbalance in pregnant women with iron deficiency anaemia

- and methods of its correction. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2017;(6):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2017.6.35-40>.
15. Omotayo M.O., Abioye A.I., Kuyebi M., Eke A.C. Prenatal anemia and postpartum hemorrhage risk: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(8):2565–2576. <https://doi.org/10.1111/jog.14834>.
 16. Maeda Y., Ogawa K., Morisaki N., Tachibana Y., Horikawa R., Sago H. Association between perinatal anemia and postpartum depression: A prospective cohort study of Japanese women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;148(1):48–52. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12982>.
 17. Радзинский В.Е., Аганезова Н.В., Артымук Н.В., Балан В.Е., Башмакова Н.В., Вержникова Е.В. и др. *Прегравидарная подготовка: клинический протокол*. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2016. 80 с. Режим доступа: <https://praesens.ru/broshyury/preg>. Radzinskiy V.E., Aganezova N.V., Artyumuk N.V., Balan V.E., Bashmakova N.V., Verizhnikova E.V. *Preconception preparation: clinical protocol*. Moscow: StatusPraesens Editorial Office; 2016. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://praesens.ru/broshyury/preg>.
 18. Palika R., Dasi T., Ghosh S., Peter R., Parasannanavar D.J., Pradhan A.S. et al. Efficacy of iron-folic acid treatment for reducing anemia prevalence and improving iron status in women of reproductive age: A one-year longitudinal study. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;49:390397. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.03.016>.
 19. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD004905. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004905.pub5>.
 20. Ruiz de Viñaspre-Hernández R., Gea-Caballero V., Juárez-Vela R., Iruzubieta-Barragán F.J. The definition, screening, and treatment of postpartum anemia: A systematic review of guidelines. *Birth*. 2021;48(1):14–25. <https://doi.org/10.1111/birt.12519>.
 21. Georgieff M.K., Krebs N.F., Cusick S.E. The Benefits and Risks of Iron Supplementation in Pregnancy and Childhood. *Annu Rev Nutr*. 2019;(39):121–146. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124213>.
 22. Butwick A.J., McDonnell N. Antepartum and postpartum anemia: a narrative review. *Int J Obstet Anesth*. 2021;(47):102985. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2021.102985>.
 23. Breymann C., Honegger C., Hösli I., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(6):1229–1234. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4526-2>.
 24. Kaplan O., Wainstock T., Sheiner E., Staretz-Chacham O., Walfisch A. Maternal anemia and offspring failure to thrive – results from a large population-based cohort. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(23):3889–3895. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1702018>.
 25. Лукина Е.А., Цветаева Н.В., Двирнык В.Н., Румянцев А.Г., Масчан А.А., Чернов В.М. *Железодефицитная анемия: клинические рекомендации*. 2021–2022–2023. Режим доступа: <https://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/81b/hmct9ew0cod31zwygy2y2skydhvgn4gk.pdf>. Lukina E.A., Tsvetaeva N.V., Dvirnyk V.N., Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Chernov V.M. *Iron deficiency anaemia: clinical guidelines*. 2021–2022–2023. (In Russ.) Available at: <https://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/81b/hmct9ew0cod31zwygy2y2skydhvgn4gk.pdf>.

Информация об авторах:

Михайлова Ольга Игоревна, к.м.н., научный сотрудник института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; omikhaylova@gmail.com

Тютюнник Виктор Леонидович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник центра научных и клинических исследований, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; tioutiounnik@mail.ru

Кан Наталья Енкыновна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; kan-med@mail.ru

Мирзабекова Джамиля Джарулаевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Jamilya1705@yandex.ru

Information about the authors:

Olga I. Mikhailova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; omikhaylova@gmail.com

Victor L. Tyutyunnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Centre for Scientific and Clinical Research, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; tioutiounnik@mail.ru

Natalia E. Kan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; kan-med@mail.ru

Dzhamilia D. Mirzabekova, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Jamilya1705@yandex.ru

Диспансерная группа женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез: школа профилактики, наблюдение, обследование, лечение

Е.А. Сухарева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4867-1068>, suharev66@yandex.ru

А.Н. Сомов², somovan@samaraonko.ru

¹ Поликлиника.ру; 127051, Россия, Москва, пер. Большой Сухаревский, д. 19, стр. 2

² Самарский областной клинический онкологический диспансер; 443031, Россия, Самара, ул. Солнечная, д. 50

Резюме

Введение. Проблемы диспансерного наблюдения женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез (ДЗМЖ) остаются актуальными по сей день. Обращает на себя внимание несвоевременное посещение врача, нерегулярное обследование и отказ от назначенного лечения. Школы женского здоровья с внедрением современных информационно-коммуникационных технологий способствуют повышению мотивации к регулярному осмотру, своевременному обследованию и приверженности к лечению.

Цель. Изучить влияние обучения диспансерной группы женщин с ДЗМЖ в школе профилактики на приверженность к регулярному наблюдению, обследованию и лечению.

Материалы и методы. Проведено наблюдение 486 женщин с ДЗМЖ, посетивших школу профилактики «Женское здоровье». Консультация врача включала осмотр гинеколога и консультацию онколога, обследование – УЗИ молочных желез для женщин всех возрастных групп и маммографию для женщин 40 лет и старше, при выявлении диффузных доброкачественных изменений в тканях молочной железы женщинам назначали препарат Мастодинон (Бионорика СЕ) в течение 3 мес.

Результаты. После обучения выросла активность посещения врача с 69,3 до 94,2%, активность обследования – с 66,8 до 88,6%, увеличилась приверженность к регулярному лечению с 43,6 до 82,9%. Улучшение состояния после лечения растительным препаратом отметили 82,9% женщин, без перемен – 7,6%, ухудшение состояния – 4,3%, из них нарушение менструального цикла – 2,6%, прекратили прием препарата 5,2% (из-за плохой переносимости – 3,6%, кожных реакций – 1,0%, по семейным обстоятельствам – 0,6%).

Заключение. Повышение осведомленности женщин о раке молочной железы и комплекс проведенных мероприятий увеличивают раннюю выявляемость заболеваний молочной железы и онконастороженность женщин.

Ключевые слова: диффузная мастопатия, фиброзный компонент, кистозный компонент, витекс, флавоноид кастицин, Мастодинон

Для цитирования: Сухарева Е.А., Сомов А.Н. Диспансерная группа женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез: школа профилактики, наблюдение, обследование, лечение. *Медицинский совет.* 2023;17(5):43–49. <https://doi.org/10.21518/ms2023-091>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dispensary group of women with benign diseases of the mammary glands: a school of prevention, observation, examination, treatment

Evgeniya A. Sukhareva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4867-1068>, suharev66@yandex.ru

Aleksey N. Somov², somovan@samaraonko.ru

¹ Polyclinika.ru; 19, Bldg. 2, Bolshoi Sukharevsky Lane, Moscow, 127051, Russia

² Samara Regional Clinical Oncology Center; 50, Solnechnaya St., Samara, 443031, Russia

Abstract

Introduction. The issues of dispensary check-ups for women with benign breast diseases (BBD) still remain an urgent challenge. What stands out are delayed visits to the doctor, irregular examinations and failure to follow prescribed therapy. Women's health schools equipped with state-of-the-art information and communication technologies contribute to improving motivation for regular check-ups, timely examinations and adherence to treatment.

Aim. To study the impact of training on adherence to regular visits, examination and treatment provided to a dispensary group of women with BBD at the Prevention School.

Materials and methods. A total of 486 women with BBD who attended the Women's Health Prevention School were observed. A professional medical advice included a gynaecological screening and consultation with an oncologist, breast ultrasound imag-

ing for women of all age groups and mammography for women aged 40 years and older; once diffuse benign changes to breast tissues were detected, the women were prescribed Mastodynon (Bionorica SE) for 3 months.

Results. After training, the rates of visits to a doctor increased from 69.3% to 94.2%, the examination rates increased from 66.8% to 88.6%, adherence to regular therapy increased from 43.6% to 82.9%. 82.9% of women reported health improvements after therapy with the herbal medicine, 7.6% – absence of changes, 4.3% – deterioration in the condition, of which 2.6% – menstrual disorders, 5.2% women discontinued therapy (due to poor tolerance – 3.6%, skin reactions – 1.0%, family reasons – 0.6%).

Conclusion. Raising women's awareness about breast cancer and a set of measures increase the early detection of breast diseases and women's cancer alertness.

Keywords: diffuse mastopathy, fibrous component, cystic component, Vitex, casticin flavonoid, Mastodynon

For citation: Sukhareva E.A., Somov A.N. Dispensary group of women with benign diseases of the mammary glands: a school of prevention, observation, examination, treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(5):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-091>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественные заболевания молочных желез (ДЗМЖ) – распространенная патология среди женского населения. Данной патологией страдает до 70% женщин репродуктивного возраста, а у женщин с гинекологическими заболеваниями ДЗМЖ встречаются в 78–95%. Учитывая общие патогенетические основы развития доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез, большое внимание уделяют ведению диспансерной группы. Узловые ДЗМЖ – важный фактор риска в развитии рака молочной железы (РМЖ), который на 30–40% увеличивает риск развития злокачественных новообразований [1, 2]. ДЗМЖ может сопровождать масталгия, которая способствует ухудшению самочувствия и качества жизни [3–7].

ДЗМЖ являются дисгормональными заболеваниями, обусловленными нарушениями в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, где отдельно выделяют гипоталамо-пролактиновую ось. Чаще всего ДЗМЖ развиваются на фоне гиперпролактинемии, относительной гиперэстрогении и недостатке прогестерона. Пролактин, участвуя в процессе маммогенеза, обеспечивает рост эпителиальных клеток, совместно с эстрогенами и прогестероном способствует дифференцировке тканей желез во время беременности. Обладая плейотропным действием с широким спектром физиологических эффектов, пролактин усиливает пролиферацию и васкуляризацию тканей, повышает уровень собственных и эстрогеновых рецепторов в молочной железе, участвует в регуляции водного и электролитного баланса [2, 5]. Доказано косвенное влияние гиперпролактинемии на процессы, способствующие канцерогенезу и метастазированию [6, 8–10]. Данные механизмы усиливаются антиапоптозным действием гормона [7, 11–13].

Для раннего выявления злокачественных новообразований молочных желез в России предложены различные скрининговые методы, которые включают в себя ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез для девушек и женщин до 40 лет, а также маммографию у женщин в возрасте от 40 до 75 лет. УЗИ выполняется ежегодно с возраста 18 лет, а маммография проводится

1 раз в 2 года. Основные преимущества маммографии – возможность получения полипозиционного изображения, высокая информативность, возможность визуализации непальпируемых образований в виде узла, скопления микрокальцинатов в виде локальной тяжести, возможность дифференцировки узловых и диффузных образований, применение широкого спектра неинвазивных и инвазивных методик исследования. Чувствительность метода составляет от 85 до 87%, специфичность – от 91 до 92%. УЗИ предпочтительно у молодых женщин до 35–40 лет, когда железистая ткань молочной железы развита в достаточном количестве. Информативность УЗИ составляет до 97,7% [3, 6, 14–16].

По результатам профилактических осмотров женщин формируются 3 группы здоровья¹:

- 1-я группа здоровья – женщины, у которых не установлены хронические гинекологические заболевания, отсутствуют факторы риска их развития;
- 2-я группа здоровья – женщины, у которых не установлены гинекологические заболевания, но имеются факторы риска их развития;
- 3-я группа здоровья – женщины, имеющие гинекологические заболевания или риск их развития, требующие установления диспансерного наблюдения или оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи.

Диспансеризация представляет собой комплекс мероприятий, включающий в себя профилактический медицинский осмотр и дополнительные методы обследований, проводимых в целях оценки состояния. Выделены следующие диспансерные группы женщин с гинекологическими заболеваниями:

- 1-я диспансерная группа – женщины с хроническими заболеваниями, доброкачественными опухолями и гиперпластическими процессами репродуктивной системы и молочной железы, доброкачественными заболеваниями шейки матки;

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»; Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения»; Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми».

- 2-я диспансерная группа – женщины с врожденными аномалиями развития и положения гениталий;
- 3-я диспансерная группа – женщины с нарушениями функции репродуктивной системы (невывашивание, бесплодие, синдром поликистозных яичников, олиго- и аменорея).

Врачебная тактика в отношении женщин с выявленными кистозными и узловыми изменениями молочных желез определяется принадлежностью к категории «Системы данных результатов визуализации молочных желез» (BI-RADS – Breast Imaging-Reporting and Data System):

- 0-я категория – направляется на консультацию врача-онколога для определения дальнейшей тактики ведения;
- 1-я, 2-я категория – пациентка наблюдается врачом – акушером-гинекологом;
- 3-я категория – пациентка направляется в онкологический диспансер для верификации диагноза;
- 4-я, 5-я, 6-я категория – пациентка наблюдается врачом-онкологом.

При исключении злокачественных новообразований женщины с ДЗМЖ находятся под диспансерным наблюдением врача – акушера-гинеколога, который оказывает медицинскую помощь по диагностике и лечению ДЗМЖ с учетом сопутствующей гинекологической патологии.

Частота развития рака на фоне ДЗМЖ зависит от вида патологии (диффузная или узловая), длительности заболевания, периода наблюдения и кратности полученного патогенетического лечения. При выявлении у женщин при диспансерном осмотре диффузных форм ДЗМЖ мы назначали для лечения растительный препарат Мастодинон (Бионорика, СЕ). Мастодинон указан в клинических рекомендациях Минздрава РФ «Доброкачественная дисплазия молочной железы» [6] и показан для лечения фиброзно-кистозной мастопатии и мастодинии, а также коррекции умеренной гиперпролактинемии и бесплодия, вызванного недостаточностью лютеиновой фазы².

Основной компонент данного препарата – прутняка обыкновенный, обладающий дофаминергическим действием на лактотрофные клетки гипофиза и подавляющий патологическую секрецию пролактина. За счет участия в нейроэндокринной регуляции Мастодинон нормализует укороченную лютеиновую фазу. В результате устраняется дисбаланс между эстрогенами и прогестероном, нормализуется менструальная функция, овуляция. Реализация данных механизмов приводит к устранению предменструальных болей в молочных железах. К 12-й неделе терапии восстанавливается баланс метаболитов эстрогенов за счет образования в тканях молочной железы 2-ОНЕ1 и нормализации соотношения 2-ОНЕ1/16- α -ОНЕ1. Благодаря сочетанию растительных компонентов осуществляется тесная связь с опиоидными рецепторами, что обеспечивает обезболивающий эффект [17–21]. Доказано, что флавоноид кастидин, экстрагированный из витекса, обладает обезболивающим, противовоспалительным, противоопухолевым, антиангиогенным действием [22–24].

По данным проведенного нами ранее социологического опроса женщин с ДЗМЖ регулярно проходят контрольные осмотры 37%, регулярно обследуются (маммография, УЗИ) 59%, регулярно проходят лечение 39,6%, регулярно посещают онколога всего 13,5%. Основные причины сложившейся ситуации – отсутствие информированности о заболевании и его осложнениях [25].

Для повышения мотивации женщин к активному диспансерному наблюдению широко распространены различные виды школ профилактики. В настоящее время в них используются информационно-коммуникационные технологии (ИКТ), которые обеспечивают быстрое усвоение материала за счет снижения нагрузки в учебном процессе, что способствует повышению самосознания в отношении сохранения репродуктивного здоровья женщины [26, 27].

Цель исследования – изучить влияние обучения диспансерной группы женщин с ДЗМЖ в школе профилактики на приверженность к регулярному наблюдению, обследованию и лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование осуществлялось на базе амбулаторно-поликлинических медицинских учреждений Самарской области с 2010 по 2020 г. Проведено наблюдение 486 женщин с ДЗМЖ, посетивших школу профилактики «Женское здоровье», которые направлялись на обучение участковыми гинекологами, онкологами, акушеркой смотрового кабинета. Консультация врача включала осмотр гинеколога и консультацию онколога, обследование – УЗИ молочных желез для женщин всех возрастных групп и маммографию для женщин 40 лет и старше, при наличии выделений из соска – их цитологическое исследование, у женщин с выявленными диффузными ДЗМЖ для лечения применяли препарат Мастодинон в течение 3 мес.

Контроль эффективности обучения в школе профилактики и результатов терапии проводили при повторных обращениях пациентов на прием к участковому акушеру-гинекологу или онкологу через 3 и 6 мес., контроль маммографии – через 12 мес. Анализ результатов терапии включал оценку интенсивности боли, самочувствия, состояния структуры ткани молочной железы при осмотре и пальпации, изменений при УЗИ и маммографии.

Интенсивность боли измеряли с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в баллах от 0 до 4: 0 баллов – нет боли, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная боль, 4 балла – нестерпимая боль. Самочувствие оценивали с помощью ответов на вопросы первой части русской версии международного опросника EuroQol-5D (European Quality of Life Questionnaire), представленным МОО «Общество фармакоэкономических исследований» по изучению качества жизни, где состояние тревоги и депрессии оценивается тремя пунктами: 1 – отсутствие тревоги и депрессии, 2 – чувство небольшой тревоги и депрессии, 3 – чувство выраженной тревоги и депрессии. Состояние ткани молочной железы оценивали по данным осмотра и пальпации в баллах

² Инструкция по медицинскому применению препарата Мастодинон® таблетки от 27.09.2022; капли для приема внутрь от 23.08.2021 Мастодинон® (Mastodyn®). Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/mastodinon-1902>.

от 0 до 6 [28]: 0 баллов – отсутствие патологического процесса, 1 балл – слабо выраженный диффузный фиброаденоматоз, 2 балла – умеренно выраженный диффузный фиброаденоматоз, 3 балла – выраженный диффузный кистозный или фиброзный фиброаденоматоз, 4 балла – резко выраженный диффузный кистозный или фиброзный фиброаденоматоз, 5 баллов – локализирующийся фиброаденоматоз на фоне диффузного, 6 баллов – локализованный фиброаденоматоз на фоне диффузного.

Все женщины данной диспансерной группы получили лечение препаратом Мастодинон по 1 таблетке или 30 капель 2 раза в день вне зависимости от менструального цикла в течение 3 мес.

Посещение занятий школы «Женское здоровье» было обязательным. Обучение проходило ежедневно 5 дней в неделю (с понедельника по пятницу). Одно занятие рассчитано на 30–40 мин. В рамках реализации образовательных программ с 2012 г. активно использовались ИКТ. Основные направления применения ИКТ: построение интерактивных таблиц, плакатов, рисунков, создание индивидуальных тестовых и интерактивных домашних заданий. Электронные и информационные ресурсы использовались в качестве сопровождения образовательного процесса для непосредственного объяснения нового материала, закрепления усвоенных знаний, организации самостоятельного изучения женщинами дополнительного материала. При этом ИКТ применяли в различных вариантах организации обучения: при обучении каждого слушателя по индивидуальной программе или при групповой форме работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст женщин – от 18 до 72 лет. Диффузная мастопатия с преобладанием кистозного компонента наблюдалась у 8% пациенток, с преобладанием фиброзного компонента – у 39%, смешанная форма диффузной мастопатии – у 53% (рис. 1).

Мастодиния – наиболее частый симптом заболевания, встречается в 45–70% случаев [6, 29, 30]. В нашей группе все женщины предъявляли жалобы на боли в молочных железах. Женщин репродуктивного возраста беспокоили боли перед месячными за 7–14 дней. По интенсивности пациентки характеризовали боли как слабые (18%), умеренные (37%) и сильные (45%). При осмотре структура молочных желез мягкая мелко- и среднезернистая, что соответствовало 1–2 баллам (19%), плотнозернистая, тяжистая, неоднородная – 3–4 баллам (53%) и 5 баллам (28%). Во второй половине цикла женщины испытывали чувство небольшой нервозности, тревоги и депрессии в 32% случаев, выраженной тревоги и депрессии в 17%, постоянное чувство тревоги вне зависимости от цикла испытывали 7,2%. При УЗИ и маммографическом исследовании выявлены изменения BI-RADS 1 – 9%, BI-RADS 2 – 73%, BI-RADS 3 – 18%; отмечалась кистозная (8%), фиброзно-кистозная (30%), фиброзная (21%) форма мастопатии, фиброзно-жировая инволюция (23%), локальная асимметрия (18%).

Все женщины посетили занятия в школе профилактики «Женское здоровье». Особенно трудными для усвоения оказались темы по анатомии и физиологии, факторам риска развития рака и методикам самообследования. Применение ИКТ позволило добиться усвоения теоретического материала у 100% слушателей. Применение цвета, графики, звука позволило создать активный познавательный процесс, а наглядность ИКТ способствовала формированию у обучающихся навыков проводимого обследования. Это дало возможность реально представить результат. Понимание материала, требующего активных действий слушателя (самообследование молочных желез, лимфатических узлов), возросло до 100%. После обучения выросла активность посещения врача с 69,3 до 94,2%, активность обследования – с 66,8 до 88,6%, увеличилась приверженность к регулярному лечению с 43,6 до 82,9% (рис. 2).

Курс лечения препаратом Мастодинон составил 3 мес. по 30 капель или 1 таблетке 2 раза в день. Многие женщины отметили удобство выбора лекарственной формы, что повышало мотивацию к последовательному лечению.

Литературные данные свидетельствуют о высокой эффективности препарата: снижении интенсивности боли

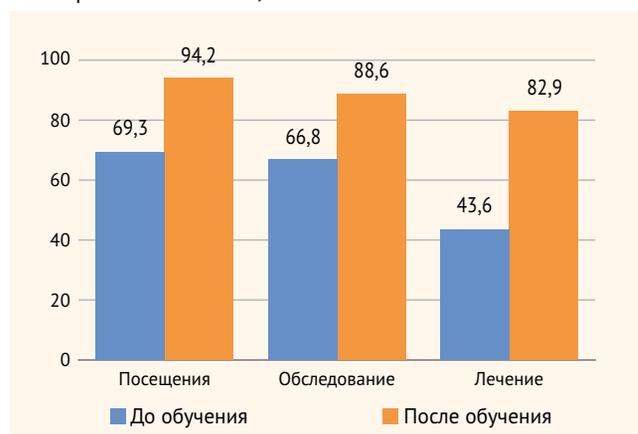
● **Рисунок 1.** Структура заболеваний молочных желез у женщин диспансерной группы, %

● **Figure 1.** Profile of breast diseases in women of the dispensary group, %



● **Рисунок 2.** Соотношение активности посещений врача, обследования и лечения диспансерной группы до и после обучения в школе профилактики, %

● **Figure 2.** The ratio of visits to a doctor, examinations and treatments of the dispensary group before and after training at the prevention school, %



- **Таблица 1.** Характеристика интенсивности мастодинии до и после лечения
- **Table 1.** Characteristics of the severity of mastodynia before and after treatment

Период		Интенсивность боли, балл				
		0	1	2	3	Всего
До лечения	n	0	87	180	219	486
	%	0	18	37	45	100
После лечения	n	175*	258*	53*	0*	486
	%	36	53	11	0	100

* Различия параметров с уровнем достоверности $p < 0,05$.

- **Таблица 2.** Степень выраженности изменений структуры молочных желез до и после лечения
- **Table 2.** Degree of the severity of breast changes before and after treatment

Период		Изменение ткани молочной железы, балл				
		0	1–2	3–4	5	Всего
До лечения	n	–	92	258	136	486
	%	–	19	53	28	100
После лечения	n	–	141*	311*	34*	486
	%	–	29	64	7	100

* Различия параметров с уровнем достоверности $p < 0,05$.

- **Таблица 3.** Оценка самочувствия по поводу тревоги и депрессии до и после лечения
- **Table 3.** Assessment of well-being in terms of anxiety and depression before and after treatment

Период		Уровень тревоги и депрессии, балл				
		1	2 (вторая половина менструального цикла)	3 (вторая половина менструального цикла)	2–3 (вне зависимости от цикла)	Всего
До лечения	n	213	155	83	35	486
	%	43,8	32	17	7,2	100
После лечения	n	371*	78*	25*	12*	486
	%	76,5	16	5,1	2,4	100

* Различия параметров с уровнем достоверности $p < 0,05$.

у 70–84,2% пациенток [4, 20], нормализации психоэмоциональных и вегетативных симптомов у 48–65% [31–33], снижении уровня пролактина на 20–30% [31, 34].

В нашем исследовании улучшение состояния после лечения отметили 82,9% женщин, которое выражалось в уменьшении набухания и боли в молочных железах, уменьшении чувства тревоги, синхронизации менструального цикла, улучшении общего самочувствия. После лечения боль в молочных железах не беспокоила 36%, слабые боли наблюдались у 53%, умеренные – 11% (табл. 1). При осмотре структура молочных желез мягкая мелко- и среднезернистая, что соответствовало 1–2 баллам (29%), плотноезернистая, тягистая, неоднородная – 3–4 баллам (64%) и 5 баллам (7%) (табл. 2). После лечения постоянное чувство тревоги вне зависимости от цикла испытывали 2,4%. Во второй половине цикла чувство небольшой нервозности, тревоги и депрессии наблюдалось в 16% случаев, выраженной – в 5,1% (табл. 3). У 7,6% женщин прием Мастодиона не вызывал отрицательных ощущений, но и не оказывал видимого положительного эффекта. Ухудшение состояния во время лечения отметили 4,3%. Из них жаловались на плохую переносимость препарата (головокружение, дурноту, тошноту) 3,6%, нарушение менструального цикла – 2,6%, высыпания на коже – 1,0%. Прекратили прием препарата в связи с семейными обстоятельствами 0,6%. На контрольном УЗИ через 3–6 мес. после лечения отмечали улучшение в виде отсутствия дуктэктазии у 37%, уменьшения количества и размеров кист на 1–3 мм у 24%.

Таким образом, Мастодион проявил высокую эффективность при лечении различных форм диффузной мастопатии: кистозной, фиброзной, фиброзно-кистозной, хорошо переносился в процессе лечения, а применение 2 раза в день не вызывало отказа от продолжительной терапии.

Выводы

1. Использование ИКТ в школе профилактики позволило добиться усвоения учебного материала у 100% слушателей диспансерной группы, это помогло повысить активность женщин в отношении наблюдения, обследования и лечения по поводу ДЗМЖ.

2. Мастодион может являться препаратом выбора для лечения женщин с различными формами диффузной мастопатии: кистозной, фиброзной, фиброзно-кистозной. Улучшение состояния после лечения наблюдали у 82,9% пациенток.

3. Разработанная нами программа повышения осведомленности женщин об РМЖ, включающая обучение методике самообследования, своевременное прохождение скрининга и терапию ДЗМЖ, а также тесное взаимодействие врачей различных специальностей увеличивает раннее выявление патологии МЖ, онконастороженность женщин и может способствовать снижению смертности от РМЖ.



Поступила / Received 07.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2023
Принята в печать / Accepted 21.02.2023

Список литературы / References

- Oeffinger K.C., Fontham E.T., Etzioni R., Herzog A., Michaelson J.S., Shih Y.C. et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA*. 2015;314(15):1599–1614. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12783>.
- Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(3):569–575. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3254-6>.
- Радзинский В.Е. (ред.). *Молочные железы и гинекологические болезни*. М.: StatusPraesens; 2010. 304 с. Radzinsky V.E. (ed.). *Mammary glands and gynecological diseases*. Moscow: StatusPraesens; 2010. 304 p. (In Russ.)
- Рожкова Н.И., Подзолкова Н.М., Овсянникова Т.В. Молочная железа и пролактин: новые данные. О роли пролактина в генезе заболеваний молочных желез. *Здоровье женщины*. 2018;(1):14–18. Режим доступа: <https://med-expert.com.ua/journals/molochnaja-zheleza-prolaktin-novyedannye-o-rol-i-prolaktina-v-genezе-zabolevanij-molochnyh-zhelez/>. Rozhkova N.I., Podzolkova N.M., Ovsyannikova T.V. Mammary gland and prolactin: new data. On the role of prolactin in the genesis of breast diseases. *Health of Woman*. 2018;(1):14–18. (In Russ.) Available at: <https://med-expert.com.ua/journals/molochnaja-zheleza-prolaktin-novyedannye-o-rol-i-prolaktina-v-genezе-zabolevanij-molochnyh-zhelez/>.
- Рожкова Н.И., Сотников А.А., Сотникова Л.С., Овсянникова Т.В. *Молочная железа. Не оставлять без внимания. Доброкачественная дисплазия молочной железы: современные представления*. М.: StatusPraesens; 2019. 16 с. Режим доступа: https://praesens.ru/files/2019/Брошюры/Молочная%20железа.%20Не%20оставлять%20без%20внимания.%20Доброкачественная%20дисплазия%20молочной%20железы%20современные%20представления_2019.pdf. Rozhkova N.I., Sotnikov A.A., Sotnikova L.S., Ovsyannikova T.V. *Breast. Don't ignore. Benign breast dysplasia: current concepts*. Moscow: StatusPraesens; 2019. 16 p. (In Russ.) Available at: https://praesens.ru/files/2019/Брошюры/Молочная%20железа.%20Не%20оставлять%20без%20внимания.%20Доброкачественная%20дисплазия%20молочной%20железы%20современные%20представления_2019.pdf.
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Белокриницкая Т.Е., Долгушина Н.В., Киселев В.И. и др. *Доброкачественная дисплазия молочной железы: клинические рекомендации*. М.; 2020. 68 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/598_1. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artyuk N.V., Ashrafyan L.A., Belokrinitskaya T.E., Dolgushina N.V., Kiselev V.I. et al. *Benign breast dysplasia: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 68 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/598_1.
- Grattan D.R. 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol*. 2015;226(2):T101–122. <https://doi.org/10.1530/joe-15-0213>.
- Кит О.И., Франциант Е.М., Бандовкина В.А., Шатова Ю.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Кучкина Л.П. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста. *Фундаментальные исследования*. 2013;(7-3):560–564. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32055>. Kit O.I., Frantsyants E.M., Bandovkina V.A., Shatova Yu.S., Komarova E.F., Vereskunova M.I., Kuchkina L.P. The level of sex hormones and prolactin in the tissue of malignant breast tumors in patients of different ages. *Fundamental Research*. 2013;(7-3):560–564. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32055>.
- Bernichtein S., Touraine P., Goffin V. New concepts in prolactin biology. *J Endocrinol*. 2010;206(1):1–11. <https://doi.org/10.1677/JOE-10-0069>.
- Berinder K., Akre O., Granath F., Hulting A.L. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(2):209–215. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0076>.
- Meléndez García R., Arredondo Zamarripa D., Arnold E., Ruiz-Herrera X., Noguez Imm R., Baeza Cruz G. et al. Prolactin protects retinal pigment epithelium by inhibiting sirtuin 2-dependent cell death. *EBioMedicine*. 2016;7:35–49. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.03.048>.
- Grattan D.R. The Eyes Have it! Protective Role of Prolactin in the Retina. *EBioMedicine*. 2016;8:26–27. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.05.030>.
- Goffin V., Touraine P. The prolactin receptor as a therapeutic target in human diseases: browsing new potential indications. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(9):1229–1244. <https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1053209>.
- Catalano O., Raso M.M., DiAuro M., Illiano L.A., Saturnino P.P., Siani A. Additional role of colour Doppler ultrasound imaging in intracystic breast tumours. *Radiol Med*. 2009;114(2):253–266. <https://doi.org/10.1007/s11547-008-0346-6>.
- Lehman C.D., Wellman R.D., Buist D.S., Kerlikowske K., Tosteson A.N., Miglioretti D.L. Diagnostic Accuracy of Digital Screening Mammography With and Without Computer-Aided Detection. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1828–1837. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5231>.
- Данзанова Т.Ю., Синукова Г.Т., Лепэдату П.И., Гудилина Е.А., Ковалева Е.В., Колядина И.В. Современный взгляд на вопросы дифференциальной ультразвуковой диагностики гиперэхогенных доброкачественных образований молочных желез. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2022;18(1):40–47. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-1-40-47>. Danzanova T.Yu., Sinyukova G.T., Lepedatu P.I., Gudilina E.A., Kovaleva E.V., Kolyadina A.V. A modern view at the differential ultrasound diagnosis of hyperechoic benign tumors of the breast. *Tumors of Female Reproductive System*. 2022;18(1):40–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-1-40-47>.
- Рожкова Н.И., Меских Е.В. Применение Мастодинона при различных формах мастопатии. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2010;(3):27–34. Режим доступа: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/247>. Rozhkova N.I., Mesikh E.V. Use of Mastodinon in different forms of mastopathy. *Tumors of Female Reproductive System*. 2010;(3):27–34. (In Russ.) Available at: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/247>.
- Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Масленникова М.Н., Павлова Е.А., Карданова В.В. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез. *Акушерство и гинекология*. 2013;(4):44–47. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Vozmoznosti-terapii-sochetaniya-miomy-matki-i-dobrokachestvennyh-displazii-molochnyh-jelez.html>. Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Maslennikova M.N., Pavlova E.A., Kardanova V.V. Possibilities of therapy for the combination of uterine fibroids and benign dysplasia of the mammary glands. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2013;(4):44–47. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Vozmoznosti-terapii-sochetaniya-miomy-matki-i-dobrokachestvennyh-displazii-molochnyh-jelez.html>.
- Ooi S.L., Watts S., McClean R., Pak S.C. Vitex Agnus-Castus for the Treatment of Cyclic Mastalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(2):262–278. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.7770>.
- Сметник В.П., Меских Е.В., Рожкова Н.И. Основные направления патогенетической терапии мастопатий. *Лечащий врач*. 2011;(3):33. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/03/15435145>. Smetnik V.P., Mesikh E.V., Rozhkova N.I. The main directions of pathogenetic therapy of mastopathy. *Lechaschi Vrach*. 2011;(3):33. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/03/15435145>.
- Высоцкая И.В., Ким Е.А., Кирсанов В.Ю., Поликарпова С.Б., Пономарев В.Е. Молекулярные эффекты препарата Мастодион: реалии и перспективы для профилактики рака. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2022;18(3):107–111. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-3-107-111>. Vysotskaya I.V., Kim E.A., Kirsanov V.Yu., Polikarpova S.B., Ponomarev V.E. Molecular effects of Mastodynion: realities and prospects for cancer prevention. *Tumors of Female Reproductive System*. 2022;18(3):107–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-3-107-111>.
- Zhou Y., Peng Y., Mao Q.Q., Li X., Chen M.W., Su J. et al. Casticin induces caspase-mediated apoptosis via activation of mitochondrial pathway and upregulation of DR5 in human lung cancer cells. *Asian Pac J Trop Med*. 2013;6(5):372–378. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60041-3](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60041-3).
- Ramchandani S., Naz I., Lee J.H., Khan M.R., Ahn K.S. An Overview of the Potential Antineoplastic Effects of Casticin. *Molecules*. 2020;25(6):1287. <https://doi.org/10.3390/molecules25061287>.
- Jiang L., Cao X.C., Cao J.G., Liu F., Quan M.F., Sheng X.F., Ren K.Q. Casticin induces ovarian cancer cell apoptosis by repressing FoxM1 through the activation of FOXO3a. *Oncol Lett*. 2013;5(5):1605–1610. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1258>.
- Сухарева Е.А., Пономарева Л.А., Сомов А.Н. Ранняя диагностика и профилактика рака молочной железы в условиях городской поликлиники. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2013;2(3):52–55. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2013/3/032305-218X2013311>. Sukhareva E.A., Ponomareva L.A., Somov A.N. Early diagnosis and prevention of breast cancer in an urban polyclinic. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2013;2(3):52–55. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2013/3/032305-218X2013311>.
- Камаев И.А., Орлов О.И., Леванов И.М., Певеденцев О.В., Сергеев Д.В. Возможности и перспективы применения мобильных телемедицинских комплексов в профилактических программах. *Медицинский альманах*. 2013;(2):16–18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19050829>. Kamaev I.A., Orlov O.I., Levanov I.M., Pevedenstev O.V., Sergeev D.V. Opportunities and prospects for the use of mobile telemedicine complexes in preventive programs. *Medical Almanac*. 2013;(2):16–18. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19050829>.
- Сухарева Е.А., Пономарев А.В., Бурлова Н.Г., Барнинова Ю.Ю., Береснева Н.В. Информационно-коммуникационные технологии в реализации образовательных программ школ профилактики

- онкологических заболеваний. *Медицинский альманах*. 2014;(3):26–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22154790>.
- Sukhareva E.A., Ponomarev A.V., Burlova N.G., Barinova Yu.Yu., Beresneva N.V. Information and communication technologies in the implementation of educational programs of schools for the prevention of cancer. *Medical Almanac*. 2014;(3):26–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22154790>.
28. Сидоренко Л.Н. *Молочная железа. Как уберечь себя от рака. Книга для каждой женщины*. СПб.: Фолио-Пресс; 1998. 702 с.
Sidorenko L.N. *Breast. How to protect yourself from cancer. A book for every woman*. St Petersburg: Folio-Press; 1998. 702 p. (In Russ.)
29. Ngô C., Seror J., Chabbert-Buffet N. Syndrome douloureux mammaire: recommandations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015;44(10):938–946. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.09.039>.
30. Bevers T.B., Helvie M., Bonaccio E., Calhoun K.E., Daly M.B., Farrar W.B. et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(11):1362–1389. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0083>.
31. Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Эффективность фитотерапии доброкачественных заболеваний молочных желез в гинекологической клинике. *Consilium Medicum*. 2017;19(6):62–65. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94798>.
- Ovsyannikova T.V., Kulikov I.A. Effectiveness of phytotherapy in the treatment of benign mammary tumors in gynecological practice. *Consilium Medicum*. 2017;19(6):62–65. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94798>.
32. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Оценка эффективности фитотерапии мастодиномом и гелариумом у больных с диффузными формами мастопатий. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2008;(4):46–47. Режим доступа: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/380>.
- Rozhkova N.I., Mesikh Yu.V. Evaluation of the efficiency of phytotherapy with mastodinone and gelarium in patients with diffuse forms of mastopathies. *Tumors of Female Reproductive System*. 2008;(4):46–47. (In Russ.) Available at: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/380>.
33. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Масталгия: клиника, диагностика, лечение. *Гинекология*. 2011;13(5):66–76. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/33260>.
- Ledina A.V., Prilepskaya V.N. Mastalgia: clinic, diagnosis, treatment. *Gynecology*. 2011;13(5):66–76. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/33260>.
34. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast*. 1999;8(4):175–181. <https://doi.org/10.1054/brst.1999.0039>.

Информация об авторах:

Сухарева Евгения Аркадьевна, к.м.н., врач-онколог, маммолог, Поликлиника.ру; 127051, Россия, Москва, пер. Большой Сухаревский, д. 19, стр. 2; suharev66@yandex.ru

Сомов Алексей Николаевич, к.м.н., заместитель главного врача по организационно-методической работе; Самарский областной клинический онкологический диспансер; 443031, Россия, Самара, ул. Солнечная, д. 50; somovan@samaraonko.ru

Information about authors:

Evgeniya A. Sukhareva, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Mammologist, Polyclinika.ru; 19, Bldg. 2, Bolshoi Sukharevsky Lane, Moscow, 127051, Russia; suharev66@yandex.ru

Aleksey N. Somov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work; Samara Regional Clinical Oncology Center; 50, Solnechnaya St., Samara, 443031, Russia; somovan@samaraonko.ru

Барьеры и пути их преодоления при использовании имплантата с этоногестрелом для контрацепции

Т.А. Обоскалова , <https://orcid.org/0000-0003-0711-7896>, oboskalova.tat@yandex.ru

А.В. Воронцова, <https://orcid.org/0000-0002-0509-3328>, a_valerevna@mail.ru

Е.А. Росюк, <https://orcid.org/0000-0003-1303-3955>, elenakdc@yandex.ru

М.В. Коваль, <https://orcid.org/0000-0003-1321-6583>, marinakoval1203@gmail.com

Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Резюме

Введение. Одним из способов повышения приверженности к противозачаточным средствам является переход на пролонгированные контрацептивы, которые не требуют ежедневного применения.

Цель. Выявить барьеры для использования подкожного контрацептивного имплантата со стороны врачей и пациентов.

Материалы и методы. На первом этапе мы проанализировали результаты применения LARC с этоногестрелом с участием 44 пациенток в период с 2016 по 2019 г. Далее с помощью Google-Forms мы провели онлайн-анкетирование 36 женщин репродуктивного возраста (18–49 лет). На третьем этапе мы оценили результаты опроса 27 врачей акушеров-гинекологов, прошедших обучение по «Программе клинической подготовки по введению и удалению подкожного контрацептивного имплантата (рентгеноконтрастный имплантат, 68 мг этоногестрела)» в г. Екатеринбурге. Для статистической обработки данных использовали пакеты прикладных программ Microsoft Office Excel 2016.

Результаты. Большинство женщин – 80% (32) пожелали использовать подкожный контрацептивный имплантат повторно. У женщин отсутствует полноценная и реальная информация о подкожном имплантате с этоногестрелом, что снижает возможность его использования как высокоэффективного метода контрацепции. После тренинга по введению/удалению подкожного контрацептивного имплантата только 2 врачей (7,4%) озвучили опасения относительно самостоятельного введения препарата, а 25 (92,6%) курсантов были готовы к введению подкожного имплантата на практике и не испытывали тревоги и опасений перед манипуляцией.

Выводы. Главным барьером в выборе подкожного контрацептивного имплантата среди женщин явилась низкая информированность о механизме действия, преимуществах и возможных побочных эффектах имплантата с этоногестрелом. Предварительное обучение-тренинг врачей акушеров-гинекологов с возможностью самостоятельного введения препарата на манекене в условиях, приближенных к реальным, значительно повышает приверженность специалистов к использованию препарата.

Ключевые слова: подкожный противозачаточный имплантат, консультирование, эффективная контрацепция, информированность, обучение

Для цитирования: Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Росюк Е.А., Коваль М.В. Барьеры и пути их преодоления при использовании имплантата с этоногестрелом для контрацепции. *Медицинский совет.* 2023;17(5):50–57. <https://doi.org/10.21518/ms2023-104>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Barriers and ways to overcome them when using an etonogestrel implant for contraception

Tatiana A. Oboskalova , <https://orcid.org/0000-0003-0711-7896>, oboskalova.tat@yandex.ru

Anna V. Vorontsova, <https://orcid.org/0000-0002-0509-3328>, a_valerevna@mail.ru

Elena A. Rosyuk, <https://orcid.org/0000-0003-1303-3955>, elenakdc@yandex.ru

Marina V. Koval, <https://orcid.org/0000-0003-1321-6583>, marinakoval1203@gmail.com

Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

Abstract

Introduction. One of the ways to increase adherence to contraceptives is to switch to prolonged contraceptives that do not require daily use.

Objective. Identify barriers to the use of Implanon by doctors and patients.

Materials and methods. At the first stage, we analyzed the results of using LARC with etonogestrel with 44 patients in the period from 2016–2019. Then, using Google-Forms, we conducted an online survey of 36 women of reproductive age (18–49 years old). At the third stage, we evaluated the results of a survey of 27 obstetricians and gynecologists who were trained in the “Clinical training program for the introduction and removal of a subcutaneous contraceptive implant (radiopaque implant, 68 mg of etonogestrel)” in Yekaterinburg. Microsoft Office Excel 2016 application software packages were used for statistical data processing.

Results. The majority of women – 80% (32) – wished to use implant with etonogestrel repeatedly. Women lack complete and real information about a subcutaneous implant with etonogestrel, which reduces the possibility of its use as a highly effective method of contraception. After the Implanon insertion/removal training, only 2 doctors (7.4%) voiced concerns about self-administration of the drug, and 25 (92.6%) cadets were ready for the introduction of a subcutaneous implant in practice and did not experience anxiety and fears before manipulation.

Conclusions. The main barrier in choosing an implant with etonogestrel among women was low awareness of the mechanism of action, benefits and possible side effects of an implant with etonogestrel. Preliminary training-training of obstetricians and gynecologists with the possibility of self-administration of the drug on a dummy in conditions close to real, significantly increases the commitment of specialists to the use of the drug.

Keywords: subdermal implant for birth control, counselling, effective contraception, awareness, training

For citation: Oboskalova T.A., Vorontsova A.V., Rosyuk E.A., Koval M.V. Barriers and ways to overcome them when using an etonogestrel implant for contraception. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(5):50–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-104>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Незапланированная беременность – «эпидемия» современного общества, которая негативно влияет на состояние здоровья женского населения [1, 2]. Число нежелательных беременностей в нашей стране остается наиболее высоким среди общего количества зарегистрированных беременностей – 56%, т.е. одним из самых высоких в Европе (30%), и сопоставимо с таковым в США (47%) [2, 3].

В настоящее время наиболее эффективным методом предупреждения нежеланной беременности признана гормональная контрацепция, основанная на использовании синтетических аналогов женских половых гормонов¹ [4]. На сегодняшний день гормональные контрацептивы выбирают более 70 млн женщин во всем мире. Такая популярность обоснована прежде всего степенью надежности этого метода – 99%² [5]. Однако есть различия между идеальным и типичным использованием метода гормональной контрацепции. Комбинированные оральные контрацептивы, вагинальное кольцо, трансдермальный контрацептивный пластырь характеризуются нарушением приверженности с точки зрения плохого следования или нарушения инструкции применения контрацептива с относительно высоким риском нежелательной беременности [6]. Одним из способов повышения приверженности к противозачаточным средствам является переход на пролонгированные контрацептивы, которые не требуют ежедневного применения. Пролонгированные обратимые методы контрацепции (long-acting reversible contraception, LARC) – это средства, которые назначаются и применяются не чаще одного раза в месяц, их эффективность не зависит от комплаентности пациента или правильности применения. Кроме того, LARC считаются экономически более выгодными по сравнению с оральными контрацептивами [7, 8, с. 240–253]. К LARC-методам, доступным к использованию в России, относятся: инъекции

медроксипрогестерона ацетата, которые выполняются один раз в три месяца, гормональная левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система (LNG-внутриматочная спираль, ЛНГ-ВМС), срок использования которой составляет 5 лет, и подкожные противозачаточные имплантаты со сроком использования 3 года.

Подкожная контрацептивная система – это одно-стержневой имплантат из этиленвинилацетата длиной 4 см, диаметром 2 мм, содержащий 68 мг этоногестрела. Этоногестрел является производным 19-нортестостерона, обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона. Его пиковые концентрации 266 пг/мл в сыворотке крови достигаются уже в первые сутки после введения [9]. Подкожные имплантаты, по мнению ВОЗ, являются наиболее эффективными и безопасными методами контрацепции. Индекс Перля при их применении составляет 0,05. После удаления рилизинг-системы концентрация этоногестрела в крови через неделю практически не определяется, и в течение трех недель у 90% женщин происходит восстановление фертильности. Чистогестагенная гормональная контрацепция безопасна как для молодых и здоровых женщин, так и для женщин, имеющих факторы риска тромботических осложнений, например, курение, ожирение, возраст старше 40 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, а также в период грудного вскармливания [10–12, с. 152–158]. При применении имплантатов наблюдается снижение частоты диспареунии и дисменореи, что связывают с положительным влиянием этоногестрела на сексуальную функцию. Отмечается снижение выраженности тазовой боли, улучшение настроения и повышение либидо [13].

Имплантационная контрацепция, как и любой другой метод, имеет свои недостатки. При неправильной методике введения может произойти повреждение сосудов и нервов, но это возникает достаточно редко [14, 15]. У женщин, имеющих много половых партнеров, повышается риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (ВИЧ, гепатит В, сифилис, гонорея, хламидиоз). После установки имплантата примерно половина женщин отмечают возникновение редких, частых или длительных кровотечений в силу особенностей влияния

¹ Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб./Росстат. М.; 2017. 170 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdrav17.pdf>.

² Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Clinical Guidance: Combined Hormonal Contraception. Available at: www.ceuguidancecombinedhormonalcontraception.pdf.

прогестагенов на структуру и функции эндометрия, а также на состояние сосудистой сети. Пациентки прекращали использование препарата раньше срока по причине нежелательных явлений в 13,9% случаев, нарушения менструального цикла – 10,4%, планирования беременности – 4,1% случаев [16]. Эффективное консультирование повышает степень готовности и продолжительность использования контрацепции, кроме того, для повышения степени удовлетворенности могут потребоваться конкретные и неоднократные консультирования [17, 18]. Говоря об имплантационной контрацепции, не менее важным моментом является навык врача в установке имплантата. Введение имплантата проводится в амбулаторных условиях под местным обезболиванием при помощи оригинального аппликатора³.

На российском фармацевтическом рынке подкожный контрацептивный имплантат известен более 20 лет, однако количество женщин, использующих данный метод контрацепции, в России очень мало [19–22]. В связи с вышеизложенным является актуальным выявление причин, ограничивающих использование подкожного контрацептивного имплантата как среди специалистов, так и среди женского населения.

Цель исследования – выявить барьеры для использования подкожного контрацептивного имплантата со стороны врачей и пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе мы проанализировали результаты применения LARC с этоногестрелом – было проведено проспективное наблюдательное исследование с участием 44 пациенток, использовавших контрацептивную систему в период с 2016 по 2019 г. Критерии включения: женщины в возрасте от 18–50 лет, нуждающиеся в контрацепции; согласие на участие в исследовании, в т. ч. на использование и передачу имеющейся информации о состоянии здоровья пациентки. Критерии невключения: пациентки с кровотечением из половых путей неясной этиологии, тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия, в т. ч. в анамнезе, явный или подозреваемый рак молочной железы, печеночная недостаточность, в т. ч. в анамнезе, гестагенозависимые опухоли. Критерии исключения: нежелание пациентки участвовать в исследовании, отказ от использования подкожного контрацептивного имплантата. Установка имплантата проводилась в нескольких клиниках г. Екатеринбурга (АО «Центр семейной медицины», «Женская клиника», МБУ «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», МАУ «Городская клиническая больница №40»). Для оценки мотивации к использованию, гинекологического и соматического статуса проанализированы амбулаторные карты пациенток (форма №025/у). Оценка удовлетворенности пациенткой

проводилась через 1, 12 и 36 мес. после установки подкожного контрацептивного имплантата АИТ.

Далее с помощью Google-Forms мы провели онлайн-анкетирование 36 женщин репродуктивного возраста (18–49 лет), нуждающихся в контрацепции и не связанных с медициной, для выяснения их знаний о применении имплантата с этоногестрелом в качестве контрацепции.

На третьем этапе, учитывая проведение в апреле 2022 г. заседания координационного консультативного совета по «Программе клинической подготовки по введению и удалению подкожного контрацептивного имплантата (рентгеноконтрастный имплантат, 68 мг этоногестрела)» (председатель совета – профессор РАН, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» М.И. Ярмолинская), одобрявшего программу подготовки специалистов в нескольких городах России, в г. Екатеринбурге прошли обучение 27 специалистов – врачей акушеров-гинекологов муниципальных и частных медицинских организаций. Тренинг проходил на базе ООО «Семейная клиника» г. Екатеринбурга в три потока: в первом потоке одновременно обучились 10 докторов, во втором – 8 врачей, в третьем – 9. В рамках семинара была представлена клиническая информация о препарате, рассмотрены вопросы консультирования пациенток. На практической части врачи вначале наблюдали процесс установки и извлечения контрацептива с этоногестрелом на видео и в реальном времени на муляже, а затем самостоятельно проводили введение и удаление подкожного имплантата под контролем куратора. Не менее важным аспектом обучения явилось выяснение у акушеров-гинекологов и обсуждение с ними трудных моментов при назначении подкожного контрацептивного имплантата, начиная с проведения консультирования по выбору метода контрацепции.

Для статистической обработки данных использовали пакеты прикладных программ Microsoft Office Excel 2016. Все количественные признаки тестировали на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Качественные показатели представлены в виде абсолютной и относительной частоты встречаемости. Для сравнения количественных признаков в связанной совокупности использовали критерий Мак-Немора. Критерием статистической значимости являлось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности установки и переносимости подкожного имплантата с этоногестрелом

Средний возраст участниц исследования составил 32 (6,4) года. По данным анамнеза, первые роды были у 20 пациенток (45%), вторые роды – у 15 женщин (34%), нерожавшие составили 20% (9).

³ Имплантат Некспланон-этоногестрел. Информация о продукте одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Пересмотрено в июле 2021 г. Национальная медицинская библиотека США. Режим доступа: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b03a3917-9a65-45c2-bbbb-871da858ef34>.

Сопутствующая гинекологическая патология зарегистрирована у 52% (23) пациенток. Она представлена аденомиозом 1–2-й стадии у 8 (34%) женщин, миомой матки небольших размеров у 5 (21,7%), синдромом поликистозных яичников у 3 (13%), диффузной фиброзно-кистозной мастопатией (ДФКМ) у 3 пациенток (13%). Установлено по одному случаю хронического аднексита, дисплазии шейки матки, гиперплазии эндометрия, рецидивирующего генитального герпеса.

Экстрагенитальная патология выявлена у 65,9% (n = 29) пациенток: артериальная гипертензия – у 10% (n = 3), эндокринная патология – заболевания щитовидной железы – у 13,7% (n = 4), сахарный диабет – у 10% (n = 3), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и желчевыводящих путей – у 24,1% (n = 7), мигрень – у 10% (n = 3), atopический дерматит – у 2 пациенток (6,8%), рассеянный склероз и анемия – также у 2 пациенток и у одной женщины зарегистрирована миопия высокой степени.

Нами оценены методы контрацепции, используемые респондентками ранее. Структура методов контрацепции представлена на *рис. 1*.

При оценке мотивации выбора метода имплантационной контрацепции удобство в использовании указали 65,9% (29) пациенток, 22,7% (10) женщин посчитали его оптимальным вариантом на грудном вскармливании, 5 пациенткам (11%) КОК были нежелательны.

Учитывая то, что каждая вторая женщина в анамнезе использовала КОК, но более половины из них выбрали подкожный контрацептивный имплантат за удобство применения, вероятно, ранее они не были информированы об этом методе или получили негативный опыт использования других методов контрацепции.

Через 1 мес. после установки подкожного контрацептивного имплантата 30 пациенток не предъявляли никаких жалоб. Каждая вторая отметила наступление аменореи как положительный эффект использования подкожного контрацептивного имплантата. Нежелательные эффекты через 1 мес. применения импланта отметили 31,8% (14) пациенток. Они были представлены ациклическими кровотечениями у 29,5% (13) пациенток. Только у 1 женщины отмечено нагноение в месте введения, имплантат удален. Динамика частоты жалоб на имплантационный метод контрацепции представлена на *рис. 2*.

Через 1 год от начала применения подкожного контрацептивного имплантата 17% (7) пользовательниц указали на необильные, периодические ациклические кровотечения, однако только 3 (7,2%) пациентки решили удалить имплантат по этому поводу.

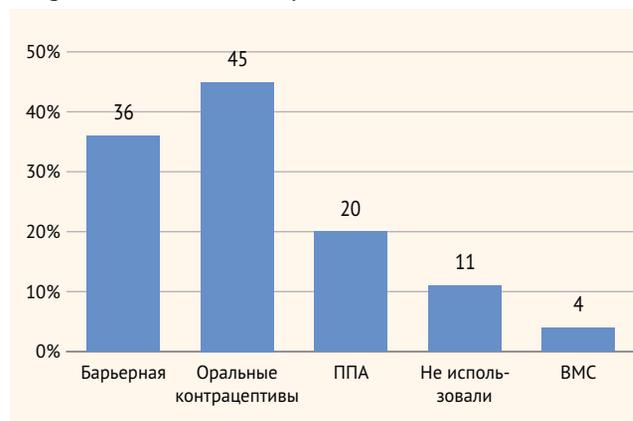
Структура жалоб при использовании контрацептивной системы через 3 года использования представлена на *рис. 3*. Через 3 года снова отмечен рост общего количества жалоб до 36% (15): симптомы эстрогенного дефицита, акне, сенестопатии, функциональные кисты яичников, увеличение массы тела.

Доля ациклических кровотечений на протяжении всего периода применения имплантата с этоногестролом сохранялась относительно стабильной и зарегистрирована у 19% (8) женщин.

На втором месте среди жалоб, предъявляемых пользователями на фоне использования имплантата, оказались жалобы на увеличение массы тела – у 3 пациенток до 5 кг за 3 года. Однако при подсчете ИМТ оказалось, что у женщин перед использованием подкожного контрацептивного имплантата он составил 24,6 (3,5) кг/м², а через 3 года – 24,4 (2,7). Полученные данные демонстрируют, что данный метод контрацепции не оказывает

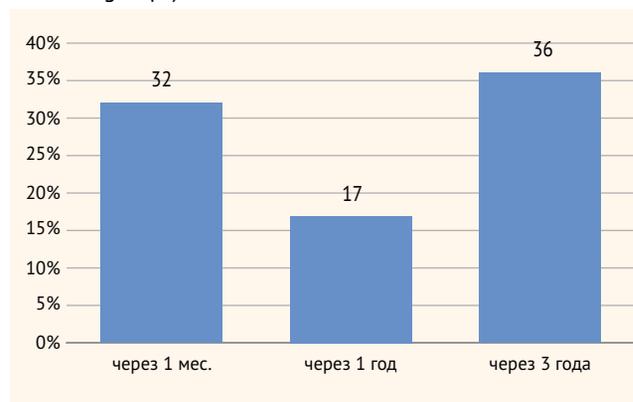
● **Рисунок 1.** Структура ранее используемых методов контрацепции

● **Figure 1.** Structure of early birth control methods



● **Рисунок 2.** Динамика жалоб при использовании имплантата с этоногестролом (различия между группами статистически незначимы)

● **Figure 2.** Changes in complaints regarding the use of etonogestrel implants (no statistically significant difference between groups)



● **Рисунок 3.** Структура жалоб через 3 года использования имплантата с этоногестролом

● **Figure 3.** Pattern of complaints after 3 years of etonogestrel implant use



статистически значимого влияния на массу тела, что совпадает с данными литературы [23–25]. Вероятно, индивидуальные колебания массы тела и возникновение остальных жалоб можно связать с другими причинами, которые мы не оценивали в данном исследовании.

Положительные эффекты в виде купирования дисменореи, ПМС, анемии отметили 17% (7) женщин уже через год использования имплантата, однако изменение частоты данных симптомов в динамике было статистически незначимым.

Большинство женщин – 80% (32) пожелали использовать подкожный контрацептивный имплантат повторно. Однако 20% (8) приступили к планированию беременности, у 7,5% (3) прекратились половые отношения. Повторно контрацептив ввели 12,5% (5) женщин, и 37,5% (15) желали этого, но, к сожалению, он отсутствовал в продаже. Отказались от повторного введения без указания причины 20% (8) женщин.

Отношение женщин к применению подкожного имплантата с этоногестрелом

При онлайн-анкетировании из 36 опрошенных только 29 (80,6%) ранее слышали хотя бы об одном из методов пролонгированной контрацепции (ЛНГ-ВМС, депо-форма медроксипрогестерон ацетата, подкожный имплантат с этоногестрелом): в большинстве случаев респондентки знали о ЛНГ-ВМС (58,3% (21)) и о депо-форме медроксипрогестерон ацетата (47,2% (17)), тогда как об имплантате с этоногестрелом имели представление лишь 27,7% (10). На вопрос «Рассматривали ли Вы раньше установку себе имплантата для контрацепции?» – положительно ответили только 2 женщины (5,6%). Барьерами для использования имплантата женщины назвали следующие ситуации. «Не предлагал врач» – ответили 12 респонденток (33,3%), «Боюсь побочных эффектов» – 22,2% (9), «Отговаривал врач в связи с возможными побочными эффектами» – 19,4% (7), «Не интересно подкожное введение» – 19,4% (7). Данные опроса показали, что именно тот специалист, который мог бы дать действительно полную информацию о методе контрацепции, наоборот, либо ее не предоставил вообще, либо дал с акцентом на неблагоприятные последствия. Графа анкеты «Попробуйте перечислить побочные эффекты для подкожного имплантата» была без предложенных вариантов и оказалась заполнена в 25% анкет (9 женщин), которые указали от 1 до 4 возможных нежелательных явлений: 7 ответивших предположили о наличии боли или дискомфорта в области введения, 6 респонденток боялись набрать массу тела, 6 переживали за возможность тромбозов, 5 респонденток предположили наличие нерегулярных кровотечений. Только одна женщина (2,8%) заполнила графу «Положительные стороны имплантата с Вашей точки зрения» (в ней также не было готовых ответов) и отметила удобство использования. Таким образом, данные опроса показали, что у женщин отсутствует полноценная и реальная информация о подкожном имплантате с этоногестрелом, что снижает возможность его использования как высокоэффективного метода контрацепции.

Отношение врачей к применению подкожного имплантата с этоногестрелом

В рамках семинара и тренинга, проведенного для врачей на этапе обсуждения клинической информации, самыми распространенными вопросами у врачей были: какова эффективность препарата у женщин с ожирением, можно ли его применять у пациентов с ВИЧ-инфекцией, как определить уровень этоногестрела в крови (при необходимости), какова тактика врача при появлении менструальноподобных кровянистых выделений, как часто возникает аменорея, можно ли использовать препарат для лечения гиперпластических процессов эндометрия, эндометриоза и синдрома поликистозных яичников, по каким причинам пациентки прекращали использование препарата раньше времени, какими способами можно обнаружить контрацептив в случае миграции препарата.

На основании данных литературы и клинического опыта применение имплантата с этоногестрелом в России и других странах установлено, что клинический опыт применения препарата у женщин с ожирением ограничен, однако не исключено, что на 3-м году использования контрацептивный эффект может быть менее выраженным по сравнению с женщинами с нормальной массой тела, о чем целесообразно предупреждать пользователей уже при первичном консультировании и отмечать на последующих этапах наблюдения [26, 27]. Имплантат можно применять у пациенток с ВИЧ-инфекцией. Наиболее частое явление, которое беспокоит и женщин, и врачей, – ациклические или межменструальные кровянистые выделения требуют правильного консультирования пациентки. Опыт показывает, что адекватная оценка ситуации со стороны консультанта позволяет пациенткам не расценивать незначительные кровянистые выделения как патологию и не прибегать к медикаментозной коррекции. В то же время врач, наблюдающий женщину, которой введен имплантат с этоногестрелом, должен знать способы ликвидации данного явления. С этой целью могут быть использованы препараты эстрадиола/этинилэстрадиола, мифепристона, высоких доз прогестагенов в циклическом режиме, антибактериальных препаратов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), транексамовой кислоты. Аменорея на фоне имплантата наблюдается в 20% случаев, что также требует разъяснения для пользователей. Во время проведения тренинга врачи освоили способы определения местоположения контрацептива в организме женщины: пальпацию, двухмерную рентгенографию, компьютерное томографическое сканирование, ультразвуковое сканирование с датчиком для линейного сканирования, магнитно-резонансную томографию.

Все 100% обучающихся специалистов располагали информацией о показаниях и противопоказаниях к использованию контрацептива с этоногестрелом до начала семинара, но только 2 человека (7,4%) имели опыт удаления/введения препарата своими руками.

Тренинг проводился с использованием адаптированных тренажеров, имитирующих плечевую часть верхней

конечности женщины, кожу и подкожную клетчатку. Для отработки техники введения и удаления имплантата использовался учебный набор инструментов, полностью соответствующий комплектации инструментария, медикаментов и расходных материалов, предусмотренных для использования в реальной клинической практике. Каждый обучающийся после предварительного просмотра учебного фильма самостоятельно осуществил манипуляцию введения и удаления имплантата. Самыми сложными этапами при введении контрацептива врачи отметили следующие позиции: разблокировать пурпурный слайдер – 18,5% (5 человек), правильно расположить наконечник иглы (под углом 30°) к поверхности кожи – 11,1% (3 человека), провести обезболивание в месте введения – 7,4% (2 курсанта), справиться с волнением, что имплантат будет введен правильно, – 7,4% (2 курсанта), не отметили затруднений – 55,5% врачей (15 человек). При этом самым легким и понятным этапом врачи называли сам процесс введения препарата под кожу с помощью аппликатора после подготовительных мероприятий – 74% (20 человек).

Самым сложным в процессе удаления подкожного контрацептива оказалось: сделать надрез скальпелем в правильном месте и достаточной длины – 11,1% (3 курсанта), сам процесс удаления с применением хирургических зажимов – 22,2% (6 курсантов).

Несмотря на возникшие затруднения, после этапа тренировки на манекене только 2 врачей (7,4%) озвучили опасения относительно самостоятельного введения препарата, а 25 (92,6%) курсантов были готовы к введению подкожного имплантата на практике и не испытывали тревоги и опасений перед манипуляцией.

ВЫВОДЫ

Подкожный имплантат с этоногестрелом в условиях реальной клинической практики показал себя как эффективный и удобный метод гормональной контрацепции, что явилось основанием для продолжения его использования у 80% пациенток. Основные проблемы при использовании возникли в связи с нежелательными явлениями в виде кровянистых выделений из половых путей. Ограничением для более широкого использования имплантата является

недостаточная доступность препарата в аптечной сети. Однако главным барьером в выборе данного метода контрацепции среди женщин явилась низкая информированность о механизме действия, преимуществах и возможных побочных эффектах имплантата с этоногестрелом, что очень важно восполнять при проведении консультирования при выборе контрацепции.

При широкой информированности врачей о пролонгированной контрацепции с использованием прогестагенного подкожного имплантата установлено, что мануальным навыком его введения и удаления владеет недостаточное число специалистов, ввиду чего возникает страх неправильного введения контрацептивного средства и связанных с этим побочных эффектов и возможных претензий пациенток. Врачи указывали на неудовлетворенность своими знаниями по коррекции нежелательных явлений, а также считали необходимым формирование навыков первичного и динамического консультирования пользователей данным видом контрацепции на протяжении всего периода действия препарата. Для преодоления психологических трудностей и формирования необходимых умений и навыков для использования имплантационной контрацепции необходимым условием является подготовка врачей путем проведения тренингов по консультированию и отработке мануального навыка выполнения манипуляций. Предварительное обучение-тренинг врачей акушеров-гинекологов с возможностью самостоятельного введения препарата на манекене в условиях, приближенных к реальным, значительно повышает приверженность специалистов к использованию контрацептивного имплантата с этоногестрелом.

Наряду с отработкой техники манипуляции, у врачей имеется потребность получения навыка эффективного консультирования пациенток по контрацепции в целом и по применению имплантатов в частности, поскольку потенциальные пользователи контрацепции, считая, что они благодаря интернету хорошо информированы, в действительности не имеют должных знаний для принятия правильного решения о методе контрацепции, оптимальном для каждой конкретной женщины.



Поступила / Received 27.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2023

Принята в печать / Accepted 14.03.2023

Список литературы / References

- Sedgh G., Bearak J., Singh S., Bankole A., Popinchalk A., Ganatra B. et al. Abortion incidence between 1990 and 2014: global, regional, and subregional levels and trends. *Lancet*. 2016;388(10041):258–267. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30380-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30380-4).
- Jones R.K., Jerman J. Abortion Incidence and Service Availability In the United States, 2014. *Perspect Sex Reprod Health*. 2017;49(1):17–27. <https://doi.org/10.1363/psrh.12015>.
- Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В., Залевская О.В., Шелепова Е.А., Поликарпов А.В. *Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации*. М.; 2020. 170 с. Режим доступа: <http://www.demoscope.ru/weekly/2020/0865/biblio02.php>. Alexandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Ogryzko E.V., Zalevskaya O.V., Shelepova E.A., Polikarpov A.V. *The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and maternity services in the Russian Federation*. Moscow; 2020. 170 p. (In Russ.) Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2020/0865/biblio02.php>.
- Landy U., Darney P., Steinauer J. (eds.). *Advancing Women's Health through Medical Education: A Systems Approach in Family Planning and Abortion*. Cambridge University Press; 2021. 371 p.
- Sech L.A., Mishell D.R. Jr. Oral steroid contraception. *Womens Health (Lond)*. 2015;11:743. <https://doi.org/10.2217/whe.15.82>.
- Trussell J., Aiken A.R.A., Micks E., Guthrie K.A. Efficacy, safety, and personal considerations. In: Hatcher R.A., Nelson A.L., Trussell J., Cwiak C., Cason P., Policar M.S. (eds.) et al. *Contraceptive technology*. 21st ed. New York, NY: Ayer Company Publishers, Inc.; 2018. Available at: <https://contraceptive-technology.org/contraceptive-efficacy-understanding-how-user-and-method-characteristics-play-their-part>.
- Abraham M., Zhao Q., Peipert J.F. Young Age, Nulliparity, and Continuation of Long-Acting Reversible Contraceptive Methods. *Obstet Gynecol*. 2015;126:823. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001036>.
- Бирюкова А.Ю., Волкотруб Т.С. Пролонгированная контрацепция. В: Емельянов Н.В. (ред.). *Инновационные аспекты развития науки и техники: материалы XII Международной научно-практической конференции*,

- Саратов, 12 августа 2021 г. Саратов: ИП Н.В. Емельянов; 2021. С. 240–253. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48420111&pf=1>
- Biryukova A.Yu., Volkotrub T.S. Prolonged contraception. In: Emelyanov N.V. (ed.). *Innovative aspects of the development of science and technology: collection of articles of the XII International Scientific and Practical Conference, Saratov, August 12, 2021*. Saratov: IP Emelyanov N.V.; 2021, pp. 240–253. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prolongirovanaya-kontratsepsiya?ysclid=lgg921bv9q931747867>.
9. Петров Ю.А., Арндт И.Г., Галганова А.М. Современные аспекты имплантационной контрацепции. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2019;21(4):51–55. <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-4-51-55>. Petrov Yu.A., Arndt I.G., Galganova A.M. Modern aspects of implantational contraception. *"Health and Education Millennium"*. 2019;21(4):51–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-4-51-55>.
 10. Кравченко Е.Н., Мордык А.В., Пузырева Л.В., Валева Г.А. Гормональная контрацепция у больных туберкулезом. *Крымский терапевтический журнал*. 2018;(1):54–59. Режим доступа: <http://crintj.ru/Journal.files/2018-1/OA-KravchenkoMordykPuzyrevaValeev-HormonalContraceptionTuberculosisPatient.pdf>
Kravchenko E.N., Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Valeeva G.A. Hormonal contraception at tuberculosis patients. *Crimtan Therapeutic Journal*. 2018;(1):54–59. (In Russ.) Available at: <http://crintj.ru/Journal.files/2018-1/OA-KravchenkoMordykPuzyrevaValeev-HormonalContraceptionTuberculosisPatient.pdf>
 11. Леваков С.А., Боровкова Е.И. Возможности контрацепции на фоне ожирения. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2016;14(1-2):28–33. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/cef/levakov.pdf>.
Levakov S.A., Borovkova E.I. Possibilities of contraception against the background of obesity. *Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2016;14(1-2):28–33. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/cef/levakov.pdf>.
 12. Шербак О.Г., Пивкина О.А. Импланон НКСТ, как метод выбора контрацепции у женщин с наследственной тромбофилией. В: Пестриков Т.Ю. (ред.) *Новые технологии в акушерстве и гинекологии: материалы Дальневосточной региональной научно-практической конференции. Хабаровск, 20–21 мая 2019 года*. Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет; 2019. С. 152–158. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38197872>.
Shcherbakova O.G., Pivkina O.A. Implanon NXT, as a method of choosing contraception in women with hereditary thrombophilia. In: Pestrikov T.Yu. (ed.) *New technologies in obstetrics and gynecology: Collection of scientific papers of the Far Eastern regional Scientific and Practical Conference. Khabarovsk, May 20–21, 2019*. Khabarovsk: Far Eastern State Medical University; 2019, pp. 152–158. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38197872>.
 13. Sansone A., De Rosa N., Giampaolino P., Guida M., Laganà A.S., Di Carlo C. Effects of etonogestrel implant on quality of life, sexual function, and pelvic pain in women suffering from endometriosis: results from a multicenter, prospective, observational study. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(4):731–736. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4851-0>.
 14. O'Grady E.E., Power D.M. Ulnar nerve injury on removal of a contraceptive implant. *Practitioner*. 2016;260:21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020717>.
 15. Kew E.P., Senanayake E., Djearaman M., Bishay E. Migration of contraceptive implant into the left pulmonary arterial system. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2017;25:537. <https://doi.org/10.1177/0218492317716589>.
 16. Арндт И.Г., Олейник В.Ю. Анализ кровянистых выделений при применении подкожных гормональных контрацептивов. *Молодой ученый*. 2016;13(4):30–31. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/117/30645>.
Arndt I.G., Oleinik V.Y. Analysis of bloody discharge when using subcutaneous hormonal contraceptives. *Young Scientist*. 2016;13(4):30–31. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/117/30645>.
 17. Обоскалова Т.А. Проблема контроля менструального цикла при использовании контрацептивного имплантата, содержащего этоногестрел. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013;12(4):68–74. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20340756>.
Oboskalova T.A. The problem of menstrual cycle control when using a contraceptive implant containing etonogestrel. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2013;12(4):68–74. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20340756>.
 18. Кузина О.В. Имплантационная контрацепция: современный взгляд на проблему. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2018;5(4):193–196. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-4-193-196>.
Kuzina O.V. Implantation contraception: a modern view of the problem. *Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2018;5(4):193–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-4-193-196>.
 19. Morrell K.M., Cremers S., Westhoff C.L., Davis A.R. Relationship between etonogestrel level and BMI in women using the contraceptive implant for more than 1 year. *Contraception*. 2016;93:263. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.11.005>.
 20. Карпова И.А., Полякова В.А., Платицын В.А., Багиров Р.Н., Южакова Н.Ю., Дрокина Н.В., Арабаджи О.А. Уровень гомоцистеина у женщин на фоне использования этоногестрел-содержащего имплантата с целью контрацепции. *Университетская медицина Урала*. 2017;3(4):17–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32294157>.
Karpova I.A., Polyakova V.A., Platitsyn V.A., Bagirov R.N., Yuzhakova N.Yu., Drokina N.V., Arabaji O.A. The level of homocysteine in women against the background of using an etonogestrel-containing implant for the purpose of contraception. *Universitetskaya Meditsina Urala*. 2017;3(4):17–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32294157>.
 21. Манонина П.А., Зайнутдинова Ц.Г., Хойрыш А.В., Удальцова Е.С. Особенности использования гормональной рилизинг-системы этоногестрела у женщин с целью контрацепции. В: *Неделя молодежной науки – 2022. Материалы Всероссийского научного форума с международным участием*. Тюмень: Айвекс; 2022. С. 32–33. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48207586&pf=1>.
Manonina P.A., Zaynutdinova Ts.G., Khoirysh A.V., Udaltsova E.S. Features of the use of the hormonal releasing system of etonogestrel in women for the purpose of contraception. In the collection: *Youth Science Week – 2022. Materials of the All-Russian Scientific Forum with international participation*. Tyumen: Aiveks; 2022, pp. 32–33. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48207586&pf=1>.
 22. Романенко В.А., Теплякова М.А. Как влияют подкожные контрацептивы на менструальный цикл. *Молодой ученый*. 2017;(3):48–51. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/137/38896>.
Romanenko V.A., Teplyakova M.A. How subcutaneous contraceptives affect the menstrual cycle. *Young Scientist*. 2017;(3):48–51. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/137/38896>.
 23. Дорожкин В.К., Новикова З.Ж. Инновационный метод контрацепции Импланон НКСТ, опыт применения в ГБУЗ СО СГКГШ15. В: *Успех – инновации, помноженные на профессионализм. Сборник научных работ научно-практической конференции*. Самара: ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава России; 2015. 346 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25427898&selid=25428143>.
Dorozhkin V.K., Novikova Z.Zh. Innovative method of contraception Implanon NXT, experience of application in GBUZ with SGKGS15. In the collection: *Success is innovation multiplied by professionalism. Collection of scientific papers of the scientific and practical conference*. Samara: SamSMU; 2015. 346 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25427898&selid=25428143>.
 24. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. *Гормональная контрацепция (школа для врачей)*. М.: Медиа Менте; 2016. 181 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30706763>.
Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A. *Hormonal contraception (school for doctors)*. Moscow: Media Mente; 2016. 181 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30706763>.
 25. Пустотина О.А. Чистогестагенная имплантационная контрацепция (обзор международных клинических рекомендаций). *Медицинский совет*. 2015;(20):5–6. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/464>.
Pustotina O.A. Progestin-only implant contraception (a review of global clinical guidelines). *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(20):5–6. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/464>.
 26. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А. Прогестеронсодержащие контрацептивы: место в практической гинекологии (в помощь практикующему врачу). *Гинекология*. 2018;20(3):48–51. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.3.48-51.
Dobrokhotova Y.E., Borovkova E.I., Zaleskaya S.A. Progesterone contraceptives: a place in practical gynecology (to practitioner aid). *Gynecology*. 2018;20(3):48–51. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.3.48-51.
 27. Кузнецова И.В. Место прогестагенных оральных контрацептивов в гинекологической практике. *Медицинский алфавит*. 2019;1(1):19–26. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-19-26](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-19-26).
Kuznetsova I.V. The place of progestogenic oral contraceptives in gynecological practice. *Medical Alphabet*. 2019;1(1):19–26. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-19-26](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-19-26).

Вклад авторов:

Концепция статьи – Обоскалова Т.А.
 Написание текста – Коваль М.В., Росюк Е.А., Воронцова А.В.
 Обзор литературы – Коваль М.В.
 Перевод на английский язык – Росюк Е.А.
 Анализ материала – Воронцова А.В., Коваль М.В.
 Статистическая обработка – Коваль М.В.

Contribution of the authors:

The concept of the article – **Tatiana A. Oboskalova**

Literature review – **Marina V. Koval**

Translation into English – **Elena A. Rosyuk**

Material analysis – **Anna V. Vorontsova, Marina V. Koval**

Statistical processing – **Marina V. Koval**

Согласие пациентов на публикацию. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными. Данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Информация об авторах:

Обоскалова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; oboskalova.tat@yandex.ru

Воронцова Анна Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; a_valerevna@mail.ru

Росюк Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; elenakdc@yandex.ru

Коваль Марина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; marinakoval1203@gmail.com.

Information about the authors:

Tatiana A. Oboskalova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; oboskalova.tat@yandex.ru

Anna V. Vorontsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; a_valerevna@mail.ru

Elena A. Rosyuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; elenakdc@yandex.ru

Marina V. Koval, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; marinakoval1203@gmail.com

Мультидисциплинарный подход в лечении миомы матки

О.А. Слюсарева^{1✉}, Lelechka.86@mail.ru, А.Э. Маркаров¹, С.В. Апресян^{2,3}, Ю.Э. Доброхотова⁴, С.А. Хлынова⁴, В.И. Димитрова¹, С.А. Папоян^{1,4}, Э.А. Маркова⁴

¹Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

²Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³Институт усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. В когортном проспективном сравнительном исследовании изучена эффективность предоперационной терапии препаратом Гинестрил при лечении симптомной миомы матки и анемии различной степени тяжести.

Цель. Оценить эффективность предоперационной терапии препаратом мифепристон у пациенток с миомой матки и хронической железодефицитной анемией различной степени тяжести.

Материалы и методы. В исследование было включено 70 женщин, которым запланировано органосохраняющее хирургическое лечение по поводу симптомной миомы матки с 01.01.2017 г. по 31.12.2022 г., 50 пациенткам был назначен Гинестрил в дозе 50 мг/сут (1 таблетка) с первого дня менструального цикла в непрерывном режиме в течение трех месяцев. С учетом противопоказаний к его применению 20 пациенток отказались от приема препарата в предоперационном периоде и получали симптоматическую гемостатическую терапию – они составили контрольные группы. Пациенты обеих групп получали антианемическую терапию с использованием таблетированной формы железа (III) гидроксид полимальтозата 250–300 мг/сут перорально. В зависимости от размеров, количества, типа и локализации миоматозных узлов по классификации FIGO 2011 г., заинтересованности пациенток в репродуктивной функции 40 пациенткам проведено органосохраняющее оперативное вмешательство.

Результаты. Анализ динамики лабораторных показателей продемонстрировал, что в группах после терапии препаратом Гинестрил гемоглобин достиг нормальных значений у всех женщин, в среднем составив $123,4 \pm 8,2$ г/л по сравнению с исходным значением $84,3 \pm 6,7$ г/л, $p < 0,05$. Также было отмечено достоверное повышение ферритина, в среднем составившего $12,2 \pm 1,9$ мкг/л по сравнению с $8,8 \pm 0,8$ мкг/л до лечения, уровня сывороточного железа до $12,8 \pm 1,0$ по сравнению с $8,0 \pm 0,8$ до лечения, а также снижение ОЖСС $72,1 \pm 3,5$ по сравнению с $96,7 \pm 4,8$ до лечения ($p < 0,05$).

Выводы. Комплексный мультидисциплинарный подход в лечении миомы матки, включающий проведение предоперационной подготовки препаратом Гинестрил, миомэктомию с применением окклюдизирующих и рентгенэндоваскулярных методик, позволил сохранить репродуктивную функцию 50 пациенткам с симптомной миомой матки и анемией различной степени тяжести.

Ключевые слова: миома матки, эмболизация маточных артерий, временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий, Гинестрил

Для цитирования: Слюсарева О.А., Маркаров А.Э., Апресян С.В., Доброхотова Ю.Э., Хлынова С.А., Димитрова В.И., Папоян С.А., Маркова Э.А. Мультидисциплинарный подход в лечении миомы матки. *Медицинский совет.* 2023;17(5):58–71. <https://doi.org/10.21518/ms2023-090>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multidisciplinary approach in the treatment of uterine fibroids

Olga A. Slyusareva^{1✉}, Lelechka.86@mail.ru, Arnold E. Markarov¹, Sergey V. Apresyan^{2,3}, Julia E. Dobrokhotova⁴, Svetlana A. Khlynova⁴, Valentina I. Dimitrova¹, Simon A. Papoyan^{1,4}, Eleonora A. Markova⁴

¹Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³Institute for Advanced Medical Studies, Pirogov National Medical and Surgical Center; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The efficacy of preoperative therapy with Gynestril in the treatment of symptomatic uterine fibroids and anaemia of various degrees of severity was studied in the prospective, comparative cohort study.

Aim. To evaluate the efficacy of preoperative therapy with mifepristone in patients with uterine fibroids and chronic iron deficiency anaemia of various degrees of severity.

Materials and methods. The study included 70 women who were scheduled to undergo the organ-preserving surgical treatment due to symptomatic uterine fibroids from January 1, 2017 to December 31, 2022. 50 patients received Gynestril at a dose of 50 mg/day (1 tablet) from day 1 of the menstrual cycle for 3 consecutive months. Due to contraindications to its use, 20 patients refused

to administer the drug in the preoperative period and received symptomatic haemostatic therapy, and were included in the control groups. The patients of both groups received anti-anaemic therapy with iron(III)-hydroxide polymaltose tablets, 250–300 mg/day orally. 40 patients underwent the organ-preserving surgery depending on the size, number, type and localization of uterine fibroids according to the FIGO 2011 classification and patients' motivation to preserve their reproductive function.

Results. The analysis of changes in the laboratory test results revealed that hemoglobin levels in the groups after Gynestril therapy reached reference ranges in all women, averaging 123.4 ± 8.2 g/l as compared to the baseline value 84.3 ± 6.7 g/l, $p < 0.05$. It was also noted that ferritin levels increased significantly, averaging 12.2 ± 1.9 μ g/l compared to the pre-treatment level 8.8 ± 0.8 μ g/l, serum iron levels reached 12.8 ± 1.0 compared to the pre-treatment level 8.0 ± 0.8 , and TIBC level reduced to 72.1 ± 3.5 compared to the pre-treatment level 96.7 ± 4.8 ($p < 0.05$).

Conclusions. A comprehensive multidisciplinary approach to the treatment of uterine fibroids, including preoperative therapy with Gynestril, myomectomy using occlusive and X-ray endovascular techniques preserved the reproductive function in 50 patients with symptomatic uterine fibroids and anaemia of various degrees of severity.

Keywords: uterine fibroids, uterine artery embolization, temporary balloon occlusion of the internal iliac arteries, Gynestril

For citation: Slyusareva O.A., Markarov A.E., Apresyan S.V., Dobrokhotova Ju.E., Khlynova S.A., Dimitrova V.I., Papoyan S.A., Markova E.A. Multidisciplinary approach in the treatment of uterine fibroids. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(5):58–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-090>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Современная женщина, живя в эпоху эколого-репродуктивного диссонанса, располагает ограниченными возможностями выполнить биологический сценарий ввиду сложившихся социокультурных особенностей: приоритетности карьеры, внебрачных отношений, позднего деторождения. На фоне готовности к материнству время рождения первого ребенка откладывается до возраста в 30–35 лет. При этом в типичных случаях, не принимая препаратов, подавляющих овуляцию, в течение репродуктивного периода женщина постоянно испытывает значительную функциональную нагрузку на яичники, что постепенно истощает физиологические возможности и разбалансирует гормональную регуляцию циклических процессов в репродуктивной системе, и система работает с перегрузкой, что способствует развитию гиперпластических процессов матки. Также ранний половой дебют, инфекции, передаваемые половым путем, увеличение числа абортотакже в свою очередь приводят к бесплодию. Более того, антропологи сообщают о новой типологии заболеваемости женщин в экономически развитой среде: репродуктивная система женщины эволюционно не приспособлена долго существовать вне беременности и лактации. С точки зрения биологии именно в отступлении от эволюционно сформированной репродуктивной программы кроется одна из ведущих причин глобального роста гинекологической заболеваемости во всем мире в текущем столетии. В первую очередь это относится к гиперпластическим и неопластическим болезням [1].

В структуре гинекологической заболеваемости миома матки занимает второе место [2]. Миома матки относится к числу наиболее распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов и встречается у каждой 4–5-й гинекологической пациентки старше 35 лет [3–5].

Следует отметить, что в репродуктивном возрасте миома матки не только оказывает выраженное негативное

влияние на качество жизни женщины, но и ограничивает ее репродуктивный потенциал [2, 6–8]. Известно, что миома матки диагностируется у каждой четвертой пациентки (23,5%) с бесплодием, при этом первичное бесплодие выявляется в 18–24% случаев, вторичное – в 25–56%. Это влечет за собой ежегодный рост числа органосохраняющих пластических операций на матке [9]. Проблема выбора оптимального метода лечения миомы матки на сегодняшний день продолжает оставаться актуальной. В любом случае перед врачом стоит вопрос – как оптимизировать репродуктивную функцию женщины и улучшить качество жизни в результате терапии. Информировав пациентку о методах лечения, врач в каждом индивидуальном случае должен оценить эффективность, прогноз и риски медицинской интервенции [10–13].

В настоящее время существуют следующие методы лечения миомы матки: консервативно-пластический: миомэктомии (лапаротомические, лапароскопические, гистерорезектоскопии); временно-регрессионный: (агонисты ГнРГ, мифепристон); стабильно-регрессионный (ишемический): эмболизация маточных артерий (ЭМА), лапароскопическая окклюзия маточных артерий. Выбор хирургического метода лечения миомы матки, одного из самых распространенных гинекологических заболеваний, продолжает оставаться актуальным вопросом на стыке междисциплинарных отношений в современной медицине [9, 11, 12]. В связи с этим большее внимание медицинского сообщества уделяется возможностям органосохраняющих технологий, в т. ч. включающих комбинацию альтернативных способов хирургического лечения, с целью сохранения не только репродуктивной функции, но и исходного качества жизни [9, 11–14]. В последнее десятилетие в России, как и во многих зарубежных странах с высоким экономическим уровнем развития, у женщин сформировалась потребность к реализации репродуктивного потенциала в более позднем возрасте. Близость расположения узлов к крупным сосудистым пучкам, особенно в случаях интралигаментарной

и перешеечной локализации, серьезно ограничивает возможность миомэктомии из-за риска массивного кровотечения [9, 11, 15–18].

К хирургическим методам профилактики кровопотери следует отнести как технику самой операции (выбор хирургического доступа, направление разреза миометрия, различные техники ушивания раны, применение лазера, аргона и электрокоагуляции), так и окклюзирующие сосудистые техники (временная окклюзия маточных артерий, ЭМА), временная окклюзия или временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий (ВПА)) [9, 11–12, 15–18]. Выполнение миомэктомии лапароскопическим доступом имеет ряд доказанных преимуществ, однако даже в руках квалифицированного хирурга представляет определенную сложность, особенно при больших размерах или неудобном расположении узлов. Для ликвидации этих недостатков и сохранения преимуществ лапароскопического доступа хирурги используют различные приемы. Особого внимания заслуживают методики: временной окклюзии ВПА (Патент РФ на изобретение №2407467) [15] и временной баллонной окклюзии ВПА (Патент РФ на изобретение №2663437) [18], т. к. они являются надежными и воспроизводимыми и позволяют достоверно снизить кровопотерю, вероятность переливания компонентов крови и сроки пребывания больных в стационаре, не оказывая значимого влияния на общую длительность операции [15–18]. Особого внимания заслуживает миомэктомия при шеечном расположении миоматозных узлов. Сложность удаления таких узлов, да даже и гистерэктомии, вызвана высоким риском кровотечения, связанного с особенностями кровоснабжения шейки матки, которая получает основное кровоснабжение от нисходящих ветвей маточных артерий и восходящих ветвей влагалищных артерий, из влагалищных сплетений, поэтому при таком расположении миоматозных узлов применяется методика вагинальной миомэктомии с временной окклюзией общих подвздошных артерий (ОПА) (Патент РФ на изобретение №2777243) [19].

Несмотря на многочисленные хирургические методики лечения миомы матки, проведение миомэктомии при симптомных миомах матки крупных размеров осуществляется в большинстве случаев на фоне хронической железодефицитной анемии, что требует проведения пациенткам предоперационной подготовки с целью исключения интраоперационных и послеоперационных осложнений.

Патогенетически обоснованной концепцией лечения миомы матки является комбинированное воздействие – медикаментозное и хирургическое. В литературе широко дискутируется вопрос о последовательности этих методов, длительности гормональной терапии и выбора препарата [14, 20].

Основная цель медикаментозной терапии – уменьшение тяжести клинических симптомов, восстановление фертильности, сохранение менструальной функции. Она предполагает применение следующих групп препаратов: модуляторов прогестероновых рецепторов, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ). Основными преимуществами новых алгоритмов терапии миомы

матки являются: увеличение интервала времени для подготовки пациентки к операции, более выраженное уменьшение размеров миомы, что позволяет провести органосохраняющую операцию менее травматично, возможность выиграть время у женщин с приближающейся менопаузой до наступления естественного менопаузального регресса миомы матки, снижение риска осложнений при оперативном вмешательстве [20, 21].

Широко назначаемые для предоперационной подготовки агнРГ приостанавливают рост, как правило, миоматозных узлов небольших размеров, создавая искусственную менопаузу. В то же время последующее выполнение органосохраняющей операции становится затруднительным из-за потери псевдокапсулы миоматозного узла и из миомэктомии операция превращается в миометрэктомию, поскольку выделение миоматозного узла напоминает «очищение от кожуры засохшего апельсина». Необходимо учитывать побочные проявления агнРГ, которые возможно назначать лишь короткими курсами (не более 6 мес.): приливы, депрессии, снижение либидо, вагиниты, снижение минеральной плотности костной ткани, проявляющееся болями в костях. Данные проявления снижают качество жизни и, как следствие, комплаентность, что ограничивает назначение агнРГ [21–23].

По мнению большинства исследователей, модуляторы прогестероновых рецепторов, первым препаратом среди которых стал мифепристон, являются многообещающими в предоперационном лечении миомы матки [20]. В России зарегистрирован препарат мифепристон с дозировкой 50 мг для приема один раз в день Гинестрил (STADA). Он имеет существенные преимущества среди множества других методов лечения благодаря высокой клинической эффективности и хорошей переносимости, что позволяет успешно использовать его при лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста [24].

В отличие от агнРГ мифепристон не вызывает дефицита эстрогенов и не трансформирует псевдокапсулу миомы, поэтому и не вызывает трудностей при выполнении миомэктомии.

Возможность применения органосохраняющего лечения у пациенток с миомой матки обуславливает правомочность комплексных лечебных мероприятий: предоперационной терапии, миомэктомии и противорецидивной терапии в послеоперационном периоде.

Цель исследования – оценить эффективность предоперационной терапии препаратом мифепристон у пациенток с симптомной миомой матки и хронической железодефицитной анемией различной степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ». В когортное проспективное сравнительное исследование было включено 70 женщин, которым запланировано органосохраняющее хирургическое лечение по поводу симптомной миомы матки с 01.01.2017 г. по 31.12.2022 г. Исследование не имело

конфликта интересов и осуществлялось без финансовой поддержки фармацевтических компаний.

Критерии включения в исследование: возраст 25–45 лет, средний возраст $34 \pm 5,5$; миома матки с диаметром узлов более 7 см; нарушение менструального цикла по типу обильных менструальных кровотечений, приводящее к анемизации; наличие у пациенток хронической железодефицитной анемии легкой и/или средней степени тяжести, желание пациентки сохранить менструальную и репродуктивную функцию; отсутствие выраженной эндокринной и соматической патологии (бронхиальная астма, сахарный диабет и др.), наличие информированного согласия пациентки на проведение предоперационной терапии с последующим оперативным лечением.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 45 лет, аллергические реакции на мифепристон, отягощенный соматический анамнез, заболевания печени, гиперпластические процессы матки (аденомиоз, гиперплазия эндометрия).

В зависимости от вида предстоящего органосохраняющего лечения пациентки были разделены на группы (табл. 1).

Объем обследования включал стандартные клинические, лабораторные и морфологические методы исследования.

До применения препарата проводился сбор данных, подтверждающих возможность участия пациенток в исследовании: критерии включения/исключения; антропометрические данные; факт курения и употребления алкоголя; жалобы; анамнез; сопутствующие заболевания; общий осмотр; термометрия; гинекологический статус; УЗИ с доплерометрией; общеклинические лабораторные исследования и вид предполагаемого органосохраняющего оперативного лечения.

Клинико-анамнестический метод – изучение гинекологического анамнеза, особенности течения и длительности заболевания. Оценка соматического статуса с использованием визуальных и физикальных методов. Клиническое лабораторное обследование включало: клинический анализ крови; общий анализ мочи; биохимию крови; определение сывороточного железа, ферритина и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС); коагулограмму; группу крови, резус фактор; бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала.

Инструментальное обследование включало: трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ малого таза с доплерометрией. Объем матки вычисляли по формуле $V \text{ матки} = L \times W \times H \times 0,523$, где $V \text{ матки}$ – объем

матки (см^3), L – длина матки, W – ширина матки, H – толщина (см) и 0,523 – постоянный коэффициент.

Материал для морфологического исследования забирался во время инвазивных методов диагностики (аспирационной биопсии эндометрия, гистероскопии, отдельного лечебно-диагностического выскабливания).

Гинестрил назначен 50 пациенткам в дозе 50 мг/сут (1 таблетка) с первого дня менструального цикла в непрерывном режиме в течение трех месяцев с учетом противопоказаний к его применению; 20 пациенток отказались от приема препарата в предоперационном периоде и получали симптоматическую гемостатическую терапию, затем они составили контрольные группы. Пациенты обеих групп получали антианемическую терапию с использованием таблетированной формы железа (III) гидроксид полимальтозата 250–300 мг/сут перорально.

В зависимости от размеров, количества, типа и локализации миоматозных узлов по классификации FIGO 2011 г., заинтересованности пациенток в репродуктивной функции 40 пациенткам проведено органосохраняющее оперативное вмешательство.

Селективная ЭМА проведена 30 пациенткам, не планирующим беременность и реализовавшим свою репродуктивную функцию, с использованием частиц 700–900 мкр. На контрольных ангиограммах маточные артерии визуализировались только в проксимальных сегментах, внутриматочная артериальная сеть не контрастировалась.

Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий проведена 15 пациенткам (10 основной и 5 контрольной группы) [11]. Операции выполняли с помощью комплекта оборудования для эндоскопических операций фирмы Karl Storz с применением моно- и биполярных электродов.

Лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий проведена 13 пациенткам (10 основной и 3 контрольной группы) по методике Патента РФ на изобретение №2663437 [18]. Операции выполняли с помощью комплекта оборудования для эндоскопических операций фирмы Karl Storz с применением моно- и биполярных электродов.

Вагинальная миомэктомия с временной окклюзией общих подвздошных артерий проведена 12 пациенткам (10 основной и 2 контрольной группы) с шеечной миомой матки по методике Патента РФ на изобретение №2777243 [19].

Основными параметрами эффективности применения Гинестрила считали изменения размеров матки и миоматозных узлов, уровня гемоглобина по сравнению с исходными

● **Таблица 1.** Дизайн исследования

● **Table 1.** Study design

Хирургическое органосохраняющее лечение (n = 40)				ЭМА (n = 30)	
Без предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес.		Предоперационная подготовка препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес.		Без предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес.	После предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес.
	Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий	Лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией ВПА	Вагинальная миомэктомия с временной баллонной окклюзией ОПА		
10	10	10	10	10	20

значениями, длительности оперативного лечения и объема интраоперационной кровопотери, длительности госпитализации.

Оценку переносимости препаратов пациенткам проводили на основании частоты возникновения побочных эффектов, динамического клинического наблюдения и комплаентности по клинико-психологической тестовой методике Мориски – Грина. COMPLAINTными считали пациенток, набравших 4 балла; о недостаточности приверженности свидетельствовала оценка 3 балла, о некомплаентности – 2 балла и менее.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ STATISTICA 12,0; SPSS. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии,

стандартного отклонения, 95%-ного доверительного интервала. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования были получены данные об анамнезе, особенностях течения заболевания.

Возраст обследуемых женщин 25–45 лет (средний – 34 ± 5,5 года). При анализе медико-социальной характеристики групп не было выявлено статистически значимых различий в менархе и начале половой жизни, индексе массы тела, длительности заболевания, а также сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний (табл. 2).

● **Таблица 2.** Медико-социальная характеристика пациенток сравниваемых групп

● **Table 2.** Medical and social characteristics of patients in the compared groups

Параметры	Группы					
	Хирургическое органосохраняющее лечение (n = 40)				ЭМА (n = 30)	
	Без предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес. (n = 10)	Предоперационная подготовка препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес.			Без предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес. (n = 10)	После предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес. (n = 20)
Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий (n = 10)		Лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 10)	Вагинальная миомэктомия с временной баллонной окклюзией ОПА (n = 10)			
Возраст, годы (M ± m)	34 ± 3,6	30 ± 2,4	31 ± 3,6	36 ± 2,4	39 ± 3,2	38 ± 2,8
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± m)	24 ± 3,8	24 ± 3,5	25 ± 2,8	22 ± 3,2	25 ± 2,8	27 ± 1,2
Менархе, годы (M ± m)	14 ± 1,2	13 ± 2,8	13 ± 1,6	14 ± 2,8	14 ± 0,8	13 ± 2,2
Возраст начала половой жизни, годы (M ± m)	18 ± 4,2	17 ± 2,2	16 ± 2,2	18 ± 3,2	20 ± 1,2	18 ± 1,2
Характеристика менструальной функции, n (%): • не нарушена • нарушена	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Болевой синдром (ВРШ, ЦРШ, мимическая оценка боли Wong – Baker), n (%): • не выражен • выражен	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Длительность заболевания (M ± m), лет	3,5 ± 1,8	4,4 ± 2,6	5,5 ± 1,8	5,4 ± 2,6	5,2 ± 3,6	4,8 ± 2,4
Беременность и их исходы: • роды, n (%) • искусственные аборты, n (%) • выкидыш, n (%) • внематочная беременность, n (%)	2 (20,0) 3 (30,0) 3 (30,0) 2 (20,0)	5 (50,0) 4 (40,0) 1 (10,0) 1 (10,0)	3 (30,0) 3 (30,0) 3 (30,0) 2 (20,0)	4 (40,0) 2 (20,0) 5 (33,3) 1 (6,6)	10 (100) 6 (60,0) 5 (50,0) 1 (10,0)	20 (100) 18 (90,0) 5 (40,0) 1 (5,0)
Сопутствующие гинекологические заболевания, n (%)	5 (50,0)	4 (40,0)	5 (30,0)	2 (20,0)	5 (50,0)	4 (20,0)
Бесплодие, n (%): • первичное • вторичное	2 (20,0) 3 (30,0)	4 (40,0) 6 (60,0)	1 (10,0) 4 (40,0)	1 (10,0) 3 (30,0)	- 1 (10,0)	- 1 (5,0)
Соматические заболевания, n (%)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	20 (100)

* $p < 0,05$ по отношению к контролю в соответствующих группах.

При сборе анамнеза у 100% пациенток отмечалось нарушение менструального цикла по типу обильных менструальных кровотечений, 100% женщин беспокоил болевой синдром разной степени выраженности.

Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась по вербальной рейтинговой (ВРШ), цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) и мимической оценки боли Wong – Baker. У 25 пациенток присутствовала слабая боль по ВРШ, 2 балла по ЦРШ, которую можно было игнорировать. У 30 пациенток присутствовала боль средней интенсивности по ВРШ, 4–5 баллов по ЦРШ, которая мешала деятельности; у 15 пациенток отмечалась сильная боль по ВРШ, 7 баллов ЦРШ, которая мешала основным потребностям.

Длительность заболевания с момента выявления составила от 3 до 8 лет.

Гинекологический анамнез был отягощен у 25 женщин, у 18 из них отмечались заболевания шейки матки и у 15 – воспалительные заболевания органов малого таза.

Соматический анамнез был отягощен у 70 пациенток: у 70 выявлена железодефицитная анемия различной степени тяжести, у 3 – ожирение, у 6 – заболевание желудочно-кишечного тракта и у 4 – заболевания сердечно-сосудистой системы.

В клиническом анализе крови уровень гемоглобина – от 70 до 100 г/л, среднее ($89 \pm 8,9$) число лейкоцитов, тромбоцитов в пределах нормы.

В биохимическом анализе крови средний уровень содержания железа $7,3 \pm 1,4$ мкмоль/л, ферритина $8,8 \pm 1,1$ мкг/л и ОЖСС $90 \pm 10,4$ мкмоль/л. В коагулограмме изменений не выявлено.

При аспирационной биопсии эндометрия на 5–7-й день менструального цикла патологии эндометрия не выявлено.

При УЗИ размеры матки соответствовали сроку от 7 до 16 нед. беременности, объем матки от 85,45

до 1 706,6 см³, количество миоматозных узлов от 1 до 4, наибольший линейный размер миоматозных узлов от 7 до 11 (табл. 3).

С первого дня менструального цикла 50 пациенткам назначен прием препарата Гинестрил в дозе 50 мг/сут в непрерывном режиме в течение 3 мес.

Через 1 мес. после приема препарата Гинестрил отмечено развитие аменореи у 100% больных.

Через 1 мес. после приема препарата Гинестрил у 40 пациенток болевой синдром отсутствовал. У 10 пациенток, которых беспокоила сильная боль, через месяц после лечения Гинестрилом присутствовала слабая боль по ВРШ, 2 балла по ЦРШ, которую они спокойно могли переносить без использования нестероидных противовоспалительных препаратов. Данные симптомы исчезли у пациенток спустя 3 мес. после медикаментозного лечения.

У 20 пациенток, отказавшихся от приема Гинестрила, спустя как месяц, так и три после симптоматического лечения обильных менструальных кровотечений гемостатическими препаратами, интенсивность боли не изменилась. У 5 пациенток присутствовала слабая боль по ВРШ, 2 балла по ЦРШ, которую можно было игнорировать. У 10 пациенток присутствовала боль средней интенсивности по ВРШ, 4–5 баллов по ЦРШ, которая мешала деятельности; у 5 пациенток отмечалась сильная боль по ВРШ, 7 баллов ЦРШ, которая снижала качество жизни.

По результатам клинического и биохимического анализа крови у 70 пациенток выявлена хроническая железодефицитная анемия легкой и средней степени тяжести. Динамика лабораторных показателей представлена в табл. 4.

Анализ динамики лабораторных показателей продемонстрировал, что в группах после терапии препаратом Гинестрил гемоглобин достиг нормальных значений у всех женщин, в среднем составив $123,4 \pm 8,2$ г/л

● **Таблица 3.** Исходные УЗ-характеристики матки и миоматозных узлов

● **Table 3.** Baseline ultrasound findings of uterus and uterine fibroids

Параметры	Группы											
	Хирургическое органосохраняющее лечение (n = 40)								ЭМА (n = 30)			
	Без предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес. (n = 10)		Предоперационная подготовка препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес.						Без предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес. (n = 10)		После предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес. (n = 20)	
			Лапароскопическая миомэктомиа с временной окклюзией маточных артерий (n = 10)		Лапароскопическая миомэктомиа с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 10)		Вагинальная миомэктомиа с временной баллонной окклюзией ОПА (n = 10)					
М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	
Наибольший линейный размер матки, см	13,6	12,6–14,6	14,5	13,0–16,0	15,0	13,5–16,5	7,0	6,0–8,0	13,7	12,7–14,7	14,1	12,9–15,3
Объем матки, см ³	897,5	828,4–966,6	1 142,2	897,5–1 386,9	1 427,8	1 149,0–1 706,6	109,8	78,45–141,15	979,1	803,7–1154,5	1 246,3	890,6–1602,0
Количество миоматозных узлов	3	2–4	3	2–4	2	1–3	2	1–3	2	1–3	2	1–3
Наибольший линейный размер доминирующего узла, см	8,1	7,1–9,1	9,0	7,5–10,5	9,5	8,0–11,0	8,4	7,6–9,2	8,2	7,2–9,2	8,6	7,4–9,8

* p < 0,05 по отношению к контролю в соответствующих группах.

● **Таблица 4.** Динамика клинико-лабораторных показателей у пациенток с симптомной миомой матки
 ● **Table 4.** Changes in clinical and laboratory test results in patients with symptomatic uterine fibroids

Параметры		Группы					
		Хирургическое органосохраняющее лечение (n = 40)				ЭМА (n = 30)	
		Без предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес. (n = 10)	Предоперационная подготовка препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес.			Без предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес. (n = 10)	После предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес. (n = 20)
Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий (n = 10)	Лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 10)		Вагинальная миомэктомия с временной баллонной окклюзией ОПА (n = 10)				
Гемоглобин (M ± m), г/л	До лечения	88 ± 5,6	80 ± 4,6	77 ± 6,4	100 ± 3,4	96 ± 8,2	86 ± 5,7
	Спустя 3 мес. после терапии	99 ± 7,4	122 ± 9,6**	126 ± 8,4**	125 ± 11,2**	105 ± 6,4	129 ± 8,8**
Ферритин (M ± m), мкг/л	До лечения	9,3 ± 0,9	8,9 ± 1,2	8,8 ± 0,4	9,5 ± 0,5	8,6 ± 0,7	8,7 ± 0,8
	Спустя 3 мес. после терапии	9,9 ± 0,9	13,2 ± 1,1**	14,5 ± 1,9**	13,2 ± 1,5**	9,6 ± 0,9	11,2 ± 0,9**
Железо (M ± m), мкмоль/л	До лечения	8,4 ± 1,1	7,4 ± 0,8	8,0 ± 1,1	9,9 ± 0,6	8,9 ± 1,4	8,0 ± 1,2
	Спустя 3 мес. после терапии	9,5 ± 0,8	12,2 ± 0,9**	11,4 ± 0,7**	13,4 ± 0,9**	9,1 ± 1,2	14,5 ± 2,5**
ОЖСС (M ± m), мкмоль/л	До лечения	100 ± 10,4	90,2 ± 9,4	101,2 ± 8,4	90,6 ± 10,1	98,7 ± 8,4	103,9 ± 7,6
	Спустя 3 мес. после терапии	90,0 ± 9,4	73,1 ± 1,4**	72,6 ± 2,8**	73,0 ± 4,4**	89,0 ± 5,4	72,4 ± 3,5**

* p < 0,05 по отношению к контролю в соответствующих группах.

** p < 0,05 по отношению к исходным параметрам до лечения.

по сравнению с исходным значением $84,3 \pm 6,7$ г/л, $p < 0,05$. Также было отмечено достоверное повышение ферритина, в среднем составившего $12,2 \pm 1,9$ мкг/л по сравнению с $8,8 \pm 0,8$ мкг/л до лечения, уровня сывороточного железа до $12,8 \pm 1,0$ по сравнению с $8,0 \pm 0,8$ до лечения и снижение ОЖСС $72,1 \pm 3,5$ по сравнению с $96,7 \pm 4,8$ до лечения ($p < 0,05$). У 20 пациенток, не получавших медикаментозную терапию препаратом Гинестрил, а лишь симптоматическую гемостатическую и антианемическую терапию, изменилась степень анемии из средней в легкую степень тяжести. Гемоглобин, ферритин, сывороточное железо и ОЖСС не достигли референсных значений ни у одной пациентки. Следовательно, прием препарата мифепристон в предоперационном периоде у пациенток с симптомной миомой матки останавливает обильные менструальные кровотечения, в результате чего происходит на 40% более эффективное восстановление показателей гемоглобина до нормальных значений, восстановление лабораторных показателей, определяющих степень тяжести анемии, до референсных значений.

В исследование были включены пациентки с отсутствием заболеваний печени и показателями аминотрансфераз в пределах референсных значений. За время исследования не было выявлено отклонений показателей печеночных ферментов от референсных значений.

После проведенного медикаментозного курса препаратом мифепристон размер доминантных миоматозных узлов достоверно уменьшился у большей части больных в среднем на 30%. Наибольшее уменьшение

наблюдалось в узлах с центрипетальным ростом. Размеры матки уменьшились в среднем на 21%, а объем матки на 25% по сравнению с исходными значениями. В группах, получавших симптоматическую гемостатическую терапию, изменений размеров матки и миоматозных узлов не выявлено (табл. 5).

Изначально целью нашего исследования явилась предоперационная подготовка пациенток с миомой матки, ОМК и анемией для создания оптимальных условий для проведения органосохраняющего хирургического лечения. У большинства женщин после проведенной медикаментозной терапии, несмотря на прекращение менструальных кровотечений и коррекцию анемии, снижение болевого синдрома, показания к операции сохранялись в связи с размерами узлов, желанием женщин сохранить репродуктивную функцию.

В зависимости от размеров, типа и локализации миоматозных узлов по классификации FIGO 2011 г., заинтересованности в репродуктивной функции 50 пациенткам проведено хирургическое органосохраняющее лечение, 30 пациенткам, не заинтересованным в беременности, – ЭМА.

Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий проведена 15 пациенткам (10 основной и 5 контрольной группы) с размерами миоматозных узлов от 6,0 до 8,0 см, 2–5-го типа по классификации FIGO 2011 г. (рис. 1).

Длительность оперативного вмешательства у пациенток, не получавших предоперационное лечение

● **Таблица 5.** УЗ-характеристика матки и миоматозных узлов после лечения
 ● **Table 5.** Post-treatment ultrasound findings of uterus and uterine fibroids

Параметры		Группы											
		Хирургическое органосохраняющее лечение (n = 40)								ЭМА (n = 30)			
		Без предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес. (n = 10)		Предоперационная подготовка препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес.						Без предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес. (n = 10)		После предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес. (n = 20)	
				Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий (n = 10)		Лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 10)		Вагинальная миомэктомия с временной баллонной окклюзией ОПА (n = 10)					
		М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ
Наибольший линейный размер матки, см	До лечения	13,6	12,6–14,6	14,5	13,0–16,0	15,0	13,5–16,5	7,0	6,0–8,0	13,7	12,7–14,7	14,1	12,9–15,3
	Спустя 3 мес. после терапии	13,5	12,5–14,6	12,5*	11,5–13,5	13,5*	12,5–14,5	6,8	6,0–8,0	13,6	12,6–14,8	12,6*	11,6–13,6
Объем матки, см ³	До лечения	897,5	828,4–966,6	1 142,2	8 97,5–1 386,9	1 427,8	1 149,0–1 706,6	109,8	78,45–141,15	979,1	803,7–1154,5	1 246,3	890,6–1602,0
	Спустя 3 мес. после терапии	896,4	827,3–967,7	902,2*	752,2–1052,2	1 101,4*	1000–1202,8	106,7	73,7–139,7	980,0	802,7–1155,6	869,9*	800,9–1009,7
Количество миоматозных узлов	До лечения	3	2–4	3	2–4	2	1–3	2	1–3	2	1–3	2	1–3
	Спустя 3 мес. после терапии	3	2–4	3	2–4	2	1–3	2	1–3	2	1–3	2	1–3
Наибольший линейный размер доминирующего узла, см	До лечения	8,1	7,1–9,1	9,0	7,5–10,5	9,5	8,0–11,0	8,4	7,6–9,2	8,2	7,2–9,2	8,6	7,4–9,8
	Спустя 3 мес. после терапии	8,0	7,0–9,0	6,0*	5,5–6,5	8,1*	7,1–9,1	7,4	7,0–7,8	8,1	7,1–9,2	6,0*	5,6–6,4

* p < 0,05 по отношению к исходным параметрам до лечения.

препаратом мифепристон, составила 100 ± 20 мин, интраоперационная кровопотеря – 400 ± 100 мл; у пациенток, получавших медикаментозную терапию препаратом мифепристон до операции, длительность операции – 70 ± 15 мин, интраоперационная кровопотеря – 200 ± 100 мл. Несмотря на использование окклюдующих методик, кровоснабжение миоматозных узлов сохраняется за счет восходящих ветвей из влагалищных сплетений, и при больших размерах миоматозных узлов операция сопровождается интраоперационной кровопотерей, которая достоверно снижается ($p < 0,05$) после предоперационной подготовки препаратом мифепристон, что обусловлено деваскуляризацией капсулы миоматозного узла, более быстрой его энуклеацией и, следовательно, достоверным уменьшением ($p < 0,05$) длительности оперативного вмешательства.

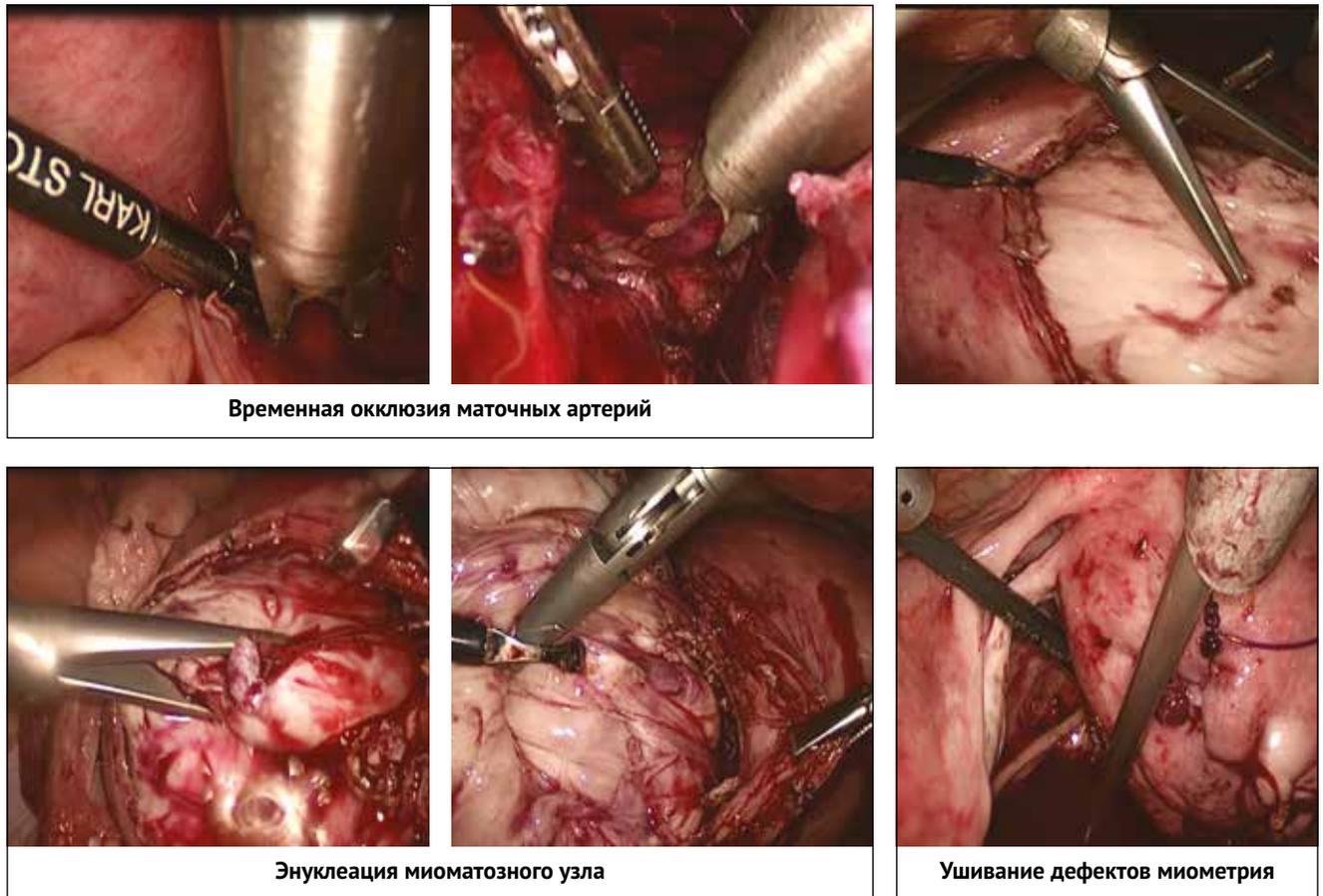
Применение данного способа может быть ограничено в случае «неудобного» расположения миоматозных узлов: в области сосудистых пучков, в шеечно-перешеечной области, в случае невозможности клиппирования маточных артерий или тогда, когда это не принесет желаемого технического результата.

В связи с этим 13 пациенткам (10 основной и 3 контрольной группы) с размерами миоматозных узлов

от 9,0 до 11,0 см, расположенных в шеечно-перешеечной области и в области сосудистых пучков, проведена лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий по методике Патента РФ на изобретение №2663437 (рис. 2).

Не было выявлено достоверных различий в объеме интраоперационной кровопотери у пациенток, не получавших и получавших предоперационное лечение препаратом мифепристон, что связано с особенностями методики данного хирургического вмешательства. Преимущества данной методики заключаются в сокращении времени оперативного малоинвазивного вмешательства, уменьшении объема интраоперационной кровопотери, улучшении формирования рубца на матке в связи с хорошим сопоставлением тканей на «бескровной» матке, уменьшении возможности возникновения послеоперационных осложнений, снижении риска развития спаечной болезни, а самое главное, в сохранении репродуктивной функции и отсутствии значимых косметических дефектов. Были выявлены достоверные различия в длительности оперативного вмешательства ($p < 0,05$; 45 ± 15 мин по сравнению с 60 ± 15 мин), что обусловлено более быстрой энуклеацией миоматозного узла после

- **Рисунок 1.** Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий
- **Figure 1.** Laparoscopic myomectomy with temporary uterine artery occlusion



медикаментозной терапии препаратом мифепристон, несмотря на его мягковатую консистенцию.

Вагинальная миомэктомия с временной окклюзией ОПА проведена 12 пациенткам (10 основной и 2 контрольной группы) с шеечной миомой матки по методике Патента РФ на изобретение №2777243 (рис. 3).

Во время проведения данного оперативного вмешательства не было выявлено достоверных различий в объеме интраоперационной кровопотери у пациенток, как получавших медикаментозную терапию на предоперационном этапе препаратом мифепристон, так и не получавших. Были выявлены различия в длительности оперативного вмешательства, но они оказались недостоверными.

При ЭМА не было достоверных различий в длительности операции у пациенток, получавших и не получавших предоперационную подготовку, но были выявлены достоверные различия в длительности госпитализации, что обусловлено более длительным сохранением болевого синдрома в послеоперационном периоде у пациентов, не получавших медикаментозную терапию препаратом мифепристон.

Интраоперационных и послеоперационных осложнений у прооперированных больных не отмечалось.

В послеоперационном периоде у пациенток, получавших предоперационную подготовку препаратом мифепристон, отмечалась достоверная тенденция к снижению

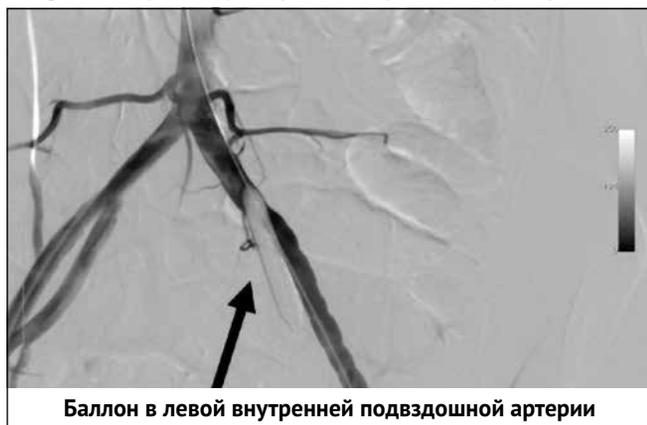
длительности госпитализации и более высокий уровень гемоглобина на 2-е сут. по сравнению с пациентами, не получавшими предоперационную подготовку препаратом мифепристон, что можно объяснить исходными предоперационными показателями. Сравнительный анализ интраоперационных и послеоперационных параметров представлен в табл. 6.

Побочные реакции на препарат мифепристон не были выявлены ни у одной пациентки. Индивидуальной непереносимости препарата в ходе исследования, а также осложнений при приеме препарата не отмечалось, все пациентки имели высокие баллы по шкале комплаентности и были удовлетворены терапией. Переносимость препарата пациентками хорошая, ни одна пациентка в течение исследования не отказывалась от приема препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с современной тенденцией к планированию беременности в более позднем репродуктивном периоде увеличивается доля пациенток с гинекологической патологией, в т. ч. и с миомой матки. Учитывая высокую частоту выявления заболевания и возрастающую потребность женщин в решении репродуктивных проблем, следует отметить, что органосохраняющее лечение при миоме матки является одним из приоритетных направлений гинекологии [25–28].

● **Рисунок 2.** Лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий
 ● **Figure 2.** Laparoscopic myomectomy with temporary balloon occlusion of the internal iliac arteries



● **Рисунок 3.** Вагинальная миомэктомия с временной баллонной окклюзией общих подвздошных артерий
 ● **Figure 3.** Vaginal myomectomy with temporary balloon occlusion of the common iliac arteries



● **Таблица 6.** Интраоперационные и послеоперационные параметры в исследуемых группах
 ● **Table 6.** Intraoperative and postoperative parameters in the study groups

Параметры		Группы					
		Хирургическое органосохраняющее лечение (n = 40)			ЭМА (n = 30)		
		Без предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес. (n = 10)	Предоперационная подготовка препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес.			Без предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес. (n = 10)	После предоперационной подготовки препаратом мифепристон 50 мг/сут в течение 3 мес. (n = 20)
Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий (n = 10)	Лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 10)		Вагинальная миомэктомия с временной баллонной окклюзией ОПА (n = 10)				
Длительность операции (M ± m), мин	100 ± 20 60 ± 15 45 ± 10	70 ± 15*		45 ± 15*	35 ± 10*	45 ± 15,0	40 ± 10,0
Общая кровопотеря (M ± m), мл	400 ± 100 150 ± 50 100 ± 50	200 ± 100*		150 ± 50	150 ± 50	-	-
Длительность госпитализации (M ± m), сут.	4,5 ± 1,1	3,0 ± 0,8*		3,0 ± 0,7*	2,5 ± 0,7*	4,0 ± 0,7	2,5 ± 0,5*
Гемоглобин (M ± m), г/л	До операции	99 ± 7,4	122 ± 9,6*	126 ± 8,4*	125 ± 11,2*	105 ± 6,4	129 ± 8,8*
	На 2-е сут. после операции	81,3 ± 8,9	112 ± 8,6*	120 ± 6,5*	123 ± 5,2*	104 ± 5,4	125 ± 6,8*

* p < 0,05 по отношению к контролю в соответствующих группах.

Наиболее распространенным и тяжелым симптомом при миоме, приводящим к развитию хронической постгеморрагической анемии и существенно снижающим качество жизни женщин, являются обильные менструальные кровотечения [29–31].

Миомэктомия у таких пациенток нередко бывает сопряжена с техническими сложностями, связанными с размерами матки и миоматозных узлов, их локализацией, повышенной кровоточивостью тканей, а также со степенью развившейся постгеморрагической анемии [32]. Несмотря на наличие широкого выбора спектра окклюдизирующих малоинвазивных и рентгенэндоваскулярных методик, используемых при лечении миомы матки [12, 15, 18, 19], для оптимизации оперативного вмешательства у пациенток с миомой матки, ОМК и анемией нередко необходима предварительная медикаментозная терапия, направленная на остановку кровотечений, уменьшение размеров опухоли, коррекцию анемии.

Проанализированы результаты медикаментозной предоперационной терапии миомы матки у 50 пациенток с симптомной миомой матки и хронической железодефицитной анемией легкой и средней степени тяжести. Результаты исследования показали, что спустя 3 мес. после медикаментозной терапии у всех пациенток происходит остановка менструальных кровотечений, нормализуется уровень гемоглобина, уменьшаются размеры доминантных узлов на 30%, объем матки на 25%, что впоследствии способствует уменьшению длительности госпитализации и пребыванию пациенток в стационаре.

Препарат Гинестрил высокоэффективен, безопасен и перспективен в предоперационном медикаментозном

лечении миомы матки. Такой подход позволяет хорошо контролировать симптомы болезни и уменьшить размеры узлов миом, что способствует получению максимально положительного результата органосохраняющего лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Выводы

1. Медикаментозная терапия препаратом Гинестрил у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки, обильными менструальными кровотечениями и анемией приводит к прекращению менструальных кровотечений, нормализации уровня гемоглобина, уменьшению размеров матки на 25% и миоматозных узлов на 30% по сравнению с исходными значениями.

2. Медикаментозная терапия препаратом Гинестрил создает оптимальные условия для проведения органосохраняющих малоинвазивных операций с применением рентгенэндоваскулярных технологий со снижением длительности оперативного вмешательства и благоприятного течения послеоперационного периода.

3. Комплексный мультидисциплинарный подход в лечении миомы матки, включающий проведение предоперационной подготовки препаратом Гинестрил, миомэктомии с применением окклюдизирующих и рентгенэндоваскулярных методик, позволил сохранить репродуктивную функцию 50 пациенткам с симптомной миомой матки и анемией различной степени тяжести.



Поступила / Received 06.02.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2023
 Принята в печать / Accepted 01.03.2023

Список литературы / References

- Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Kavteladze E.V., Shustova V.B., Doraeva Yu.R., Novginov D.S. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности. *Трудный пациент*. 2019;17(1-2):6-12. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001>.
Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Kavteladze E.V., Shustova V.B., Tsoraeva Yu.R., Novginov D.S. Endometriosis-Associated Infertility: from Myths to Harsh Reality. *Difficult Patient*. 2019;17(1-2):6-12. (In Russ) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001>.
- Хашукоева А.З., Агаева М.И., Дугиева М.З., Ермилова К.А., Сухова Т.Н. Повышение шансов наступления беременности после миомэктомии в программах ВРТ. *Медицинский совет*. 2017;(13):138-142. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-138-142>.
Khashukoyeva A.Z., Agaeva M.I., Dugieva M.Z., Ermilova K.A., Sukhova T.N. Increased chances of pregnancy after myomectomy in ART programs. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(13):138-142. (In Russ) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-138-142>
- Андреева Е.Н., Рябинкина Т.С., Рыжова Т.Е. Минздрав настоятельно рекомендует. Обзор нового клинического протокола диагностики и лечения миомы матки. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2016;(2):41-50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29343863&ysclid=lfsc6phjxz8849282>.
Andreeva E.N., Ryabinkina T.S., Ryzhova T.E. The Ministry of Health strongly recommends. Review of the new clinical protocol for diagnosis and treatment of uterine myoma. *StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage*. 2016;(2):41-50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29343863&ysclid=lfsc6phjxz8849282>.
- Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. *Миома матки: курс на органосохранение*. М.: StatusPraesens; 2014. 24 с.
Radzinskiy V.E., Totchiev G.F. *Uterine myoma: course on organ preservation*. Moscow: StatusPraesens; 2014. 24 p. (In Russ.)
- Marsh E.E., Ekpo G.E., Cardozo E.R., Brocks M., Dune T., Cohen L.S. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): a pilot study. *Fertil Steril*. 2013;99(7):1951-1957. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.02.017>.
- Baird D.D., Harmon Q.E., Upson K., Moore K.R., Barker-Cummings C., Baker S. et al. A Prospective, Ultrasound-Based Study to Evaluate Risk Factors for Uterine Fibroid Incidence and Growth: Methods and Results of Recruitment. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015;24(11):907-915. <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5277>.
- Metwally M., Cheong Y.C., Horne A.W. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD003857. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003857.pub3>.
- Татарова Н.А., Линде В.А., Аракелян Б.В., Резник М.В., Тарасenkova В.А., Собаккина Д.А., Айрапетян М.С. Вопросы этиопатогенеза миомы матки и возможности консервативной терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(13):10-16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37637756&ysclid=lfscvvgli3967052757>.
Tatarova N.A., Linde V.A., Arakelyan B.V., Reznik M.V., Tarasenkova V.A., Sobakina D.A., Ayrapetyan M.S. Uterine fibroids etiopathogenesis issues and opportunities of conservative therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(13):10-16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37637756&ysclid=lfscvvgli3967052757>.
- Майскова И.Ю., Майсков В.В., Решетин В.В., Степанова Н.В., Сергейчук О.В., Шарапова О.В., Шалаев О.Н. Роль ЭМА при выполнении миомэктомии вагинальным доступом у пациенток репродуктивного возраста. *Трудный пациент*. 2017;15(1-2):16-19. Режим доступа: <https://t-patient.ru/wp-content/uploads/2017/05/3.pdf>.
Mayskova I.Yu., Mayskov V.V., Reshetin V.V., Stepanova N.V., Sergeichuk O.V., Sharapova O.V., Shalaev O.N. The role of UAE in performing vaginal myomectomy in patients of reproductive age. *Difficult Patient*. 2017;15(1-2):16-19. (In Russ.) Available at: <https://t-patient.ru/wp-content/uploads/2017/05/3.pdf>.
- Тапильская Н.И., Духанин А.С., Глушаков Р.И. Медикаментозное лечение симптомной миомы матки. *Проблемы репродукции*. 2018;24(4):81-88. <https://doi.org/10.17116/rep20182404181>.
Tapiil'skaya N.I., Dukhanin A.S., Glushakov R.I. Influence of drug treatment of symptomatic uterine leiomyoma on the quality of life of women. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(4):81-88. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rep20182404181>.
- Манухин И.Б., Тихомиров А.Л., Тускаев К.С., Кочарян А.А. *Снижение осложнений при хирургическом органосохраняющем лечении миомы матки*. 2018. Режим доступа: <https://ckb-rzd.ru/publications/ginekologiya/snizhenie-oslozhneniy-pri-khirurgicheskom-organosokhranyayushchem-lechenii-miomy-matki/?ysclid=lfisj6vico248293319>.
Manukhin I.B., Tikhomirov A.L., Tuskaev K.S., Kocharyan A.A. *Reducing complications in surgical organ-preserving treatment of uterine fibroids*. 2018. (In Russ.) Available at: <https://ckb-rzd.ru/publications/ginekologiya/snizhenie-oslozhneniy-pri-khirurgicheskom-organosokhranyayushchem-lechenii-miomy-matki/?ysclid=lfisj6vico248293319>.
- Тихомиров А.Л. *Миома. Патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения*. М.: Медицина; 2013. 319 с.
Tikhomirov A.L. *Uterine fibroid. Pathogenetic substantiation of organ-preserving treatment*. Moscow: Meditsina; 2013. 319 p. (In Russ.)
- Нурмухаметова Э.Т. Миома матки: органосохраняющие методы лечения (обзор литературы). *Аспирантский вестник Поволжья*. 2020;20(1-2):13-18. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.13-18>.
Nurmukhametova E.T. Myoma of the uterus: the organ-preservation treatment (a review). *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2020;20(1-2):13-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.13-18>.
- Леваков С.А., Шешукова Н.А. Влияние медикаментозной терапии мифепристонном на качество жизни пациенток с миомой матки. *Медицинский совет*. 2017;(2):136-141. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-136-141>.
Levakov S.A., Sheshukova N.A. The effect of treatment with mifepristone on the quality of life of patients with uterine myoma. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(2):136-141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-136-141>
- Пучков К.В., Коренная В.В., Добычина А.В., Дорофеева К.М. Временная окклюзия внутренних подвздошных артерий при лапароскопической миомэктомии. *Эндоскопическая хирургия*. 2013;19(5):16-19. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/endskopicheskaya-khirurgiya/2013/5/031025-7209201353?ysclid=lfjsjbf013q573468471>.
Puchkov K.V., Korennaya V.V., Dobychina A.V., Dorofeeva K.M. Temporary occlusion of internal iliac arteries in laparoscopic myomectomy. *Endoscopic Surgery*. 2013;19(5):16-19. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/endskopicheskaya-khirurgiya/2013/5/031025-7209201353?ysclid=lfjsjbf013q573468471>.
- Санникова М.В., Хабас Г.Н., Макарова А.С., Оводенко Д.Л., Кушлинский Д.Н., Коршунов А.А., Адамян Л.В. Миомэктомия лапароскопическим доступом в условиях временной окклюзии маточных артерий. *Акушерство и гинекология*. 2016;(1):68-74. Режим доступа: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.1.68-75>.
Sannikova M.V., Khabas G.N., Makarova A.S., Ovodenko D.L., Kushlinsky D.N., Korshunov A.A., Adamyan L.V. Laparoscopic myomectomy for temporary uterine artery occlusion. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(1):68-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.1.68-75>.
- Takeda A., Koyama K., Imoto S., Mori M., Sakai K., Nakamura H. Temporary endovascular balloon occlusion of the bilateral internal iliac arteries for control of hemorrhage during laparoscopic-assisted myomectomy in a nulligravida with a large cervical myoma. *Fertil Steril*. 2009;91(3):935.e5-935.e9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.040>.
- Апресян С.В., Димитрова В.И., Папоян С.А., Слюсарева О.А., Квицаридзе Б.А. *Способ лапароскопической миомэктомии*. Патент RU 2663437 C1, 2018. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2663437C1_20180806?ysclid=lfsciqdd497506394.
Aprasyan S.V., Dimitrova V.I., Papoyan S.A., Slysareva O.A., Kvitsaridze B.A. *Method of laparoscopic myomectomy*. Patent RU 2663437 C1, 2018. (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2663437C1_20180806?ysclid=lfsciqdd497506394.
- Апресян С.В., Маркаров А.Э., Доброхотова Ю.Э., Хлынова С.А., Димитрова В.И., Папоян С.А., Слюсарева О.А. *Способ вагинальной миомэктомии при локализации узла в шейке матки*. Патент RU 2777243, 2022. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2777243C1/ru>.
Aprasyan S.V., Markarov A.E., Dobrokhotova Ju.E., Khlynova S.A., Dimitrova V.I., Papoyan S.A., Slysareva O.A. *Method for vaginal myomectomy in localization of myomatous node in the cervix*. Patent RU 2777243, 2022. (In Russ.) Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2777243C1/ru>.
- Леваков С.А., Кедрова А.Г., Нечаева О.Е., Ванке Н.С., Челнокова Н.С., Левакова С.А. Опыт применения препарата гинестрил в лечении больных с миомой матки. *Акушерство и гинекология*. 2014;(12):68-70. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Opyt-primeniya-preparata-ginestril-v-lechenii-bolnyh-s-miomoi-matki.html>.
Levakov S.A., Kedrova A.G., Nechaeva O.E., Vanke N.S., Chelnokova N.S., Levakova S.A. Experience with gynestril in the treatment of patients with uterine myoma. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2014;(12):68-70. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Opyt-primeniya-preparata-ginestril-v-lechenii-bolnyh-s-miomoi-matki.html>.
- Хашукоева А.З., Сухова Т.Н., Рзаева Р.А., Мосешвили Г.Г. Новый метод консервативного лечения миомы матки. *Лечащий врач*. 2017;(3):34. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436684?ysclid=lfshfc3zyk783252620>.
Khashukoyeva A.Z., Sukhova T.N., Rzaeva R.A., Moseshvili G.G. A new method of conservative treatment of uterine fibroids. *Lechaschi Vrach*. 2017;(3):34. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436684?ysclid=lfshfc3zyk783252620>.
- Lethaby A., Vollenhoven B., Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000547. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000547>.
- Campo S., Garcea N. Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using gonadotrophin-releasing

- hormone analogues. *Hum Reprod.* 1999;14(1):44–48. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.1.44>.
24. Самойлова Т. Е. *Перспективы применения мифепристона в лечении миомы матки*. М.; 2015. Samoilova T.E. *Prospects of using mifepristone in treatment of uterine myoma*. Moscow; 2015. (In Russ.)
 25. Фаткуллин И.Ф., Баканова А.Р., Илизарова Н.А., Галеев А.А. Новые возможности лечения миомы матки у женщин при нарушении репродуктивной функции. *Доктор.Ру*. 2016;(8–9):32–37. (In Russ.) Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27656551&ysclid=lfsh9zc9fj258081301>. Fatkullin I.F., Bakanova A.R., Ilizarova N.A., Galeev A.A. New treatment options for women with uterine leiomyoma and reproductive disorders. *Doktor.Ru*. 2016;(8–9):32–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27656551&ysclid=lfsh9zc9fj258081301>.
 26. Тоноян Н.М., Токарева А.О., Чаговец В.В., Козаченко И.Ф., Стародубцева Н.Л., Адамян Л.В., Франкевич В.Е. Прогнозирование рецидива миомы матки на основании масс-спектрометрического анализа тканей миометрия и миоматозных узлов. *Проблемы репродукции*. 2020;26(2):69–78. <https://doi.org/10.17116/repro20202602169>. Tonoian N.M., Tokareva A.O., Chagovets V.V., Kozachenko I.Ph., Starodubtseva N.L., Adamyan L.V., Frankevich V.E. Prediction of myomas recurrence based on mass spectrometry of myometrial tissues and fibroids. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(2):69–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20202602169>.
 27. Пашков В.М., Попова Н.Г. К вопросу о хирургическом лечении больших миомой матки. В: *Мать и дитя: материалы VII российского форума*. М.; 2005. С. 476–477. Pashkov V.M., Popova N.G. On the Issue of Surgical Treatment of Patients with Uterine Myoma. In: *Mother and Child: Materials of the VII Russian Forum*. Moscow; 2005, pp. 476–477. (In Russ.)
 28. Carbonell J.L., Acosta R., Pérez Y., Garcés R., Sánchez C., Tomasi G. Treatment of Uterine Myoma with 2.5 or 5 mg Mifepristone Daily during 3 Months with 9 Months Posttreatment Followup: Randomized Clinical Trial. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013;2013:649030. <https://doi.org/10.1155/2013/649030>.
 29. Munro M.G., Critchley H.O., Fraser I.S. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2204–2208.e22083. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.03.079>.
 30. Стуклов Н.И. Анемии при заболеваниях женской репродуктивной системы. *Поликлиника*. 2014;(3):87–89. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201403\(2\)/87-89.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201403(2)/87-89.pdf). Stuklov N.I. Anaemia in women's reproductive system diseases. *Poliklinika*. 2014;(3):87–89. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201403\(2\)/87-89.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201403(2)/87-89.pdf).
 31. Хашукоева А.З., Бурденко М.В., Нариманова М.Р., Козлова О.В. Железодефицитные состояния при гинекологических заболеваниях и способы их коррекции. *Лечащий врач*. 2014;(3):43. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/03/15435916?ysclid=lf9d9w7az9574878109>. Khashukoeva A.Z., Burdenko M.V., Narimanova M.R., Kozlova O.V. Iron deficiency conditions in gynaecological diseases and methods of their correction. *Lechaschi Vrach*. 2014;(3):43. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/03/15435916?ysclid=lf9d9w7az9574878109>.
 32. Козаченко А.В., Ревазова З.В., Адамян Л.В., Демуря Т.А. Клинико-морфологическое обоснование проведения предоперационной подготовки улипристала ацетатом перед органосохраняющими операциями у больных миомой матки с маточными кровотечениями и анемией. *Медицинский совет*. 2017;(13):8–14. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-8-14>. Kozachenko A.V., Revazova Z.V., Adamyan L.V., Demura T.A. Clinical and morphological rationale for the ulipristal acetate pre-operation treatment before organpreserving operations in myomas uterus patients with the intrauterine bleeding and anaemia. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(13):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-8-14>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Слюсарева О.А., Апресян С.В., Доброхотова Ю.Э.
 Написание текста – Слюсарева О.А., Апресян С.В., Апресян С.С.
 Сбор и обработка материала – Апресян С.В., Димитрова В.И., Папоян С.А., Хлынова С.А.
 Обзор литературы – Слюсарева О.А., Апресян С.С., Маркова Э.А.
 Перевод на английский язык – Апресян С.С., Слюсарева О.А.
 Анализ материала – Апресян С.В., Хлынова С.А., Маркова Э.А.
 Статистическая обработка – Маркаров А.Э., Слюсарева О.А.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Апресян С.В., Доброхотова Ю.Э., Димитрова В.И.

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga A. Slyusareva, Sergey V. Apresyan, Julia E. Dobrokhotova
 Text development – Olga A. Slyusareva, Sergey V. Apresyan, Svetlana S. Apresyan
 Collection and processing of material – Sergey V. Apresyan, Valentina I. Dimitrova, Simon A. Papoyan, Svetlana A. Khlynova
 Literature review – Olga A. Slyusareva, Svetlana S. Apresyan, Eleonora A. Markova
 Translation into English – Svetlana S. Apresyan, Olga A. Slyusareva
 Material analysis – Sergey V. Apresyan, Svetlana A. Khlynova, Eleonora A. Markova
 Statistical processing – Arnold E. Markarov, Olga A. Slyusareva
 Approval of the final version of the article – Sergey V. Apresyan, Julia E. Dobrokhotova, Valentina I. Dimitrova

Информация об авторах:

Слюсарева Ольга Александровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9279-7851>; Lelechka.86@mail.ru
Маркаров Арнольд Эдуардович, к.м.н., главный врач, Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0392-8280>; gkb36@zdrav.mos.ru
Апресян Сергей Владиславович, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; профессор кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья, Институт усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>; sapresyan@mail.ru
Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>; pr.dobrohotova@mail.ru
Хлынова Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1554-3633>; doc-khlynova@mail.ru
Димитрова Валентина Ивановна, к.м.н. заведующая гинекологическим отделением, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; dimitrovav@mail.ru

Папоян Симон Ашотович, к.м.н. заведующий отделением сосудистой хирургии, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; доцент кафедры госпитальной хирургии, доцент кафедры рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6207-4174>; 2209792@gmail.com

Маркова Элеонора Александровна, к.м.н. ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>; markova.eleonora@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Styusareva, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynaecologist, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9279-7851>; Lelechka.86@mail.ru

Arnold E. Markarov, Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0392-8280>; gkb36@zdrav.mos.ru

Sergey V. Apresyan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology with Perinatology Module, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Professor of the Department of Gynecopathy and Reproductive Health, Institute for Advanced Medical Studies at the Pirogov National Medical and Surgical Center; 70, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>; sapresyan@mail.ru

Julia E. Dobrohotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>; pr.dobrohotova@mail.ru

Svetlana A. Khlynova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1554-3633>; doc-khlynova@mail.ru

Valentina I. Dimitrova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Gynaecological Department, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; dimitrovav@mail.ru

Simon A. Papoyan, Cand. Sci. (Med.), Head of the Vascular Surgery Department, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Associate Professor of the X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment Department, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6207-4174>; 2209792@gmail.com

Eleonora A. Markova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>; markova.eleonora@mail.ru

Внутриутробные спайки: от патогенеза к эффективным технологиям преодоления

М.Р. Оразов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1767-5536>, omekan@mail.ru

Л.М. Михалева², <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>, mikhalevam@yandex.ru

М.Б. Хамошина¹, <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>, khamoshina@mail.ru

С.Я. Исмаилзаде¹, <https://orcid.org/0000-0002-7428-0469>, sevka_monika@mail.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Резюме

Внутриутробные спайки (ВМС) являются одной из нерешенных и нерешаемых проблем современной репродуктивной медицины во всем мире. Адгезивное поражение приводит к частичной либо полной облитерации полости матки и (или) цервикального канала. Основные клинические проявления при ВМС – нарушения менструального цикла, циклические боли, инфертильность и другие различные репродуктивные нарушения. Репродуктивные исходы у женщин с ВМС остаются малоизученными и трудно верифицируемыми. При этом на сегодняшний день отсутствует понимание основных механизмов развития ВМС, в том числе и процессов, объясняющих неудачи указанных осложнений. Остается далекой от окончательного решения проблема преодоления рецидивов ВМС после адгезиолизиса. Золотым стандартом лечения ВМС является гистероскопический адгезиолизис, однако он ассоциирован с высокой частотой осложнений и рецидивов, что свидетельствует о необходимости превентивных подходов в преодолении ВМС. В числе препаратов с ферментативной активностью против аномальной соединительной ткани следует отметить бовгиалуронидазу азоксимер, созданный российскими разработчиками еще в 2005 г. Препарат состоит из двух компонентов – гиалуронидазы и азоксимера бромиды. Если первый – это фермент, то второй – стабилизатор, пролонгирующий действие гиалуронидазы. В ряде исследований было показано, что бовгиалуронидаза азоксимер вызывает деструкцию внутриутробных спаек и восстанавливает состояние эндометрия при воспалительных заболеваниях органов малого таза. Благодаря пролонгированному противофиброзному действию бовгиалуронидаза азоксимер может применяться для лечения женщин с ВМС с целью снижения риска последующего формирования адгезивного процесса в полости матки.

Ключевые слова: репродуктивные нарушения, адгезиолизис, эндометрий, препараты с ферментативной активностью, бовгиалуронидаза азоксимер

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Исмаилзаде С.Я. Внутриутробные спайки: от патогенеза к эффективным технологиям преодоления. *Медицинский совет.* 2023;17(5):72–80. <https://doi.org/10.21518/ms2023-088>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intrauterine adhesions: from pathogenesis to effective coping technologies

Mekan R. Orazov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1767-5536>, omekan@mail.ru

Liudmila M. Mikhaleva², <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>, mikhalevam@yandex.ru

Marina B. Khamoshina¹, <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>, khamoshina@mail.ru

Sevinc Ya. Ismayilzade¹, <https://orcid.org/0000-0002-7428-0469>, sevka_monika@mail.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyn; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia

Abstract

Intrauterine adhesions (IUDs) are one of the unresolved and unsolved problems of modern reproductive medicine worldwide. Adhesive lesions lead to partial or complete obliteration of the uterine cavity and/or cervical canal. The main clinical manifestations of IUDs are menstrual irregularities, cyclical pain, infertility and other various reproductive disorders. Reproductive outcomes in women with IUDs remain poorly understood and difficult to verify. At the same time, there is currently no understanding of the basic mechanisms of IUD development, including the processes explaining the failures of the above complications. The problem of overcoming IUD recurrences after adhesiolysis remains far from being finally resolved. The gold-standard treatment for IUD is hysteroscopic adhesiolysis, which, however, is associated with a high frequency of complications and relapses, highlighting the need for preventive approaches to the management of IUD. The drugs with enzymatic activity inhibiting abnormal connective tissue include bovhyluronidase azoximer created by the Russian developers back in 2005. The drug consists of two components – hyaluronidase and azoximer bromide. The former is an enzyme, and the latter is a stabilizer that prolongs the action of hyaluronidase. Several studies have shown that bovhyluronidase azoximer causes the

destruction of intrauterine adhesions and restores the endometrium status in inflammatory pelvic diseases. Due to prolonged antifibrotic effect of bovine hyaluronidase, azoximer can be used to treat women with IUDs to reduce the risk of the subsequent development of adhesive process in the uterine cavity.

Keywords: reproductive disorders, adhesiolysis, endometrium, drugs with enzymatic activity, bovine hyaluronidase azoximer

For citation: Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B., Ismayilzade S.Ya. Intrauterine adhesions: from pathogenesis to effective coping technologies. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(5):72–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-088>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Внутриматочные спайки (ВМС) остаются одним из ключевых заболеваний репродуктивной системы женщин, реализующиеся за счет травматического повреждения/разрушения базального эндометриального компартмента [1, 2]. При легком течении образуются тонкие синехии, тогда как при тяжелом проявлении ВМС происходит полная облитерация полости матки и (или) цервикального канала [3–6].

Формирование ВМС после инструментального выскабливания полости матки впервые подробно описал Н. Fritsch в 1894 г. [7], однако дефиниции, клинические детерминанты, варианты верификации и методы преодоления были не систематизированы, не изучены и далеки от окончательного решения проблемы [4, 8]. Лишь спустя 50 лет J.G. Asherman подробно описал этиологию и клиническую симптоматику ВМС [9].

Современное понимание ключевых этапов и механизмов развития ВМС представлено на *рисунке*.

ВМС – многофакторный процесс с широким спектром предрасполагающих и причинно-следственных факторов [5, 10, 11]. Внутриматочные хирургические вмешательства (диагностические выскабливания слизистой полости матки и цервикального канала, гистерорезектоскопия, миомэктомия с вхождением в полость матки, аборт, в том числе повторные выскабливания при задержке остатков продуктов зачатия) представляют собой ключевые факторы риска и выявлены у 91% пациенток с ВМС [12–15].

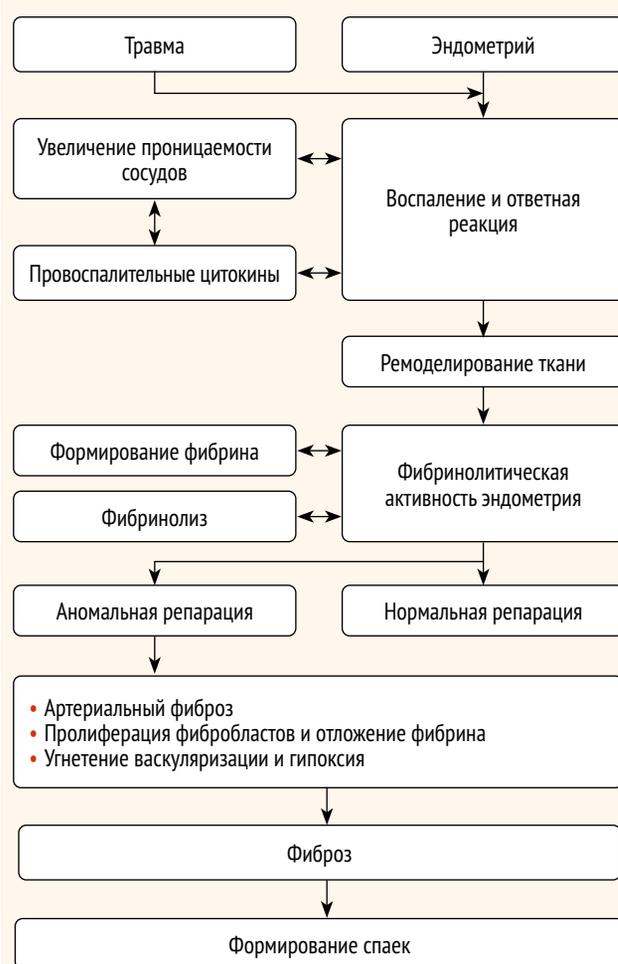
Основные клинические проявления ВМС – олиго- или аменорея, циклические боли и нарушение репродуктивной функции [11, 16]. Трудно установить точную распространенность ВМС, поскольку данный показатель зависит как от изучаемой популяции, так и от используемых методов диагностики и классификаций ВМС. Тем не менее распространенность ВМС, по обобщенным данным, варьирует от 16 до 45,5% [1, 11, 12, 15].

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СПАЕК НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ

Прежде чем оценивать влияние ВМС на репродуктивную функцию женщины, следует рассмотреть несколько механизмов имплантации, которые могут нарушаться на фоне ВМС. Транспортировка сперматозоидов через

женский репродуктивный тракт имеет важное значение для достижения оплодотворения. Результаты исследований продемонстрировали, что ВМС могут нарушать цервико-маточно-тубарный транспорт сперматозоидов [17–21]. Вместе с тем шейка матки синтезирует высокогидратированную слизь, и сперматозоиды продвигаются по цервикальному каналу благодаря особенностям шеечной слизи [18, 19]. Контакт сперматозоида с цервикальной слизью улучшает его подвижность, а складчатость эндоцервикса, формируемая в фолликулярную фазу, обеспечивает миграцию сперматозоидов через шейку матки [20, 21]. ВМС могут вызвать окклюзию или

- **Рисунок.** Патогенез внутриматочных спаек
- **Figure.** Pathogenesis of intrauterine adhesions



обструкцию эндоцервикального канала, вследствие чего не только изменяется архитектура шейки матки, но и нарушается синтез шеечной слизи. Уменьшение складчатости слизистой оболочки цервикального канала затрудняет транспортировку сперматозоидов и нарушает контакт сперматозоидов с цервикальной слизью [17, 20]. Кроме того, при длительном нахождении сперматозоидов во влагалище нарушаются локальные иммунные механизмы, в результате чего уменьшается количество сперматозоидов, способных к оплодотворению [18, 19, 22]. Сократительная активность миометрия усиливает прохождение сперматозоидов через шейку и полость матки [23, 24]. Облитерация полости матки и нарушение ее архитектуры на фоне ВМС затрудняют миграцию сперматозоидов и, как следствие, уменьшают шансы на успешную имплантацию [23, 25].

Несмотря на то что аномалии маточных труб представляют собой один значимых факторов бесплодия, доказательств связи между ВМС и аномалиями маточных труб в современной литературе достаточно мало, но все же показан негативный вклад ВМС в механизм имплантации. Так, например, изучение 1500 гистеросальпингограмм у 92 женщин с диагностированными ВМС показало, что 62 (67,4%) пациентки имели трубные аномалии [26]. Поскольку из числа обследуемых у 12 (13%) женщин было диагностировано первичное бесплодие, а у 80 (87%) – вторичное, по всей видимости, генез infertility был ассоциирован с нарушенным транспортом сперматозоидов через маточные трубы.

Восприимчивость (рецептивность) эндометрия – сложный биологический процесс созревания клеток слизистой оболочки матки [27, 28]. ВМС могут нарушить как миграцию, так и имплантацию бластоцисты в строму эндометрия [29, 30]. Циклическая регенерация эндометрия регулируется и стимулируется стволовыми клетками, расположенными вблизи спиральных артерий эндометрия [31–33]. Стволовые клетки могут дифференцироваться как в стромальные, так и в эпителиальные клетки эндометрия [33, 34]. Повреждение пула стволовых клеток нарушает репарацию слизистой оболочки матки и формирует так называемую секреторную недостаточность эндометрия, в результате чего образуется аваскулярный эпителиальный монослой с фиброзными спайками, не реагирующими на гормоны [34, 35].

Способность к развитию морфофункционального эндометрия с правильной морфологией имеет решающее значение для имплантации [29, 36, 37]. Тонкий эндометрий признан независимым и критическим фактором неэффективности имплантации [38, 39]. При толщине эндометрия 5 мм и менее в период окна имплантации вероятность наступления беременности существенно ниже по сравнению с толщиной эндометрия более 5 мм (38 против 80%), тогда как риск ранних репродуктивных потерь значительно выше (50 против 8%) [35]. Доказано, что у женщин с ВМС эндометрий намного тоньше по сравнению с пациентками без ВМС [40–43].

На фоне ВМС в эндометрии развивается фиброз: нормальная (гормонально отзывчивая) ткань

эндометрия замещается атрофической, аваскулярной и невосприимчивой рубцовой тканью [10, 13, 44]. Как поврежденные участки слизистой оболочки матки, так и окружающий его эндометрий отличаются от нормального [45]. Другими словами, формируется своего рода гетерогенная ткань, в которой неактивный и фиброзный эндометрий окружает близлежащий неповрежденный эндометрий. Все это не может не способствовать формированию диссонанса между гормональной регуляцией и секреторной трансформацией эндометрия, что на практике приводит к секреторной недостаточности эндометрия. Гистологически это проявляется сочетанием простых желез (ранняя секреторная фаза) и децидуализированной стромы (поздняя секреторная фаза) [46].

Фиброз эндометрия обуславливает различные нарушения репродуктивной функции [47]. Травмированный и аномально модифицированный эндометрий влияет не только на имплантацию, но и на последующие периоды [27, 45]. Белки, синтезируемые эндометриальными железами, необходимы для выживания, роста и развития эмбриона на ранних сроках до установления плацентарного гемотрофного питания. Ангиогенез и кровоток в субэндометриальных сосудах играют решающую роль в поддержке роста эндометрия [48]. Постдеквамационное аномальное рубцевание снижает кровоснабжение сосудов эндометрия за счет уменьшения васкуляризации [49]. Артериальный фиброз способствует недостаточному восстановлению эндометрия вследствие очаговой ишемии и гипоксии, что приводит к необратимым изменениям [50].

На протяжении всего менструального цикла происходит перистальтическая активность слизистой оболочки матки – так называемые волны эндометрия [51]. Субэндометриальные сокращения, контролируемые стероидами, направлены на успешное оплодотворение как в естественных циклах, так и при вспомогательных репродуктивных технологиях [51]. Волны эндометрия наблюдаются преимущественно в начале – середине фолликулярной фазы, а их частота наиболее высока в преовуляторном периоде, что обеспечивает более успешное прохождение сперматозоидов [52–56]. Аномалии полости матки, в том числе ВМС (как дефект паттерна «эндометрий – миометрий») нарушают субэндометриальную перистальтику и, как следствие, служат причиной имплантационных неудач [57]. Аномальная волновая активность эндометрия затрудняет или вовсе препятствует миграции сперматозоидов, а в случае оплодотворения нарушает транспорт зиготы [58].

Развитие плаценты – сложнорегулируемый процесс, имеющий решающее влияние на развитие и прогрессирование нормальной беременности [48, 59]. Плацентация напрямую зависит от функционального эндометрия с правильной морфологией [35]. При нормальной плацентации экстравиллезный трофобласт вторгается в децидуальную оболочку и превращает спиральные артериолы эндометрия в маточно-плацентарные сосуды (децидуализация), а трофобластическая пролиферация обеспечивает образование ворсин хориона [48, 60].

Если субэндометриальный слой не состоятелен, тогда децидуализация исходно обречена на неудачу, а трофобласт или ворсины хориона проникают в миометрий, что формирует аномальную децидуализацию и плацентацию [48, 60, 61].

Аномальная децидуализация приводит к недопустимо глубокой трофобластической инфильтрации и аномальной васкуляризации со вторичной локализованной гипоксией, также способствующей чрезмерной трофобластической инвазии [62–64]. Ворсинчатая ткань глубоко проникает в миометрий: происходят дегенеративные изменения мышечного слоя матки, такие как увеличение отложений фиброзной ткани и воспалительная инфильтрация клеток. ВМС способствуют рубцеванию стенок полости матки и нарушению целостности эндометрия и миометрия, нарушая тем самым ее децидуализацию [60]. Аномально глубокое проникновение плацентарных ворсинок и инфильтрация трофобласта формируют дефектную плацентацию, степень выраженности которой коррелирует с тяжестью ВМС [65].

Механизм нарушенной плацентации до конца не изучен, но последствия такого аномального развития несут высокий риск осложнений беременности и родов вплоть до летального исхода [65, 66]. Отсутствие *decidua basalis* между ворсинами хориона и миометрием – гистопатологическая особенность, которая патогномична для аномальной плацентации на фоне ВМС, при этом риск сохраняется даже после адгезиолизиса [67].

Измененная плацентация ассоциирована с различными акушерскими осложнениями. Результаты крупнейшего сравнительного исследования, в котором были изучены акушерские исходы после предшествующего беременности гистероскопического адгезиолизиса или без него, показали, что риск нарушений плацентации на фоне ВМС был повышен: отношение шансов (ОШ) 17,9; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 8,2–39,3. Для ВМС характерна высокая частота *placenta accreta*: ОШ 12,7; 95% ДИ 4,4–33,7 и *placenta percreta*: ОШ 30,7; 95% ДИ 6,7–142,1 [59]. Также возрастает риск предлежания плаценты (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,7–8,5) и нарушения отслойки плаценты в III периоде (ОШ 5; 95% ДИ 3,1–7,9) [60]. Кроме того, на фоне ВМС резко возрастает вероятность развития послеродовых кровотечений (ОШ 9,3; 95% ДИ 2,7–32,5) с последующим переливанием крови (ОШ 42; 95% ДИ 5,7–312,2) [60].

По всей видимости, существует связь между ВМС и преждевременными родами, внутриутробной задержкой роста и даже формированием аномалий плода [47]. Дефектная плацентация ограничивает рост плода за счет уменьшения притока крови к матке и плаценте. У женщин с ВМС частота низкой массы тела плода при рождении составляет от 17,9 до 50% [47]. Тем не менее не до конца понятно, только ли ВМС способствуют аномальной плацентации, или это вызвано сочетанием дополнительных факторов.

Исходя из вышесказанного, ВМС служит причиной многих осложнений репродуктивной функции, риск которых не снижается даже после адгезиолизиса.

Формирование ВМС, по-видимому, представляет собой кульминацию аномальной реакции на воспаление, что приводит к формированию имплантационной несостоятельности эндометрия на фоне дефектной васкуляризации [68, 69].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СПАЕК

Надо признать, что на практике предсказать исход адгезиолизиса не представляется возможным. Золотым стандартом лечения ВМС является гистероскопический адгезиолизис, однако он ассоциирован с высокой частотой осложнений и рецидивов, что свидетельствует о необходимости превентивных подходов в преодолении ВМС.

ВМС – опасное отдаленное осложнение у пациенток, перенесших гистероскопическую операцию по поводу ряда заболеваний (подслизистые миомы матки, адгезиолизис, внутриматочная перегородка или фиброз полости матки) [70, 71], а также повторное выскабливание слизистой полости матки в связи с остатками продуктов зачатия [72]. Было показано, что частота ВМС после гистероскопической миомэктомии составляет от 31 до 78% [70, 71] и более 30% – после повторного искусственного аборта [72].

Для снижения риска ВМС были предложены такие стратегии, как сокращение/снижение использования электрохирургии для минимизации травматичности здорового эндометрия и миометрия [73–76], а также применение различных внутриматочных барьеров.

Влияние различных хирургических техник на частоту возникновения ВМС не продемонстрировало убедительных данных с точки зрения снижения риска рецидива, который ассоциирован с гистероскопической миомэктимией. На практике для резекции субмукозных миом матки используют два гистероскопических метода – резектоскопию и электромеханическую морцелляцию [77]. Теоретически первый метод должен уступать второму по частоте развития ВМС, однако качественных сравнительных исследований обоих методов по оценке рисков ВМС у женщин с субмукозными миомами матки не выполнялось [73–80]. Сравнение двух методик было выполнено в исследованиях по их применению у женщин с задержкой продуктов зачатия. Согласно полученным результатам, не было выявлено статистически значимых различий между обсуждаемыми методами по числу осложнений, в том числе формированию ВМС [77, 78, 80].

Что касается энергий, используемых при гистероскопиях, то в некоторых исследованиях было показано преимущество использования биполярных энергий перед монополярными: частота ВМС в первом случае составила 7,5 против 35% во втором [77, 81]. Однако резекция методом холодной петли, возможная только при использовании монополярных резектоскопов, показала еще более низкую частоту развития ВМС – 4,2% [82]. По всей видимости, холодная хирургия, производя минимальное

электрическое и термическое повреждение эндометрия, окружающего миому матки, снижает риск ВМС [83].

Однако риск ВМС могут увеличить некоторые виды предоперационных вмешательств: например, эмболизация маточных артерий для дооперационного уменьшения размеров миомы матки или остановки послеродовых гипотонических кровотечений в анамнезе увеличивает риск ВМС [84–87]. Окклюзия маточных сосудов не эффективна и даже сомнительна ввиду не только повышенного риска ВМС, но и возможных технических сложностей адгезиолизиса [88]. По всей видимости, ишемия матки (гипоксическое повреждение, воспаление и снижение ангиогенеза) может стать прямой причиной формирования ВМС.

По-прежнему не хватает данных о риске ВМС у пациенток с миомой матки, получавших в качестве предоперационной подготовки медикаментозное лечение (агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, селективные модуляторы рецепторов прогестерона). В опубликованных исследованиях не было выявлено существенных различий в частоте ВМС в ходе гистероскопии между пациентками, получавшими и не получавшими медикаментозную терапию по поводу миомы матки и с целью профилактики спаечных процессов [89]. По всей видимости, именно инструментальное вмешательство на матке – основной предиктор формирования ВМС.

Таким образом, помимо роли хирургических техник, о которых было сказано ранее, на первый план выходят методы, направленные на профилактику ВМС после внутриматочных вмешательств.

ПРОФИЛАКТИКА ВНУТРИМАТОЧНЫХ СПАЕК

Барьерные методы профилактики ВМС предполагают имплантацию в полость матки различных синтетических сред на твердой, жидкой и гелевой основе. Большинство гелей содержат производные гиалуроновой кислоты (ГК) с другими компонентами, такими как D-глюкуронат натрия и N-ацетилглюкозамин. Использование геля со «сшитой» ГК уменьшает тяжесть и частоту постгистероскопических ВМС [90–93]. Внутриматочное введение геля с ГК после искусственного инструментального аборта улучшает репродуктивные исходы. Так, сравнение исходов у пациенток, получивших ГК, с группой плацебо показало, что не только сократилось время до зачатия с последующим живорождением (21,9 против 36,2 мес.), но и снизился риск расстройств менструации (7,5 против 20,3%), дисменореи (14,9 против 34,4%), тогда как частота прерывания беременности была выше (74,6 против 67,2%) [90]. В метаанализе 7 рандомизированных контролируемых клинических исследований было показано, что назначение геля с ГК снижает частоту ВМС (относительный риск (ОР) 0,4; 95% ДИ 0,3–0,57) и повышает шансы наступления беременности (ОР 1,94; 95% ДИ 1,46–2,6) [94].

В числе препаратов с ферментативной активностью против аномальной соединительной ткани следует отметить бовгиалуронидазу азоксимер, созданный

российскими разработчиками еще в 2005 г. Препарат состоит из двух компонентов – гиалуронидазы и азокси-мера бромида. Если первый – это фермент, то второй – стабилизатор, пролонгирующий действие гиалуронидазы. В ряде исследований было показано, что бовгиалуронидаза азоксимер вызывает деструкцию внутриматочных спаек и восстанавливает состояние эндометрия при воспалительных заболеваниях органов малого таза [93–95]. Восстановление морфофункциональной структуры эндометрия после диагностического выскабливания эндометрия и разрушения внутриматочных синехий было отмечено у 87,8% пациенток, получивших бовгиалуронидазу азоксимер в составе комплексной терапии. Рецидив ВМС в той же группе был выявлен у 4,5% пациенток (против 40% рецидивов контрольной группы со стандартной терапией). Беременность в течение первых 4 мес. по окончании комплексной терапии в группе с включением бовгиалуронидазы азокси-мера наступила у 43,6% пациенток с бесплодием и только у 17,3% женщин из группы сравнения [96]. Препарат также показал эффективность в уменьшении интенсивности болевого синдрома и снижения риска ВМС в комплексе послеоперационных лечебных мероприятий после разрушения внутриматочных синехий, рассечения внутриматочной перегородки, миомэктомии субмукозных узлов, в том числе у пациенток, ранее неоднократно оперированных по поводу внутриматочных сращений [96]. При назначении бовгиалуронидазы азокси-мера в составе комплексной терапии у инфертильных пациенток увеличивается вероятность зачатия после хирургического лечения эндометриоза, внутриматочных синехий и полипов [96]. Так, у пациенток с синдромом Ашермана отмечалось более частое, чем в контрольной группе, уменьшение болезненности менструаций и нормализация менструального цикла, восстановление правильной дифференциации слоев эндометрия и исчезновение прерывистости М-эха по данным ультразвукового исследования, что в итоге способствовало более частому наступлению беременности [97].

Благодаря пролонгированному противофиброзному действию бовгиалуронидаза азоксимер может применяться для лечения женщин с ВМС с целью снижения риска последующего формирования адгезивного процесса в полости матки [98]. За счет уникальности молекулы препарат улучшает микроциркуляцию на локальном уровне, снижая при этом перифокальный отек. Бовгиалуронидаза азоксимер считается абсолютно легитимным препаратом с позиций действующей инструкции, поскольку в его показаниях указано одновременно несколько нозологий (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра для ВМС – N85.6, для хронического эндометрита – T71.1) в рамках комплексной терапии.

В рутинной практике на основании собственного опыта после гистероскопического адгезиолизиса в предиктивном менеджменте препарат Лонгидаза назначается ректально или интравагинально по 1 суппозиторию через 2 дня, всего 10 введений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВМС – мультифакториальное полигенное заболевание с различными формами клинических детерминант: от асимптомного течения до полной/абсолютной инфертильности и осложнений имплантации. Известные факторы риска – ятрогенные травмы базального эндометриального компартмента, ассоциированные с высоким риском ВМС.

На сегодняшний день следует признать, что проблема ВМС все еще далека от окончательного решения и имеет значительную распространенность. Не систематизированы диагностические и лечебные алгоритмы,

а гистероскопические и морфологические характеристики плотности синехий при рецидивирующем течении до сих пор не уточнены. Главное слабое место в терапии ВМС – проблема рецидивирования.

Таким образом, многофакторная этиология, низкая результативность лечения адгезивного процесса полости матки определяют приоритетность поиска новых методов не столько лечения, сколько профилактики ВМС, а исследования по оценке эффективности того или иного метода должны отличаться высоким качеством.

Поступила / Received 10.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2023

Принята в печать / Accepted 01.03.2023

Список литературы / References

- Shen M., Duan H., Chang Y., Lin Q. Prevalence and risk factors of intrauterine adhesions in women with a septate uterus: a retrospective cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2022;44(5):881–887. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.02.004>.
- Радзинский В.Е. (ред.). *Перинеология. Эстетическая гинекология*. М.: StatusPraesens; 2020. 416 с. Radzinsky V.E. (ed.). *Perineology. Aesthetic gynecology*. Moscow: StatusPraesens; 2020. 416 p. (In Russ.)
- Zou Y., Li S., Ming L., Yang Y., Ye P., Zou J. The Correlation between Chronic Endometritis and Tubal-Factor Infertility. *J Clin Med*. 2022;12(1):285. <https://doi.org/10.3390/jcm12010285>.
- Хирьева П.М., Кузнецова М.В., Быстрицкий А.А., Мартынов С.А., Бурменская О.В., Трофимов Д.Ю., Адамян Л.В. Исследование уровня мРНК генов в ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями. *Акушерство и гинекология*. 2018;(2):56–64. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.2.56-64>. Khiriyeva P.M., Kuznetsova M.V., Bystritskiy A.A., Martynov S.A., Burmenskaya O.V., Trofimov D.Yu., Adamyan L.V. The study of the level of mRNA genes in endometrial tissue in women of reproductive age with intrauterine synechia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(2):56–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.2.56-64>.
- Hooker A.B., de Leeuw R.A., Emanuel M.H., Mijatovic V., Brothmann H.A.M., Huirne J.A.F. The link between intrauterine adhesions and impaired reproductive performance: a systematic review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):837. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05164-2>.
- Bender R.A., Özcan C., Akar B., Çalıřkan E. Comparison of the localization of intrauterine adhesions in pregnant and infertile women. *Türk J Obstet Gynecol*. 2022;19(3):195–200. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2022.69705>.
- Fritsch H. Ein Fall von völligen Schwund der Gebärmutterhöhle nach Auskratzung. *Zentralbl Gynaekol*. 1894;18:1337–1342.
- Santamaria X., Isaacson K., Simón C. Asherman's Syndrome: it may not be all our fault. *Hum Reprod*. 2018;33(8):1374–1380. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey232>.
- Asherman J.G. Amenorrhoea traumatica (atretica). *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1948;55(1):23–30. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1948.tb07045.x>.
- Baradwan S., Baradwan A., Al-Jaroudi D. The association between menstrual cycle pattern and hysteroscopic march classification with endometrial thickness among infertile women with Asherman syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(27):e11314. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011314>.
- Hooker A.B., Lemmers M., Thurkow A.L., Heymans M.W., Opmeer B.C., Brölmann H.A. et al. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):262–278. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt045>.
- Dreisler E., Kjer J.J. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health*. 2019;11:191–198. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S165474>.
- Hooker A.B., Mansvelder F.J., Elbers R.G., Frijmersum Z. Reproductive outcomes in women with mild intrauterine adhesions; a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):6933–6941. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1931103>.
- Hooker A.B., Aydin H., Brölmann H.A., Huirne J.A. Long-term complications and reproductive outcome after the management of retained products of conception: a systematic review. *Fertil Steril*. 2016;105(1):156–164. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.021>.
- Hooker A.B., de Leeuw R.A., Twisk J.W.R., Brölmann H.A.M., Huirne J.A.F. Reproductive performance of women with and without intrauterine adhesions following recurrent dilation and curettage for miscarriage: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2021;36(1):70–81. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa289>.
- Джибладзе Т.А., Зуев В.М., Ищенко А.И., Свидинская Е.А., Хохлова И.Д., Брюнин Д.В. и др. Комплексное лечение маточной формы бесплодия при синдроме Ашермана. *Акушерство и гинекология*. 2022;(3):165–169. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.3.165-169>. Dzhibladshe T.A., Zuev V.M., Ishchenko A.I., Svidinskaya E.A., Khokhlova I.D., Bryunin D.V. et al. Comprehensive treatment of uterine infertility in Asherman's syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(3):165–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.3.165-169>.
- Mahdavinhezad F., Gharaei R., Farmani A.R., Hashemi F., Kouhestani M., Amidi F. The Potential Relationship Between Different Human Female Reproductive Disorders and Sperm Quality in Female Genital Tract. *Reprod Sci*. 2022;29(3):695–710. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00520-7>.
- Nassir M., Levi M., Shaked N.T. Dynamic 3D Modeling for Human Sperm Motility through the Female Cervical Canal and Uterine Cavity to Predict Sperm Chance of Reaching the Oocyte. *Cells*. 2023;12(1):203. <https://doi.org/10.3390/cells12010203>.
- Nassir M., Levi M., Dardikman-Yoffe G., Mirsky S.K., Shaked N.T. Prediction of Sperm Progression in Three Dimensions Using Rapid Optical Imaging and Dynamic Mechanical Modeling. *Cells*. 2022;11(8):1319. <https://doi.org/10.3390/cells11081319>.
- Ishimoto K., Gaffney E.A. Mechanical tuning of mammalian sperm behaviour by hyperactivation, rheology and substrate adhesion: a numerical exploration. *J R Soc Interface*. 2016;13(124):20160633. <https://doi.org/10.1098/rsif.2016.0633>.
- Fernandez-Hermida Y., Vincenzoni F., Milardi D., Astorri A.L., Urbani A., Grande G., Azagra R. Light Microscopy and Proteomic Patterns of Ovulation in Cervical Mucus. *Life (Basel)*. 2022;12(11):1815. <https://doi.org/10.3390/life12111815>.
- Giojalas L.C., Guidobaldi H.A. Getting to and away from the egg, an interplay between several sperm transport mechanisms and a complex oviduct physiology. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;518:110954. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110954>.
- Kuijsters N.P.M., Sammali F., Rabotti C., Huang Y., Mischi M., Schoot B.C. Visual inspection of transvaginal ultrasound videos to characterize uterine peristalsis: an inter-observer agreement study. *J Ultrasound*. 2020;23(1):37–44. <https://doi.org/10.1007/s40477-018-00356-z>.
- Saint-Dizier M., Mahé C., Reynaud K., Tsikis G., Mermillod P., Druart X. Sperm interactions with the female reproductive tract: A key for successful fertilization in mammals. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;516:110956. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110956>.
- Harada T., Khine Y.M., Kaponis A., Nikellis T., Decavalas G., Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(9):557–568. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000346>.
- Olawale B.B., Ademola A.O., Gbadebo A.G. Tubal abnormalities in patients with intrauterine adhesion: evaluation using hysterosalpingography. *Ann Afr Med*. 2014;13(4):179–183. <https://doi.org/10.4103/1596-3519.142288>.
- Lessey B.A., Young S.L. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril*. 2019;111(4):611–617. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>.
- Paulson R.J. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil Steril*. 2019;111(4):609–610. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.029>.
- Свидинская Е.А., Борцвадзе Ш.Н. Ультразвуковой мониторинг при хирургическом лечении внутриматочных синехий. *Акушерство и гинекология*. 2020;(Прил. 4):190–191. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/ultrazvukovoi-monitoring-pri-hirurgicheskom-lechenii-vnutrimatochnyh-sinehiy.html>.

- Svidinskaya E.A., Bortsvadze Sh.N. Ultrasound monitoring in the surgical treatment of intrauterine synechia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(Suppl. 4):190–191. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/ultrazvukovoi-monitoring-pri-hirurgicheskom-lechenii-vnutrimatochnyh-sinehii.html>.
30. Zhu R., Duan H., Xu W., Wang S., Gan L., Xu Q., Li J. Decision tree model predicts live birth after surgery for moderate-to-severe intrauterine adhesions. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):78. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04375-x>.
 31. Cervelló I., Gil-Sanchis C., Santamaría X., Faus A., Vallvé-Juanico J., Díaz-Gimeno P. et al. Leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5-positive cells in the endometrial stem cell niche. *Fertil Steril*. 2017;107(2):510–519.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.021>.
 32. Li S., Ding L. Endometrial Perivascular Progenitor Cells and Uterus Regeneration. *J Pers Med*. 2021;11(6):477. <https://doi.org/10.3390/jpm11060477>.
 33. Lv Q., Wang L., Luo X., Chen X. Adult stem cells in endometrial regeneration: Molecular insights and clinical applications. *Mol Reprod Dev*. 2021;88(6):379–394. <https://doi.org/10.1002/mrd.23476>.
 34. Gargett C.E., Schwab K.E., Deane J.A. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update*. 2016;22(2):137–163. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv051>.
 35. Baradwan S., Shafi D., Baradwan A., Bashir M.S., Al-Jaroudi D. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcome in patients with Asherman's syndrome post-hysteroscopic adhesiolysis. *Int J Womens Health*. 2018;10:77–82. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S151283>.
 36. Vitale S.G., Riemma G., Carugno J., Perez-Medina T., Alonso Pacheco L., Haimovich S. et al. Postsurgical barrier strategies to avoid the recurrence of intrauterine adhesion formation after hysteroscopic adhesiolysis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(4):487–498.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.09.015>.
 37. Tempest N., Hill C.J., Maclean A., Marston K., Powell S.G., Al-Lamee H., Hapangama D.K. Novel microarchitecture of human endometrial glands: implications in endometrial regeneration and pathologies. *Hum Reprod Update*. 2022;28(2):153–171. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab039>.
 38. Fang R., Cai L., Xiong F., Chen J., Yang W., Zhao X. The effect of endometrial thickness on the day of hCG administration on pregnancy outcome in the first fresh IVF/ICSI cycle. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(6):473–476. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1123204>.
 39. Kasius A., Smit J.G., Torrance H.L., Eijkemans M.J., Mol B.W., Opmeer B.C., Broekmans F.J. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):530–541. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu011>.
 40. Зуев В.М., Калинина Е.А., Кукушкин В.И., Джибладзе Т.А., Жаров Е.В., Монтанино М.О. Инновационные лазерные технологии в диагностике и лечении «проблемного» эндометрия в репродуктивной медицине. *Акушерство и гинекология*. 2020;(4):157–165. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.157-165>.
 41. Зуев В.М., Калинина Е.А., Кукушкин В.И., Джибладзе Т.А., Жаров Е.В., Монтанино М.О. Innovative laser technologies in the diagnosis and treatment of problem endometrium in reproductive medicine. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(4):157–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.157-165>.
 42. Есипова И.А., Краснова И.А., Бреусенко В.Г., Аксенова В.В., Тимофеева Е.Г. Оценка информативности ультразвукового обследования пациенток с внутриматочными синехиями. *Акушерство и гинекология*. 2022;(1):97–106. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.1.97-106>.
 43. Есипова И.А., Краснова И.А., Бреусенко В.Г., Аксенова В.В., Тимофеева Е.Г. Evaluation of the information content of ultrasound examination of patients with intrauterine synechia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(1):97–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.1.97-106>.
 44. Di Guardo F., Palumbo M. Asherman syndrome and insufficient endometrial thickness: A hypothesis of integrated approach to restore the endometrium. *Med Hypotheses*. 2020;134:109521. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109521>.
 45. Fei Y., Wen J., Li X., Wang N., Chen M., Jiang X. Uterine adhesion: Is luteal phase prior to follicular phase in uterine adhesiolysis? *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(37):e27194. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027194>.
 46. Cen J., Zhang Y., Bai Y., Ma S., Zhang C., Jin L. et al. Research progress of stem cell therapy for endometrial injury. *Mater Today Bio*. 2022;16:100389. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100389>.
 47. Evans-Hoeker E.A., Young S.L. Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease. *Semin Reprod Med*. 2014;32(5):392–401. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1376358>.
 48. Movilla P., Wang J., Chen T., Morales B., Wang J., Williams A. et al. Endometrial thickness measurements among Asherman syndrome patients prior to embryo transfer. *Hum Reprod*. 2020;35(12):2746–2754. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa273>.
 49. Baradwan S., Baradwan A., Bashir M., Al-Jaroudi D. The birth weight in pregnant women with Asherman syndrome compared to normal intra-uterine cavity: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(32):e11797. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011797>.
 50. Радзинский В.Е. (ред.). *Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации*. М.: StatusPraesens; 2018. 800 с.
 51. Radzinsky V.E. (ed.). *Early pregnancy. From preconception preparation to healthy gestation*. Moscow: StatusPraesens; 2018. 800 p. (In Russ.)
 52. Zhao X., Zhang A., Gao B., Burjoo A., Huang H., Xu D. Cold scissors ploughing technique in hysteroscopic adhesiolysis: a comparative study. *Ann Transl Med*. 2020;8(4):50. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.11.136>.
 53. Эфендиева З.Н., Аполихина И.А., Калинина Е.А. «Тонкий» эндометрий в аспекте репродуктивных неудач: современная проблема или гипердиагностика? *Акушерство и гинекология*. 2019;(9):32–39. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.9.32-39>.
 54. Efendieva Z.N., Apolikhina I.A., Kalinina E.A. Thin endometrium in terms of reproductive failures: a modern problem or overdiagnosis? *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(9):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.9.32-39>.
 55. Девятова Е.А., Цатурова К.А., Вартанян Э.В. Роль оценки перистальтики эндометрия в прогнозировании успеха имплантации. *Проблемы репродукции*. 2016;22(4):47–51. <https://doi.org/10.17116/repro201622447-51>.
 56. Devyatova E.A., Tsaturova K.A., Vartanyan E.V. The role of evaluation of endometrial wavelike activity at prognosing of successful implantation. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(4):47–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro201622447-51>.
 57. Georgiou J., Lekkas K., Varnava G., Sophocleous M., Michaelides A., Tanos V. The ElectroUteroGraph: A Novel Tool for Assessing Uterine Contractions of Non-Pregnant Women. *IEEE Open J Eng Med Biol*. 2022;3:34–40. <https://doi.org/10.1109/OJEMB.2022.3159097>.
 58. Liao J., Yang S., Chen K., Chen H., Jiang F., Zhang W., Wu X. A predictive model for first-trimester pregnancy inception after IVF-ET based on multi-modal ultrasound evaluation of endometrial receptivity. *BMC Med Imaging*. 2022;22(1):158. <https://doi.org/10.1186/s12880-022-00863-w>.
 59. Kuijsters N.P.M., Sammalı F., Ye X., Blank C., Xu L., Mischi M. et al. Propagation of spontaneous electrical activity in the ex vivo human uterus. *Pflugers Arch*. 2020;472(8):1065–1078. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02426-w>.
 60. Donnellan E.M., Lonergan P., Meade K.G., Fair S. An ex-vivo assessment of differential sperm transport in the female reproductive tract between high and low fertility bulls. *Theriogenology*. 2022;181:42–49. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.01.011>.
 61. Шнейдерман М.Г., Аполихина И.А., Калинина Е.А., Абубакиров А.Н., Мишьева Н.Г., Алиева К.У. и др. Новое об имплантации эмбриона в эндометрий матки. *Акушерство и гинекология*. 2013;(11):75–78. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Novoe-ob-implantacii-embriona-v-endometrii-matki.html>.
 62. Shneiderman M.G., Apolikhina I.A., Kalinina E.A., Abubakirov A.N., Mishieva N.G., Alieva K.U. et al. New about the implantation of the embryo in the endometrium of the uterus. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2013;(11):75–78. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Novoe-ob-implantacii-embriona-v-endometrii-matki.html>.
 63. Kuijsters N.P.M., Methorst W.G., Kortenhorst M.S.Q., Rabotti C., Mischi M., Schoot B.C. Uterine peristalsis and fertility: current knowledge and future perspectives: a review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(1):50–71. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.019>.
 64. Weng X.L., Xie X., Liu C.B., Yi J.S. Postoperative reproductive results of infertile patients with intrauterine adhesions: A retrospective analysis. *J Int Med Res*. 2022;50(9):3000605221119664. <https://doi.org/10.1177/03000605221119664>.
 65. Maltepe E., Fisher S.J. Placenta: the forgotten organ. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2015;31:523–552. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100814-125620>.
 66. Feng Q., Gao B., Huang H., Woo J.J., Zou L., Zhao X. et al. Obstetrical outcome in the third trimester after hysteroscopic adhesiolysis. *Ann Transl Med*. 2020;8(4):51. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.123>.
 67. Zhang L.P., Wang M., Shang X., Zhang Q., Yang B.J., Xu Y. et al. The incidence of placenta related disease after the hysteroscopic adhesiolysis in patients with intrauterine adhesions. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(4):575–579. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.05.018>.
 68. Eller A.G., Porter T.F., Soisson P., Silver R.M. Optimal management strategies for placenta accreta. *BJOG*. 2009;116(5):648–654. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.02037.x>.
 69. Jauniaux E., Jurkovic D., Hussein A.M., Burton G.J. New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(3):384–391. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.02.038>.
 70. Jauniaux E., Burton G.J. Pathophysiology of Placenta Accreta Spectrum Disorders: A Review of Current Findings. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(4):743–754. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000392>.
 71. Sonan Y., Aoki S., Enomoto K., Seki K., Miyagi E. Placenta Accreta following Hysteroscopic Lysis of Adhesions Caused by Asherman's Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018;6:968382. <https://doi.org/10.1155/2018/6968382>.

66. Kim S.Y., Kong S.K., Lee Y.J. The Management and Outcomes of Placental Adhesion. *Perinatology*. 2019;30(2):47–53. <https://doi.org/10.14734/PN.2019.30.2.47>.
67. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов. *Акушерство и гинекология*. 2019;(1):13–18. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>.
Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Hyperplastic processes of the endometrium: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(1):13–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>.
68. Azlan A., Salamonsen L.A., Hutchison J., Evans J. Endometrial inflammation activation associates mensturation and may have implications for systemic inflammatory events of the menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2020;35(6):1363–1376. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa065>.
69. Watters M., Martínez-Aguilar R., Maybin J.A. The Menstrual Endometrium: From Physiology to Future Treatments. *Front Reprod Health*. 2022;3:794352. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.794352>.
70. Torres-De La Roche L.A., Campo R., Devassy R., Di Spiezio Sardo A., Hooker A., Koninckx P. et al. Adhesions and Anti-Adhesion Systems Highlights. *Facts Views Vis Obgyn*. 2019;11(2):137–149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6897521/>.
71. Lin S., Xie X., Guo Y., Zhang H., Liu C., Yi J. et al. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of infertile patients with endometriosis and endometrial polyps: A retrospective cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(6):916–921. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.09.020>.
72. March C.M. Management of Asherman's syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(1):63–76. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.11.018>.
73. Friedman J.A., Wong J.M.K., Chaudhari A., Tsai S., Milad M.P. Hysteroscopic myomectomy: a comparison of techniques and review of current evidence in the management of abnormal uterine bleeding. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30(4):243–251. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000475>.
74. Healy M.W., Schexnayder B., Connell M.T., Terry N., DeCherney A.H., Csokmay J.M. et al. Intrauterine adhesion prevention after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):267–275.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.05.001>.
75. Haber K., Hawkins E., Levie M., Chudnoff S. Hysteroscopic morcellation: review of the manufacturer and user facility device experience (MAUDE) database. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(1):110–114. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.08.008>.
76. Ciebiera M., Łoziński T., Wołyta C., Rawski W., Jakiel G. Complications in modern hysteroscopic myomectomy. *Ginekol Pol*. 2018;89(7):398–404. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0068>.
77. Hamerlynck T.W., van Vliet H.A., Beerens A.S., Weyers S., Schoot B.C. Hysteroscopic Morcellation Versus Loop Resection for Removal of Placental Remnants: A Randomized Trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(7):1172–1180. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.08.828>.
78. Van Wessel S., van Vliet H.A.A.M., Schoot B.C., Weyers S., Hamerlynck T.W.O. Hysteroscopic morcellation versus bipolar resection for removal of type 0 and 1 submucous myomas: A randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;259:32–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.050>.
79. Chua K.J.C., McLucas B. Sepsis following hysteroscopic myomectomy. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2022;31(4):646–648. <https://doi.org/10.1080/13645706.2020.1864407>.
80. Capmas P., Lobersztajn A., Duminil L., Barral T., Pourcelot A.G., Fernandez H. Operative hysteroscopy for retained products of conception: Efficacy and subsequent fertility. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(3):151–154. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.12.005>.
81. Litta P., Leggieri C., Conte L., Dalla Toffola A., Multinu F., Angioni S. Monopolar versus bipolar device: safety, feasibility, limits and perioperative complications in performing hysteroscopic myomectomy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(3):335–338. <https://doi.org/10.12891/ceog19432014>.
82. Mazzon I., Favilli A., Cocco P., Grasso M., Horvath S., Bini V. et al. Does cold loop hysteroscopic myomectomy reduce intrauterine adhesions? A retrospective study. *Fertil Steril*. 2014;101(1):294–298.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.032>.
83. Zhao H., Yang B., Li H., Xu Y., Feng L. Successful Pregnancies in Women with Diffuse Uterine Leiomyomatosis after Hysteroscopic Management Using the Hysteroscopy Endo Operative System. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(5):960–967. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.10.003>.
84. Hsu Y.H., Yeh C.C., Wang P.H. The better way-uterine feeding vessel occlusion to manage postpartum hemorrhage. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(2):175–176. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.02.001>.
85. Chao H.T., Wang P.H. Fertility outcomes after uterine artery occlusion in the management of women with symptomatic uterine fibroids. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53(1):1–2. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2012.10.006>.
86. Jiang J., Wang C., Xue M. High-intensity focused ultrasound versus uterine artery embolization for patients with retained placenta accreta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:82–86. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.003>.
87. Orlando M., Kollikonda S., Hackett L., Kho R. Non-hysteroscopic Myomectomy and Fertility Outcomes: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(3):598–618.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.10.006>.
88. Song D., Liu Y., Xiao Y., Li T.C., Zhou F., Xia E. A matched cohort study comparing the outcome of intrauterine adhesiolysis for Asherman's syndrome after uterine artery embolization or surgical trauma. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(6):1022–1028. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.04.015>.
89. Кондратович Л.М., Козаченко А.В., Коган Е.А., Файзуллина Н.М., Адамьян Л.В. Клинико-морфологические особенности спаечного процесса у пациенток с миомой матки. *Акушерство и гинекология*. 2014;(8):71–75. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Kliniko-morfologo-gicheskie-osobennosti-spaehnogo-processa-u-pacientok-s-miomoi-matki.html>.
Kondratovich L.M., Kozachenko A.V., Kogan E.A., Fayzullina N.M., Adamyan L.V. Clinical and morphological features of the adhesive process in patients with uterine myoma. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2014;(8):71–75. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Kliniko-morfologo-gicheskie-osobennosti-spaehnogo-processa-u-pacientok-s-miomoi-matki.html>.
90. Huang C.Y., Chang W.H., Cheng M., Huang H.Y., Horng H.C., Chen Y.J. 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. <https://doi.org/10.3390/life10050067>.
91. Fuchs N., Smorgick N., Ben Ami I., Vaknin Z., Tovbin Y., Halperin R., Pansky M. Intercoat (Oxiplex/AP gel) for preventing intrauterine adhesions after operative hysteroscopy for suspected retained products of conception: double-blind, prospective, randomized pilot study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(1):126–130. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.07.019>.
92. Bosteels J., Weyers S., Mol B.W., D'Hooghe T. Anti-adhesion barrier gels following operative hysteroscopy for treating female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Surg*. 2014;11(2):113–127. <https://doi.org/10.1007/s10397-014-0832-x>.
93. Bosteels J. Antiadhesion barrier gels: time for evidence-informed practice in gynecologic surgery? *Fertil Steril*. 2017;107(5):1143–1144. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.006>.
94. Zheng F., Xin X., He F., Liu J., Cui Y. Meta-analysis on the use of hyaluronic acid gel to prevent intrauterine adhesion after intrauterine operations. *Exp Ther Med*. 2020;19(4):2672–2678. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8485>.
95. Доброхотова Ю.Э., Филатова Л.А., Гришин И.И. Результаты применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;26(2-1):19–22. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Rezulytaty_primeneniya_bovgialuronidazy_azoksimera_vkompleksnoy_terapii_vospalitelnyh_zabolevaniy_organov_malogo_taza/.
Dobrokhotova Yu.E., Filatova L.A., Grishin I.I. The results of the use of bovgialuronidase azoximer in the complex therapy of pelvic inflammatory disease. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;26(2-1):19–22. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Rezulytaty_primeneniya_bovgialuronidazy_azoksimera_vkompleksnoy_terapii_vospalitelnyh_zabolevaniy_organov_malogo_taza/.
96. Царькова М.А., Семенцова Н.А. Новый подход к комплексной терапии пациенток с патологией эндометрия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(5):50–53. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/5/031726-61222014510>.
Tsarkova M.A., Sementsova N.A. A new approach to the combination therapy of patients with endometrial pathology. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(5):50–53. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/5/031726-61222014510>.
97. Кравцова Е.И., Куценко И.И., Холина Л.А., Аникина Г.А. Эффективность применения протеолитической терапии в комплексном лечении пациенток с внутриматочными синехиями II степени. *Медицинский совет*. 2020;(3):170–175. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-170-175>.
Kravtsova E.I., Kutsenko I.I., Kholina L.A., Anikina G.A. Efficacy of proteolytic therapy in the comprehensive management of patients with second-degree intrauterine synechia. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(3):170–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-170-175>.
98. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Михалева Л.М., Исмаиладзе С.Я. Противоспаечные барьеры в клинической практике: персонализация менеджмента пациенток. *Гинекология*. 2021;23(6):480–484. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201292>.
Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., Ismailzade S.Ya. Anti-adhesive barriers in clinical practice: personalized patient management. *Gynecology*. 2021;23(6):480–484. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201292>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Оразов М.Р., Хамошина М.Б.**
Написание текста – **Оразов М.Р.**
Обзор литературы – **Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я.**
Перевод на английский язык – **Исмаилзаде С.Я.**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Хамошина М.Б.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Mekan R. Orazov, Marina B. Khamoshina**
Text development – **Mekan R. Orazov**
Literature review – **Mekan R. Orazov, Liudmila M. Mikhaleva, Sevinc Ya. Ismayilzade**
Translation into English – **Sevinc Ya. Ismayilzade**
Approval of the final version of the article – **Marina B. Khamoshina**

Информация об авторах:

Оразов Мекан Рахимбердыевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; omekan@mail.ru
Михалева Людмила Михайловна, заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Института морфологии, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; mikhalevam@yandex.ru
Хамошина Марина Борисовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; khamoshina@mail.ru
Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; sevka_monika@mail.ru

Information about the authors:

Mekan R. Orazov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; omekan@mail.ru
Liudmila M. Mikhaleva, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Morphology, Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyn; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia; mikhalevam@yandex.ru
Marina B. Khamoshina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; khamoshina@mail.ru
Sevinc Ya. Ismayilzade, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; sevka_monika@mail.ru

Дискуссионные вопросы лечения хронического эндометрита

Г.Б. Дикке, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>, galadikke@yandex.ru

Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22

Резюме

Распространенность хронического эндометрита (ХЭ) в общей популяции колеблется от 14,1 до 24,4% и в 2–3 раза выше у пациенток с нарушением репродуктивной функции. Лечение ХЭ представляет определенные трудности из-за различных подходов и противоречивых сведений об эффективности используемых методов. По данным исследований частота излечения ХЭ с помощью антибиотиков (АБ) составляет 82,3–87,9% с показателем живорождения – 56–62,4%. В программах ВРТ у пациенток, прошедших курс АБ-терапии, наблюдается увеличение частоты живорождений в 5 раз. Отмечена необходимость достичь консенсуса по диагностическим критериям ХЭ, чтобы исключить влияние гетерогенности исследований на результаты лечения. В последние годы широко обсуждается необходимость восстановления иммунной защиты при ХЭ. Из доступных в РФ иммуномодуляторов средством с доказанной эффективностью является комплекс экзогенных природных цитокинов и хемокинов, использование которого в комбинации с АБ позволяет добиться элиминации возбудителей у 86% пациенток с ХЭ вирусно-бактериальной этиологии (против 56% при лечении только АБ) и достичь наступления беременностей, завершившихся родами, в 60% наблюдений (против 29% соответственно). Иммунная функция может быть улучшена за счет устранения дефицита микронутриентов, в частности витаминно-минерального комплекса Прегнотон, что может способствовать повышению устойчивости к инфекциям, более быстрому выздоровлению и улучшению репродуктивной функции. Лечение ХЭ должно включать АБ-терапию препаратами широкого спектра действия и противовирусную терапию, направленную на снижение активности вирусов. Комплекс экзогенных природных цитокинов и хемокинов для местного применения способствует увеличению показателей наступления беременности и живорождений. Биологически активные добавки, в т. ч. витаминно-минеральный комплекс Прегнотон, могут применяться в качестве дополнительных средств для улучшения функций врожденного и приобретенного иммунитета.

Ключевые слова: бесплодие, рецидивирующая неудача имплантации, привычное невынашивание беременности, антибиотики, иммуномодуляторы, биологически активные добавки

Для цитирования: Дикке Г.Б. Дискуссионные вопросы лечения хронического эндометрита. *Медицинский совет.* 2023;17(5):82–89. <https://doi.org/10.21518/ms2023-086>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Discussion issues in the treatment of chronic endometritis

Galina B. Dikke, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>, galadikke@yandex.ru

Academy of Medical Education named F.I. Inozemtsev; 22, Moscow Ave., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

The prevalence of chronic endometritis (CE) in the general population ranges from 14.1 to 24.4% and is 2–3 times higher in patients with impaired reproductive function. The treatment of CE presents certain difficulties due to different approaches and conflicting information about the effectiveness of the methods used. According to studies, the cure rate of CE with antibiotics (AB) is 82.6–87.9% with a live birth rate of 56–62.4%. In ART programs in patients who have undergone a course of AB-therapy, there is a 5-fold increase in the frequency of live births. The need to reach a consensus on the diagnostic criteria for CE was noted to exclude the influence of study heterogeneity on treatment outcomes. In recent years, the need to restore immune protection in CE has been widely discussed. Of the immunomodulators available in the Russian Federation with proven efficacy is a complex of exogenous natural cytokines and chemokines, the use of which in combination with AB allows to achieve elimination of pathogens in 86% of patients with CE of viral and bacterial aetiology (56% in the treatment of AB alone) and achieve pregnancy, ended in childbirth, in 60% of cases (29% without cytokines). Immune function can be improved by addressing micronutrient deficiencies, in particular the vitamin and mineral complex Pregnoton, which can contribute to increased resistance to infection, faster recovery, and improved reproductive function. Treatment of CE should include broad-spectrum antibiotic therapy and antiviral therapy aimed at reducing the activity of viruses. The complex of exogenous natural cytokines and chemokines for topical application helps to increase the rates of pregnancy and live births. Biologically active supplements, including the Pregnoton vitamin-mineral complex, can be used as additional means to improve the functions of innate and acquired immunity.

Keywords: infertility, recurrent implantation failure, recurrent miscarriage, antibiotics, immunomodulators, dietary supplements

For citation: Dikke G.B. Discussion issues in the treatment of chronic endometritis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(5):82–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-086>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический эндометрит (ХЭ) представляет собой локальное инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки матки, характеризующееся инфильтрацией плазмócитами (CD138+) в строме эндометрия [1].

Как в оценке распространенности ХЭ, так и его последствий, между исследователями нет единого мнения, и эти показатели варьируют в широком диапазоне. Так, сведения о распространенности ХЭ в общей популяции колеблются от 14,1 до 24,4% [2, 3], у бесплодных женщин – от 2,8 до 56,8%, при рецидивирующей неудаче имплантации (РНИ) – от 7,7 до 67,5%, при привычном невынашивании беременности (ПНБ) – от 9,3 до 68,3% [2–6].

Пациентки с бесплодием и диагнозом «ХЭ», по сравнению с женщинами без ХЭ, демонстрируют значительно более низкую кумулятивную частоту наступления беременности (46,5 против 71,1%) и живорождения (44,2 против 63,4%) соответственно при минимальной степени инфильтрации плазматическими клетками (ПК) [7]. Вне зависимости от тяжести ХЭ наблюдается еще более высокая разница, которую приводят К. Hirata et al.: наступление беременности у 30,8 против 63,0%, живорождений – у 7,7 против 51,9% соответственно [8]. В то же время D.B. McQueen et al. указывают на меньшую разницу в частоте живорождений у пациенток с ПНБ: 67,6 против 87,1% соответственно [9].

Предложены различные теории для объяснения связанных с ХЭ нарушений рецептивности эндометрия, включая активацию местных воспалительных процессов с измененной секрецией цитокинов (ЦК) и хемокинов, аномальную лейкоцитарную инфильтрацию эндометрия, измененную сократимость матки, нарушения децидуализации и васкуляризации эндометрия [10]. Однако, как отмечают эксперты, несмотря на «интригующий» характер этих теорий, имеющиеся данные о корреляции между ХЭ и дефектами имплантации преимущественно основаны на данных исследований с определенными недостатками (гетерогенный дизайн, различные критерии диагностики ХЭ и др.), и, таким образом, научное сообщество остается разделенным на тех, кто за и против того, чтобы признать, что ХЭ является реальной причиной женского бесплодия [10].

До сих пор остается спорным один из важнейших вопросов, касающихся ХЭ, – методология, используемая для его диагностики [11, 12]. Ученые пришли к заключению, что «золотым стандартом» следует считать иммуногистохимическое исследование с окрашиванием синдеканом-1 для обнаружения ПК (CD138+) на срезах ткани эндометрия [13, 14]. Тем не менее количество ПК на «образец/площадь» или поле микроскопа для диагностики ХЭ остается неопределенным [10]. Одни авторы предлагают использовать критерий «5 и более ПК по крайней мере в одном из 30 полей зрения с высоким увеличением» [15], другие – в одном из 20 [16], третьи – «в каждом поле зрения при 400-кратном увеличении» [17], четвертые – «одна ПК в пяти случайно выбранных полях зрения» [18]. Более согласованными представлены результаты исследований, где маркер CD138 использовался в качестве предиктора репродуктивного исхода [19]. В отношении

гистероскопии метаанализ, выполненный в 2020 г., сделал четкий вывод: этот метод не подходит в качестве диагностического инструмента первой линии в случаях ХЭ из-за низких показателей чувствительности и специфичности и рекомендуется лишь для исключения другой внутриматочной патологии (полипы, миома) [20].

Лечение ХЭ представляет определенные трудности из-за различных подходов и противоречивых сведений об эффективности используемых методов. В зарубежной литературе широко обсуждается антибактериальная (АБ) терапия ХЭ, в отечественной – предлагается двухэтапный подход: на первом этапе – элиминация повреждающего агента или, в случае присутствия вирусов, снижение их активности с коррекцией локальных иммунологических нарушений, на втором – проведение реабилитации с целью восстановления морфофункционального потенциала эндометрия, гемодинамики и активности рецепторного аппарата [21, 22].

За последние 5 лет по теме «хронической эндометрит, лечение» в базе публикаций PubMed опубликовано 144 статьи (на английском языке), в e-library – 215 (на русском языке), в Кокрейновском центральном регистре рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) – 20, систематических обзоров – 8. Однако клинические рекомендации до сих пор не разработаны ни за рубежом, ни в РФ.

Все это диктует необходимость анализа и переосмысления имеющихся на сегодняшний день научных сведений о стратегии/тактике ведения и оценки эффективности изучаемых методов терапии с целью выбора оптимальных подходов и улучшения ожидаемых результатов лечения пациенток с ХЭ в клинической практике. Ввиду ограниченности объема публикации в данном обзоре мы остановимся на результатах исследований «первого этапа» терапии ХЭ.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ПОЛОЖЕНИЯ

Антибактериальная терапия

Обоснованность применения АБ в терапии ХЭ (при первичной постановке диагноза) не вызывает сомнений, что обусловлено общепризнанным фактом микробной инфекции в полости матки, вызванной в большинстве случаев условно-патогенными бактериями, а также связанными с ИППП [11]. Однако последние исследования показывают, что частота обнаружения *Ch. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* очень низкая у пациенток с ХЭ (2–7 и 0–8% соответственно), и хотя их причинно-следственная связь остается неопределенной, они не могут играть ведущую роль в этиологии ХЭ [12].

По мнению E. Cicinelli et al., разрешение ХЭ после АБ-терапии наблюдается у 82,3% пациенток, и среди них существенно выше частота наступления беременностей (76,3 против 20% без лечения) и живорождений (65,8 против 6,6% соответственно) [23]. D.B. McQueen et al. наблюдали увеличение живорождений с 7 до 56% после АБ-терапии среди пациенток с ХЭ и ПНБ [9]. Необходимость использования АБ при ХЭ подчеркивают

N.M. Molina et al., но предостерегают от продолжительного их применения, поскольку это может привести к дисбактериозу в матке и резистентности микроорганизмов [24]. Новый подход предлагают K. Pantos et al.: вводить АБ внутриматочно, наряду с пероральным их приемом. У пациенток с РНИ и ПНБ такая комбинация обеспечила повышение эффективности лечения (87,5 против 62,5%), увеличив шансы на выздоровление на 40% по сравнению с пациентками, получавшими только пероральный АБ, однако разницы в показателях живорождения между группами не наблюдалось [25]. Рецептивность эндометрия имеет тенденцию к улучшению после АБ-терапии – частота живорождения после ЭКО была значительно выше у пациенток, демонстрирующих ответ на пероральное АБ-лечение (60,8%), чем у пациенток с персистирующим ХЭ (13,3%) [26].

В систематическом обзоре и метаанализе (12 РКИ) было показано, что частота излечения ХЭ у женщин с ПНБ с помощью АБ составляет 87,9% с показателем живорождения – 62,4% [27]. Анализ исходов ЭКО, выполненный в метаанализе (10 РКИ), у пациенток с ХЭ, прошедших АБ-терапию, показал увеличение частоты живорождений в 5 раз, что было сопоставимо с женщинами без ХЭ. Однако метаанализ 2022 г. (7 РКИ) не подтвердил эти выводы: оказалось, что лечение АБ не увеличивало частоту имплантации (ОШ = 1,02) и живорождения (ОШ = 1,13) [28]. Напротив, метаанализ 12 РКИ, выполненный в том же году, убедительно показал, что сам факт применения АБ у женщин с ХЭ и РНИ не оказывает влияния на исходы, тогда как у пациенток с излеченным ХЭ показатели частоты клинической беременности и коэффициента рождаемости были выше (ОШ = 1,56 и 1,57 соответственно) по сравнению с женщинами без ХЭ, а также те же показатели были существенно выше по сравнению с пациентками с персистирующим ХЭ (ОШ = 9,75 и 6,82 соответственно) [21]. Оказывается, вариации диагностических критериев ХЭ оказывают влияние на результаты оценки репродуктивных исходов, что показали в своем метаанализе W. Huang et al.: при более строгих критериях отбора частота живорождения после АБ-терапии была выше в 2 раза [29]. На основании этого авторы призывают достичь консенсуса по критериям ХЭ, чтобы исключить влияние гетерогенности исследований на результаты лечения.

Определенной схемы АБ-терапии при ХЭ пока не существует. Среди опробованных схем первой линией терапии считают доксициклин 100 мг 2 раза в день в течение 14 дней. Вторая линия включает ципрофлоксацин и метронидазол 500 мг 1 раз в сутки в течение двух недель или офлоксацин 400 мг 1 раз в сутки и метронидазол 500 мг 1 раз в сутки в течение двух недель, в резистентных случаях – миноциклин по 200 мг в сутки 12 дней, описаны также конкретные схемы в соответствии с микробиологическим профилем пациенток [30].

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Мнения отечественных исследователей разделились, и одни считают, что хроническое воспаление является следствием длительной персистенции инфекционного

агента и нарушения апоптоза, другие говорят об аутоиммунной природе прогрессирования воспаления [31]. Однако в настоящее время наличие аутоиммунного компонента ХЭ не подтверждается. Так, V.A. Kushnir et al. на основании результатов своего исследования утверждают, что пациентки с ХЭ по систематическим воспалительным или аутоиммунным профилям не отличались от пациенток без ХЭ, и что нельзя предсказать ХЭ ни на основании периферических воспалительных, ни аутоиммунных маркеров [32].

Персистенция условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии может служить причиной активации иммунопатологических процессов. Было обнаружено, что в эндометрии присутствуют иммунокомпетентные клетки, которые секретируют ЦК – информационные молекулы, способствующие миграции макрофагов и натуральных киллеров (NK-клеток) из циркулирующей периферической крови к эндометрию. Повышенная секреция провоспалительных ЦК изменяет баланс в пользу клеток Т-хелперов (Th) 1, и это, вероятно, оказывает негативное влияние на имплантацию и инвазию клеток трофобласта. Преобладающая популяция Th2 (противовоспалительных) и Т-регуляторных (Treg) клеток способствует лучшему исходу беременности [33, 34].

Значение вирусов в патогенезе ХЭ продолжает изучаться, но пока этот вопрос остается дискуссионным из-за ограниченного количества исследований. Тем не менее некоторыми работами показано значение вируса герпеса HHV-6A при необъяснимых формах бесплодия [35], ВПГ – при ранних выкидышах [36], ВПЧ – при неудачах ЭКО [37], цитомегаловируса – при ПНБ [38]. По данным Г.Б. Дикке с соавт., у 86,4% женщин с ХЭ, наряду с бактериальной инфекцией, выявлены вирусы, что было в 2 раза выше по сравнению с группой без ХЭ, при этом преобладали носительницы ВПГ-1, -2, составляя 80%, у которых в 50% наблюдений выделение ВПГ сочеталось с другими типами герпес-вирусов (Эпштейна–Барр, цитомегаловирус) и/или ВПЧ [39]. Ю.Э. Доброхотова с соавт. обнаружили присутствие антигенов вирусов также у 86% пациенток с ХЭ, при этом ВПГ-1 и -2 – у 65%, а вирус Эпштейна – Барр – у 55,8% пациенток [40]. Присутствие вирусов вносит серьезные изменения в иммунный статус: увеличение цитотоксических NK-клеток, направленных на уничтожение клеток, пораженных вирусами, и активация клеток CD16+, продуцирующих ЦК и цитотоксические факторы к клеткам эндометрия и трофобласта, создают условия, неблагоприятные для имплантации, и могут препятствовать наступлению беременности или способствовать раннему выкидышу [41].

Дисбаланс в иммунной системе и неспособность достичь иммунной толерантности к плоду считаются потенциально модифицируемыми причинами РНИ и ПНБ, и в последние годы все чаще изучаются иммуномодулирующие средства в попытке добиться успешной беременности. Под влиянием терапии АБ и комплекса экзогенных природных ЦК и хемокинов у пациенток с ХЭ и бесплодием Н.И. Тапильской с соавт. достигнута элиминация микроорганизмов у 86% пациенток (против 56% при лечении

только АБ) [42], Ю.Э. Доброхотовой с соавт. отмечено разрешение ХЭ у 63% [43], в исследовании Г.Б. Дикке с соавт. количество беременностей, наступивших в течение 12 мес. после комплексного лечения и завершившихся родами, составило 60 против 29% в контроле [39].

Систематический обзор и метаанализ 30 исследований, выполненные в 2018 г., показали противоречивые результаты о роли иммуномодулирующей терапии для улучшения показателей живорождения у женщин, проходящих ЭКО, или в профилактике идиопатического ПНБ [44]. Напротив, авторы более позднего метаанализа в 2022 г. сделали вывод о том, что для некоторых подгрупп пациентов использование специфической иммуномодулирующей терапии может принести пользу [45]. В сетевом метаанализе среди проанализированных средств, используемых за рубежом, наилучшая терапевтическая эффективность была достигнута при внутриматочном введении мононуклеарных клеток периферической крови (МПКП) в отношении живорождения (ОШ = 2,35) и аутологичной, богатой тромбоцитами плазмы – в отношении частоты имплантации (ОШ = 2,81) по сравнению с другими препаратами [46]. Другой метаанализ показал аналогичные результаты в отношении препаратов МПКП (ОР = 2,96) и рапамидина (иммунодепрессант) (ОР = 3,55) по сравнению с плацебо в повышении живорождения [47].

Согласно Клиническим рекомендациям «Аногенитальная герпетическая инфекция» 2021 г., при рецидивирующем течении заболевания, в случае низкой эффективности терапии рецидивов лечение нуклеозидами и нуклеотидами следует дополнять назначением интерферонов. Публикаций, посвященных изучению эффективности применения интерферонов в лечении ХЭ бактериально-вирусной этиологии, а также при бесплодии, неудачах имплантации при ЭКО и ПНБ не найдено.

Таким образом, из доступных в РФ иммуномодуляторов средством с доказанной эффективностью для лечения ХЭ является комплекс экзогенных природных цитокинов и хемокинов. Изучены схемы его применения, способствующие достижению беременности и живорождения, включающие вагинальное и/или ректальное введение суппозиториев по 25 ЕД 1 раз в сутки или по 10 ЕД 2 раза в сутки в течение 10–20 дней одновременно с курсом АБ или после него. Согласно инструкции повторные курсы можно проводить через 2–3 мес., при необходимости – одновременное лечение обоих партнеров.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

Пробиотики. Предлагается восстановление микробиоты половых путей с использованием пробиотических лактобактерий *Lactobacillus reuteri RC-14* и *Lactobacillus rhamnosus GR-1*, принимаемых внутрь в течение 30 дней, которые, как было показано, не только способствуют увеличению лактобактерий во влагалище и стабилизации их количества на уровне 60–80%, но и могут улучшать барьерную функцию эпителиальных клеток эндометрия и способствуют снижению концентрации провоспалительных ЦК [48, 49].

Аргинин. Результаты систематического анализа экспериментальных и клинических исследований указывают на практическую пользу применения аргинина для противомикробного иммунитета и лечения бесплодия [49]. Аргинин используется синтетазой оксида азота (NO) для синтеза NO, а ингибирование этого фермента нарушает оплодотворение яйцеклетки [50]. Кроме того, NO обладает множественными эффектами – от противовоспалительного до сосудистых, участвуя в стимуляции ангиогенеза. Дотация аргинина улучшала репродуктивную функцию у лабораторных животных в эксперименте – снижалось число случаев невынашивания и смертности новорожденных [51]. Изучение влияния добавок L-аргинина (2 г в комплексе с витаминами) на частоту клинической беременности в программах ВРТ показало лучшие результаты по сравнению с контролем: через 3 мес. продолжение беременности наблюдалось у 47,9 против 39,5% соответственно [52].

Растительные препараты. Экстракты *Vitex Agnus-castus* проявляют широкий спектр антимикробного действия: бактерицидное, фунгицидное, антипротозойное (за исключением листерий), причем эффект сопоставим с хлорамфениколом и амоксициллином [53]. Наиболее уязвимыми оказались штаммы золотистого стафилококка, которые зачастую устойчивы к большинству антибиотиков [53]. Экстракт *Vitex Agnus-castus* обладает противовоспалительным действием, что связано не только с антиоксидантными свойствами, но и с воздействием его компонентов на такие фундаментальные механизмы регуляции воспаления, как секреция ЦК и метаболизм простагландинов [54]. Известно его положительное действие на репродуктивную функцию за счет влияния на латентную гиперпролактинемия и недостаточность лютеиновой фазы, а также способности связываться с рецепторами эстрогена и вызывать индукцию некоторых генов эстрогена [55].

Витамины. По последним данным за 2022 г., глобальная распространенность дефицита по крайней мере одного из трех микроэлементов составляет 69% среди женщин репродуктивного возраста [56]. В клинических рекомендациях «Воспалительные болезни женских тазовых органов» 2021 г. указано на необходимость дополнять терапию витаминами.

Иммунный ответ может быть нарушен при недостаточном питании и дефиците микроэлементов, что повышает восприимчивость организма к инфекциям [57]. Некоторые витамины способны оказывать иммуномодулирующее действие, а также улучшать имплантацию и развитие эмбриона [58]. Среди них можно отметить следующие.

Витамин D способствует созданию благоприятной среды для беременности благодаря сдвигу в сторону Th2-клеток и регуляции дифференцировки иммунных клеток и секреции ЦК [59]. С помощью молекулярных и ЦК-механизмов он принимает участие в регуляции экспрессии гена *HOXA10* в эндометрии, критичного для процесса имплантации, участвующего во взаимодействии эмбриона и эндометрия [60–62].

Витамины группы B действуют как ферментативные кофакторы в иммунных функциях. Витамин B6 участвует

в регуляции воспалительной реакции, производстве ЦК и активности NK-клеток, пролиферации, дифференцировке и созревании лимфоцитов, выработке антител [63, 64]. Витамин В12 действует как иммуномодулятор клеточного иммунитета, особенно на цитотоксические клетки (NK-клетки, CD8+-Т-клетки) [65]. Выявлены антиоксидантные свойства витамина В12, которые включают удаление активных форм кислорода (особенно супероксида) и модулирование продукции ЦК и факторов роста для обеспечения защиты от окислительного стресса [66]. Фолаты играют роль в клеточно-опосредованном иммунитете, поддерживают врожденный иммунитет [65] и Th1-опосредованный иммунный ответ, необходимый для достаточного ответа антител на антигены [63]. Применение комплекса витаминов группы В (5-метилтетрагидрофолат, витамин В12, витамин В6), по сравнению с только фолиевой кислотой, повышало частоту клинической беременности и живорождения у бесплодных женщин, перенесших ВРТ (60,4 против 44,9% и 48,6 против 35,4% соответственно), и после коррективы в отношении других вмешивающихся факторов шансы получить положительный результат по этим показателям были выше в 2 раза [67].

Витамин А важен для функционирования клеток врожденного иммунитета [64], участвует в развитии и дифференцировке клеток Th1 и Th2 и поддерживает противовоспалительный ответ Th2 [65]. Дефицит витамина А приводит к несбалансированному производству провоспалительных ЦК, ослаблению барьерных функций слизистой оболочки, нарушению микробиома кишечника и воспалению [68]. В эксперименте дефицит витамина А приводил к нарушению репродуктивной функции еще до имплантации [69].

Витамин Е усиливает выработку интерлейкина-2 (ИЛ) и цитотоксическую активность NK-клеток, функции лимфоцитов, Th1-ответ и подавляет Th2. Поддерживает целостность клеточных мембран и защищает от воздействия свободных радикалов [65]. Адекватное количество витамина Е в фолликулярной жидкости повышает вероятность созревания ооцитов, что приводит к улучшению репродуктивных результатов после интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки [70]. Витамин Е оказывал положительное действие на толщину эндометрия у женщин с необъяснимым бесплодием [71, 72], способствовал снижению уровней малонового диальдегида, ИЛ-1 и фактора некроза опухоли- α у женщин с неудачей имплантацией [72].

Витамин С – антиоксидант, способствует синтезу коллагена, поддерживая целостность эпителиальных барьеров, повышает уровень комплемента [63], участвует в пролиферации и дифференцировке лимфоцитов [73]. Применение витамина С у бесплодных женщин в программах ВРТ показало статистически незначимое влияние на наступление беременностей (34,2 против 23,7% без витамина С) [74].

Минералы. **Цинк** обладает антиоксидантным действием, участвует в высвобождении ЦК и индуцирует пролиферацию CD8+-Т-клеток, необходим для внутриклеточного

связывания тирозинкиназы с рецепторами Т-клеток, активации Т-лимфоцитов, поддерживает ответ Th1 [65]. Симметричное деление, пролиферация и дифференцировка преимплантационного эмбриона зависят от наличия цинка как во время развития ооцита, так и после оплодотворения [60].

Железо участвует в регуляции продукции ЦК и в процессе уничтожения бактерий нейтрофилами, образуя высокотоксичные гидроксильные радикалы. Важен для дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, является компонентом ферментов, важных для функционирования иммунных клеток [63, 65]. Дефицит железа угнетает функцию яичников, особенно развитие фолликулов, и приводит к бесплодию, которое полностью устраняется при добавлении железа к рациону [75, 76].

Медь поглощает свободные радикалы, оказывает антимикробное действие, способствует выработке ИЛ-2. Играет роль во врожденном иммунном ответе на бактериальные инфекции, в пролиферации Т-клеток и клеточном иммунитете, в выработке антител [63, 64, 69]. Отмечено, что уровни меди в сыворотке ниже на 30% у женщин, перенесших выкидыш, по сравнению с продолжающейся беременностью, и модель, включающая сывороточные концентрации меди, железа и марганца, объясняет 23% изменчивости репродуктивного статуса [76].

Селен необходим для функции селен-зависимых ферментов, действующих как окислительно-восстановительные регуляторы и клеточные антиоксиданты, влияет на функцию лейкоцитов и NK-клеток [63]. Систематический обзор 7 РКИ показал положительную корреляцию между сывороточным селеном и концентрацией антиоксидантов в фолликулярной жидкости, снижением антиреолоидных антител, продукцией ооцитов и количеством фолликулов [77].

По мнению К.Г. Серебренниковой с соавт., заслуживает внимание витаминно-минеральный комплекс Прегнотон в качестве средства для подготовки к ЭКО у женщин с тонким эндометрием. Прегнотон содержит наиболее важные компоненты, такие как L-аргинин, экстракт витекса священного, фолиевая кислота, витамины В2, В6, Е, С и минералы цинк, магний, селен и йод. Авторы применяли этот комплекс вместе с гормональной терапией в период подготовки пациенток к ЭКО, что позволило улучшить результаты (М-Эхо достигло средних значений 10,8 мм, количество полученных эмбрионов увеличилось в 3 раза, зрелых ооцитов – на 37%, наступивших беременностей – в 2 раза) по сравнению с теми, кто не получал прегравидарную подготовку [78].

Средства других групп. Спирулина – сине-зеленая микроскопическая водоросль группы цианобактерий с уникальными полезными свойствами. Обладает антиоксидантными, иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами. Систематический обзор и метаанализ подтвердил преимущества добавления в рацион спирулины у субъектов с воспалительными заболеваниями. Улучшение было достигнуто для всех изученных состояний, за исключением мужского бесплодия [79].

Омега-3 приводит к снижению хемотаксиса моноцитов и нейтрофилов и снижению продукции провоспалительных ЦК. Дефицит Омега-3 может препятствовать эндогенной выработке эйкозаноидов, что приводит к уменьшению нейтрофилов, ингибированию ИЛ-1 и индукции выработки ИЛ-6 и ИЛ-8 [64]. У женщин, принимавших добавки Омега-3 в пренатальный период, вероятность зачатия была в 1,5 раза выше по сравнению с непринимавшими [80].

Таким образом, эксперты считают, что пробиотики и микронутриенты необходимы для нормального функционирования иммунной системы. Устранение дефицита витаминов и минералов может способствовать улучшению иммунной защиты, повышению устойчивости к инфекциям, более быстрому выздоровлению и улучшению репродуктивной функции [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ХЭ должно включать антибиотикотерапию препаратами широкого спектра действия и противовирусную терапию, направленную на снижение активности вирусов. Комплекс экзогенных природных цитокинов и хемокинов для местного применения способствует увеличению показателей наступления беременности и живорождений. Биологически активные добавки, в т. ч. витаминно-минеральный комплекс Прегнотон, могут применяться в качестве дополнительных средств для улучшения иммунитета и репродуктивной функции.

Поступила / Received 06.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023



Список литературы / References

1. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometriosis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2711. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112711>.
2. Cicinelli E., Trojano G., Mastroianni M., Vimercati A., Marinaccio M., Mitola P.C. et al. Higher prevalence of chronic endometriosis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril*. 2017;108(2):289–295.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.016>.
3. Song D., Feng X., Zhang Q., Xia E., Xiao Y., Xie W., Li T.C. Prevalence and confounders of chronic endometriosis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(1):78–83. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.09.008>.
4. Bouet P.E., El Hachem H., Monceau E., Gariépy G., Kadoch I.J., Sylvestre C. Chronic endometriosis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril*. 2016;105(1):106–110. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.025>.
5. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A. et al. Review: Chronic endometriosis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):951–960. <https://doi.org/10.1111/jog.13937>.
6. Liu Y., Chen X., Huang J., Wang CC, Yu MY, Laird S, Li TC. Comparison of the prevalence of chronic endometriosis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril*. 2018;109(5):832–839. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.022>.
7. Qiao X., Wu L., Liu D., Pei T., Huang W. Existence of chronic endometriosis and its influence on pregnancy outcomes in infertile women with minimal/mild endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;160(2):628–634. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14326>.
8. Hirata K., Kimura F., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A., Hanada T. et al. Histological diagnostic criterion for chronic endometriosis based on the clinical outcome. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):94. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01239-y>.
9. McQueen D.B., Peretto C.O., Hazard F.K., Lathi R.B. Pregnancy outcomes in women with chronic endometriosis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2015;104(4):927–931. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.044>.
10. Vitagliano A., Laganà A.S., De Ziegler D., Cicinelli R., Santarsiero C.M., Buzzaccarini G. et al. Chronic Endometriosis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(9):2250. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092250>.
11. Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I., Gonzalez-Monfort M., Bau D., Vilella F. et al. The diagnosis of chronic endometriosis in infertile asymptomatic women: A comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):602.e1–602.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.012>.
12. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T. Endometriosis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018;110(3):344–350. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.012>.
13. Cicinelli E., Vitagliano A., Kumar A., Lasmar R.B., Bettocchi S., Haimovich S. Unified Diagnostic Criteria for Chronic Endometriosis at Fluid Hysteroscopy: Proposal and Reliability Evaluation through an International Randomized-Controlled Observer Study. *Fertil Steril*. 2019;112(1):162–173.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.004>.
14. Cicinelli E., Haimovich S., De Ziegler D., Raz N., Ben-Tzur D., Andrisani A. et al. MUM-1 Immunohistochemistry Has High Accuracy and Reliability in the Diagnosis of Chronic Endometriosis: A Multi-Centre Comparative Study with CD-138 Immunostaining. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(1):219–226. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02356-1>.
15. Li Y., Xu S., Yu S., Huang C., Lin S., Chen W. et al. Diagnosis of chronic endometriosis: How many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(5):e13369. <https://doi.org/10.1111/aji.13369>.
16. Zargar M., Ghafourian M., Nikbakht R., Mir H.V., Moradi Choghakabodi P. Evaluating Chronic Endometriosis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and Immunohistochemistry. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(1):116–121. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.02.016>.
17. Chen Y.Q., Fang R.L., Luo Y.N., Luo C.Q. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometriosis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometriosis and the effect of chronic endometriosis on pregnancy: a cohort study. *BMC Womens Health*. 2016;16(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12905-016-0341-3>.
18. Herlihy N., Titus S., Scott C., Klimczak A., Hanson B., Kim J. et al. Endometrial staining for cd138 as a marker of chronic endometriosis does not predict failed implantation. *Fertil Steril*. 2020;114:209–e210. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.593>.
19. Fan X., Li X., Li Y., Liao J., Chen H., Li Y. et al. Endometrial CD138 count appears to be a negative prognostic indicator for patients who have experienced previous embryo transfer failure. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1103–1111. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.006>.
20. Gkrozou F., Tsonis O., Dimitriou E., Paschopoulos M. In women with chronic or subclinical endometriosis is hysteroscopy suitable for setting the diagnosis? A systematic review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(9):1639–1650. <https://doi.org/10.1111/jog.14360>.
21. Liu J., Liu Z.A., Liu Y., Cheng L., Yan L. Impact of antibiotic treatment for chronic endometriosis on pregnancy outcomes in women with reproductive failures (RIF and RPL): A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:980511. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.980511>.
22. Мальцева Л.И., Шарипова Р.И. Хронический эндометрит – новое время, новые подходы к лечению. *Практическая медицина*. 2019;(4):15–19. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-4-15-19>.
23. Maltseva L.I. Sharipova R.I. Chronic endometriosis – new time, new approaches to treatment. *Practical Medicine*. 2019;(4):15–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-4-15-19>.
24. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G., Mitola P.C., Tinelli R., Vitagliano A. et al. Chronic endometriosis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(1). <https://doi.org/10.1111/aji.12782>.
25. Molina N.M., Sola-Leyva A., Saez-Lara M.J., Plaza-Diaz J., Tubić-Pavlović A., Romero B. et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? *Biomolecules*. 2020;10(4):593. <https://doi.org/10.3390/biom10040593>.
26. Pantos K., Simopoulou M., Maziotis E., Rapani A., Grigoriadis S., Tsiolou P. et al. Introducing intrauterine antibiotic infusion as a novel approach in effectively treating chronic endometriosis and restoring reproductive dynamics: a randomized pilot study. *Sci Rep*. 2021;11(1):15581. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95072-w>.
27. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraco U. et al. Prevalence of chronic endometriosis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015;30(2):323–330. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu292>.
28. Pirtea P., Cicinelli E., De Nola R., de Ziegler D., Ayoubi J.M. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometriosis. *Fertil Steril*. 2021;115(3):546–560. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010>.

28. Kato H., Yamagishi Y., Hagihara M., Hirai J., Asai N., Shibata Y. et al. Systematic review and meta-analysis for impacts of oral antibiotic treatment on pregnancy outcomes in chronic endometritis patients. *J Infect Chemother*. 2022;28(5):610–615. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.01.001>.
29. Huang W., Liu B., He Y., Xie Y., Liang T., Bi Y. et al. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2020;140:103146. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103146>.
30. Singh N., Sethi A. Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility – A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(3):538–546. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015>.
31. Петров Ю.А., Алехина А.Г., Блесманович А.Е. Актуальные нюансы патогенеза хронического эндометрита. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(6). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28155>.
Petrov Yu.A., Alyokhina A.G., Blesmanovich A.E. Current nuances of the pathogenesis of chronic endometritis. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(6). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28155>.
32. Kushnir V.A., Solouki S., Sarig-Meth T., Vega M.G., Albertini D.F., Darmon S.K. et al. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(6):672–677. <https://doi.org/10.1111/aji.12508>.
33. Kofod L., Lindhard A., Hviid T.V.F. Implications of uterine NK cells and regulatory T cells in the endometrium of infertile women. *Hum Immunol*. 2018;79(9):693–701. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.07.003>.
34. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43(4):185–192. <https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185>.
35. Marci R., Gentili V., Bortolotti D., Lo Monte G., Caselli E., Bolzani S. et al. Presence of HHV-6A in Endometrial Epithelial Cells from Women with Primary Unexplained Infertility. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158304>.
36. Kapranos N.C., Kotronias D.C. Detection of Herpes Simplex Virus in First Trimester Pregnancy Loss Using Molecular Techniques. *In Vivo*. 2009;23(5):839–842. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19779121>.
37. Pereira N., Kucharczyk K.M., Estes J.L., Gerber R.S., Lekovich J.P., Elias R.T., Spandorfer S.D. Human Papillomavirus Infection, Infertility, and Assisted Reproductive Outcomes. *J Pathog*. 2015;2015:578423. <https://doi.org/10.1155/2015/578423>.
38. Sherkat R., Meidani M., Zarabian H., Rezaei A., Gholamrezaei A. Seropositivity of cytomegalovirus in patients with recurrent pregnancy loss. *J Res Med Sci*. 2014;19(Suppl. 1):S22–25. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25002889>.
39. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2019;(9):139–146. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.9.139-146>.
40. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Экзогенная цитокинотерапия в лечении пациенток с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология*. 2021;(2):119–126. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.119-126>.
Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I., Nugumanova O.R. Exogenous cytokine therapy in the treatment of patients with chronic endometritis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(2):119–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.119-126>.
41. Polanski L.T., Barbosa M.A., Martins W.P., Baumgarten M.N., Campbell B., Brosens J. et al. Interventions to improve reproductive outcomes in women with elevated natural killer cells undergoing assisted reproduction techniques: a systematic review of literature. *Hum Reprod*. 2014;29(1):65–75. <https://doi.org/10.1093/humrep/det414>.
42. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М., Копылова А.А., Глушаков Р.И., Будилловская О.В. и др. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2022;(2):91–100. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100>.
Tapil'skaya N.I., Tolibova G.Kh., Savicheva A.M., Kopylova A.A., Glushakov R.I., Budilovskaya O.V. et al. Efficacy of local cytokine therapy for chronic endometritis in infertile patients. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(2):91–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100>.
43. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Зайдиева З.С., Скальная В.С. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2019;(5):125–132. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.125-132>.
Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I., Zaidieva Z.S., Skalnaya V.S. Modulation of local expression of innate immunity factors in patients with chronic endometritis and infertility. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(5):125–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.125-132>.
44. Achilli C., Duran-Retamal M., Saab W., Serhal P., Seshadri S. The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;110(6):1089–1100. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.004>.
45. Melo P., Thornton T., Coomarasamy A., Granne I. Evidence for the effectiveness of immunologic therapies in women with subfertility and/or undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*. 2022;117(6):1144–1159. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.04.015>.
46. Liu M., Yuan Y., Qiao Y., Tang Y., Sui X., Yin P., Yang D. The effectiveness of immunomodulatory therapies for patients with repeated implantation failure: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):18434. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21014-9>.
47. Wang C., Guan D., Li R., Bing Z., Yang Y., Yang K. Comparative efficacies of different immunotherapy regimens in recurrent implantation failure: A systematic review and network meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2021;148:103429. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103429>.
48. Dizzell S., Nazli A., Reid G., Kaushic C. Protective Effect of Probiotic Bacteria and Estrogen in Preventing HIV-1-Mediated Impairment of Epithelial Barrier Integrity in Female Genital Tract. *Cells*. 2019;8(10):1120. <https://doi.org/10.3390/cells8101120>.
49. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Микронутриенты и репродуктивное здоровье*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 220 с.
Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Micronutrients and Reproductive Health*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 220 p. (In Russ.)
50. Romero-Aguirregomezcorta J., Santa A.P., Garcia-Vazquez F.A., Coy P., Matas C. Nitric Oxide Synthase (NOS) Inhibition during Porcine In Vitro Maturation Modifies Oocyte Protein S-Nitrosylation and In Vitro Fertilization. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115044>.
51. Ren W., Yin Y., Liu G., Yu X., Li Y., Yang G. et al. Effect of dietary arginine supplementation on reproductive performance of mice with porcine circovirus type 2 infection. *Amino Acids*. 2012;42(6):2089–2094. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0942-y>.
52. So S., Yamaguchi W., Murabayashi N., Miyano N., Tawara F., Kanayama N. Beneficial effect of L-arginine in women using assisted reproductive technologies: a small-scale randomized controlled trial. *Nutr Res*. 2020;82:67–73. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.08.008>.
53. Ghannadi A., Bagherinejad M., Abedi D., Jalali M., Absalan B., Sadeghi N. Antibacterial activity and composition of essential oils from *Pelargonium graveolens* L'Her and *Vitex agnus-castus* L. *Iran J Microbiol*. 2012;4(4):171–176. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23205247>.
54. Макаров В.Г. *Молекулярная биология флавоноидов*. СПб.: Лема; 2010. 438 с.
Makarov V.G. *Molecular biology of flavonoids*. St Petersburg: Lema; 2010. 438 p. (In Russ.)
55. Rafeian-Kopaei M., Movahedi M. Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of Vitex Agnus Castus. *Electron Physician*. 2017;9(1):3685–3689. <https://doi.org/10.19082/3685>.
56. Stevens G.A., Beal T., Mbuya M.N.N., Luo H., Neufeld L.M. Micronutrient deficiencies among preschool-aged children and women of reproductive age worldwide: a pooled analysis of individual-level data from population-representative surveys. *Lancet Glob Health*. 2022;10(11):e1590–e1599. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00367-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00367-9).
57. Maggini S., Pierre A., Calder P.C. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*. 2018;10(10):1531. <https://doi.org/10.3390/nu10101531>.
58. Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020;12(1):236. <https://doi.org/10.3390/nu12010236>.
59. Sommer A., Fabri M. Vitamin D regulates cytokine patterns secreted by dendritic cells to promote differentiation of IL-22-producing T cells. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0130395. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130395>.
60. Lerchbaum E., Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Jour Opin Obstet Gynecol*. 2014;26(3):145–150. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000065>.
61. Rudick B.J., Ingles S.A., Chung K., Stanczyk F.Z., Paulson R.J., Bendikson K.A. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril*. 2014;101(2):447–452. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.008>.
62. Sharif K., Sharif Y., Watad A., Yavne Y., Lichtbroun B., Bragazzi N.L. et al. Vitamin D, autoimmunity and recurrent pregnancy loss: More than an association. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(3):e12991. <https://doi.org/10.1111/aji.12991>.
63. Saeed F., Nadeem M., Ahmed R., Nadeem M., Arshad M., Ullah A. Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds – A review. *Food Agric Immunol*. 2016;27:205–229. <https://doi.org/10.1080/09540105.2015.1079600>.
64. Drake V.J. *Overview of the Immune System*. Available at: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/health-disease/immunity>.
65. Haryanto B., Suksmasari T., Wintergerst E., Maggini S. Multivitamin supplementation supports immune function and ameliorates conditions triggered by reduced air quality. *Vitam Miner*. 2015;4:1–15. <https://www.hilarispublisher.com/abstract/multivitamin-supplementation-supports-immune-function-and-ameliorates-conditions-triggered-by-reduced-air-quality-39795.html>.
66. van de Lagemaat E.E., de Groot L.C.P.G.M., van den Heuvel E.G.H.M. Vitamin B₂ in Relation to Oxidative Stress: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(2):482. <https://doi.org/10.3390/nu11020482>.

67. Cirillo M., Fucci R., Rubini S., Coccia M.E., Fatini C. 5-Methyltetrahydrofolate and Vitamin B12 Supplementation Is Associated with Clinical Pregnancy and Live Birth in Women Undergoing Assisted Reproductive Technology. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12280. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312280>.
68. Amimo J.O., Michael H., Chepngeno J., Raev S.A., Saif L.J., Vlasova A.N. Immune Impairment Associated with Vitamin A Deficiency: Insights from Clinical Studies and Animal Model Research. *Nutrients*. 2022;14(23):5038. <https://doi.org/10.3390/nu14235038>.
69. Clagett-Dame M., Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. *Nutrients*. 2011;3(4):385–428. <https://doi.org/10.3390/nu3040385>.
70. Ashraf M., Mustansir F., Baqir S.M., Alam F., Rehman R. Changes in vitamin E levels as a marker of female infertility. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(10):1762–1766. <https://doi.org/10.5455/JPMA.40329>.
71. Cicek N., Eryilmaz O.G., Sarikaya E., Gulerman C., Genc Y. Vitamin E effect on controlled ovarian stimulation of unexplained infertile women. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(4):325–328. <https://doi.org/10.1007/s10815-012-9714-1>.
72. Hashemi Z., Sharifi N., Khani B., Aghadavod E., Asemi Z. The effects of vitamin E supplementation on endometrial thickness, and gene expression of vascular endothelial growth factor and inflammatory cytokines among women with implantation failure. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(1):95–102. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1372413>.
73. Črha I., Hrubá D., Ventruha P., Fiala J., Totusek J., Visnová H. Ascorbic acid and infertility treatment. *Cent Eur J Public Health*. 2003;11(2):63–67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12884545>.
74. Carr A., Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9:1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>.
75. Tonai S., Kawabata A., Nakanishi T., Lee J.Y., Okamoto A., Shimada M., Yamashita Y. Iron deficiency induces female infertile in order to failure of follicular development in mice. *J Reprod Dev*. 2020;66(5):475–483. <https://doi.org/10.1262/jrd.2020-074>.
76. Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Lobanova Y.N., Chang J.S., Skalny A.V. Serum levels of copper, iron, and manganese in women with pregnancy, miscarriage, and primary infertility. *J Trace Elem Med Biol*. 2019;56:124–130. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.08.009>.
77. Lima L.G., Santos A.A.M.D., Gueiber T.D., Gomes R.Z., Martins C.M., Chaikoski A.C. Relation between Selenium and Female Fertility: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44(7):701–709. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1744288>.
78. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П., Ванке Е.С., Иванова Т.В., Милославский Ю.В. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинские новости*. 2017;(8):31–34. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.3.139-46>.
79. Serebrennikova K.G., Kuznetsova E.P., Vanke E.S., Ivanova T.V., Kuznetsov Yu.V. Pregravid preparation of patients with thin endometrium in assisted reproductive technology programs. *Meditsinskie Novosti*. 2017;(8):31–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2017.3.139-46>.
80. Calella P., Di Dio M., Cerullo G., Di Onofrio V., Gallé F., Liguori G. Antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory effects of Spirulina in disease conditions: a systematic review. *Int J Food Sci Nutr*. 2022;73(8):1047–1056. <https://doi.org/10.1080/09637486.2022.2137785>.
81. Garner T.B., Hester J.M., Carothers A., Diaz F.J. Role of zinc in female reproduction. *Biol Reprod*. 2021;104(5):976–994. <https://doi.org/10.1093/biolre/iob023>.
82. Stanhiser J., Jukic A.M.Z., McConaughy D.R., Steiner A.Z. Omega-3 fatty acid supplementation and fecundability. *Hum Reprod*. 2022;37(5):1037–1046. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac027>.

Информация об авторе:

Дикке Галина Борисовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22; galadikke@yandex.ru

Information about the author:

Galina B. Dikke, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Reproductive Medicine, Academy of Medical Education named F.I. Inozemtsev; 22, Moscow Ave., St Petersburg, 190013, Russia; galadikke@yandex.ru

Коррекция метаболической дисфункции как метод восстановления функции репродуктивной системы у женщин

Г.Е. Чернуха , <https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>, c-galina1@yandex.ru

В.А. Пронина, <https://orcid.org/0000-0003-4566-4065>, ver22595@yandex.ru

Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Инсулинорезистентность является основным патогенетическим компонентом многих метаболических заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гестационный сахарный диабет, а также синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Несмотря на то что на сегодняшний день механизмы формирования инсулинорезистентности не установлены, одним из перспективных направлений в настоящее время является поиск потенциальных терапевтических стратегий для ее коррекции, ввиду того, что это также улучшает течение сопутствующего основного заболевания. Инсулиносенситайзеры являются общепризнанным методом терапии СПКЯ по причине своей безопасности и эффективности в отношении нормализации метаболического и эндокринного профиля пациенток с синдромом поликистозных яичников. Ведущую позицию в этом направлении занимает комбинация мио-инозитола (МИ) с D-хиро-инозитолом (ДХИ) в соотношении 40:1, являющаяся, согласно проведенным исследованиям, сопоставимой с концентрацией инозитолов в плазме крови здоровых женщин. Такое соотношение МИ/ДХИ является эффективным как для нормализации метаболического профиля, так и для регуляции менструального цикла и преодоления ановуляторного бесплодия. Анализ литературы показал, что ряд биологически активных веществ, таких как фолиевая кислота, витамин D и альфа-липоевая кислота, в сочетании с инсулиносенситайзерами обладает дополнительными преимуществами, что дает основания для продолжения исследований в отношении их значимости как компонентов комбинированного лечения, а также в поиске оптимальной дозы и продолжительности такой терапии.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, инсулиносенситайзеры, мио-инозитол, D-хиро-инозитол

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Пронина В.А. Коррекция метаболической дисфункции как метод восстановления функции репродуктивной системы у женщин. *Медицинский совет.* 2023;17(5):90–97. <https://doi.org/10.21518/ms2023-087>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic dysfunction correction as a method of restoring the function of the reproductive system in women

Galina E. Chernukha , <https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>, c-galina1@yandex.ru

Veronika A. Pronina, <https://orcid.org/0000-0003-4566-4065>, ver22595@yandex.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Insulin resistance is the main pathogenetic component of many metabolic diseases, including obesity, type 2 diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, and polycystic ovary syndrome (PCOS). Despite the fact that to date the mechanisms of insulin resistance formation have not been established, one of the promising directions at present is the search for potential therapeutic strategies for its correction, due to the fact that this also improves the course of the concomitant underlying disease. Insulin sensitizers are a generally recognized method of PCOS therapy due to their safety and effectiveness in normalizing the metabolic and endocrine profile of patients with polycystic ovary syndrome. The leading position in this direction is occupied by the combination of myo-inositol (MI) with D-chiro-inositol (DHI) in a ratio of 40:1, which, according to the conducted studies, is comparable to the concentration of inositols in the blood plasma of healthy women. This ratio of MI/DHI is effective both for normalization of the metabolic profile, and for regulation of the menstrual cycle and overcoming anovulatory infertility. An analysis of the literature has shown that a number of biologically active substances, such as folic acid, vitamin D and alpha-lipoic acid, in combination with insulin sensitizers, have additional advantages, which gives grounds for continuing research on their significance as components of combined treatment, as well as in the search for the optimal dose and duration of such therapy.

Keywords: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, insulin sensitizers, myo-inositol, D-chiro-inositol

ВВЕДЕНИЕ

Инсулинорезистентность (ИР) играет ключевую роль в генезе метаболической дисфункции, ассоциированной не только с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа (СД), но и с рядом гинекологических заболеваний, в основе которых лежит ановуляция, сопряженная со снижением фертильности, гестационными осложнениями и онкологическими рисками [1]. На сегодняшний день ИР считается междисциплинарной проблемой, которая актуальна для эндокринологов, кардиологов, терапевтов, диетологов и гинекологов.

ИР чаще трактуется как генетически детерминированное нарушение рецепторных и пострецепторных механизмов действия инсулина, приводящее к неспособности инсулинчувствительных тканей адекватно реагировать на стимуляцию инсулином при достаточной его концентрации в сыворотке крови, что сопровождается снижением утилизации глюкозы периферическими тканями (жировой, мышечной, печени) [2].

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Механизмы развития ИР до конца не установлены, но в научной литературе широко обсуждаются различные гипотезы ее формирования. Считается, что ИР может развиваться вследствие нарушений на одном из трех уровней: дорецепторном, рецепторном или пострецепторном. На дорецепторном уровне ее причиной является продукция аномального инсулина вследствие возникновения мутаций кодирующего его гена, а также появления аутоантител к инсулину или его замещения проинсулином. Нарушения на рецепторном уровне связаны со снижением восприимчивости к инсулину вследствие уменьшения количества и/или аффинности его рецепторов в связи с возникновением мутаций рецептора инсулина или блокирующих их аутоантител. Пострецепторный тип ИР возникает вследствие нарушений передачи инсулинового сигнала. На фоне чрезмерного фосфорилирования серина и уменьшения фосфорилирования тирозина отмечается снижение активности PI3K сигнального пути, который активирует транспортеры глюкозы. Нарушение транспортеров глюкозы в виде снижения количества белка-переносчика глюкозы 4-го типа (GLUT4) в адипоцитах приводит к снижению потребления глюкозы и формированию компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ). Имеются данные о том, что ИР может формироваться также за счет aberrантной аутофагии в гранулезных клетках за счет накопления HMGV1, а также в результате митохондриальной дисфункции и оксидативного стресса [3, 4]. На сегодняшний день обсуждается вклад кишечной микробиоты в возникновение ИР при СПКЯ.

Предполагается, что нарушение состава микробиоты кишечника, в т. ч. снижение ее бактериального разнообразия, может приводить к повышению проницаемости кишечного барьера, что, в свою очередь, способствует транслокации бактериального эндотоксина липополисахарида (ЛПС) через энтероциты в кровоток с последующей эндотоксемией и развитием хронического субклинического воспаления и ИР [5].

Понимание механизмов развития резистентности к инсулину необходимо для совершенствования методов терапии заболеваний, сопряженных с ее наличием. В качестве наиболее яркого примера нарушений репродуктивной системы, ассоциированной с ИР, рассматривается синдром поликистозных яичников (СПКЯ), частота которого достигает 15–20%.

ИНСУЛИРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Согласно данным литературы, при СПКЯ более чем у половины женщин выявляется избыток массы тела или ожирение, в 60–70% случаев наблюдаются ИР и ГИ, на фоне этого примерно у каждой 3-й пациентки формируется нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), а у каждой 10-й – СД или отягощенный семейный анамнез по данному заболеванию [6]. Важно отметить, что частота ИР зависит от индекса массы тела (ИМТ) и составляет примерно 30–40% среди пациенток с нормальной массой тела и 60–70% – с ожирением [7]. Метаболические нарушения могут быть также связаны с фенотипом СПКЯ. В ряде исследований было продемонстрировано, что женщины с ановуляторными андрогенными фенотипами А и В, как правило, страдают ожирением и в большей степени подвержены формированию метаболических нарушений, в отличие от женщин, имеющих неандрогенный фенотип D [8–10]. В одном из исследований были приведены данные, убедительно показывающие эти различия. Так, при классическом фенотипе СПКЯ частота выявления ИР достигла 80,4%, а метаболического синдрома – 39,1%, тогда как при овуляторном и неандрогенном фенотипах показатели ИР составили 65,0 и 38,1%, метаболического синдрома (МС) – 28,6 и 9,5% соответственно [11]. Гетерогенность клинических и эндокринно-метаболических проявлений СПКЯ послужила основой для изучения молекулярно-генетических характеристик синдрома. В недавнем исследовании, опубликованном в 2020 г., с помощью кластерного анализа фенотипических признаков 893 пациенток с СПКЯ были установлены лишь два физиологически значимых его подтипа: репродуктивный, характеризующийся более высоким уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) и глобулина, связывающего

половые гормоны (ГСПГ), с относительно низкими значениями ИМТ и базального инсулина – и метаболический с более высоким ИМТ, базальным уровнем глюкозы и инсулина при более низких показателях ГСПГ и ЛГ [12]. Исходя из предрасположенности отдельных фенотипов к метаболическим нарушениям, становится очевидной взаимосвязь ИР с гиперандрогенией и овуляторной дисфункцией. ГИ может оказывать влияние на формирование СПКЯ за счет как центральных механизмов путем изменения секреции ЛГ и синергизма с ним, так и периферических, которые считаются более значимыми. Это повышение активности ферментных систем и стимуляции синтеза андрогенов в яичнике и надпочечнике, а также снижение продукции транспортных белков в печени, связывающих инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) и половые стероиды, что способствует повышению активных фракций андрогенов, приводит к задержке роста антральных фолликулов, ановуляции, задержкам менструаций и бесплодию [13–15].

Как известно, существенный вклад в развитие ИР вносит избыток жировой ткани, наличие которого, по данным одного из исследований, повышает риск формирования НТГ более чем в 11 раз, ГИ и дислипидемии – в 3 раза. При этом существует такое понятие, как «скрытое ожирение», характеризующееся избытком общей жировой ткани при нормальном весе и ИМТ. Результаты проведенного нами ранее исследования показали, что оно выявляется более чем у половины пациенток с СПКЯ и в 100% случаев – при ИМТ ≥ 23 кг/м². Среди женщин со «скрытым ожирением» ИР была диагностирована у каждой 3-й, НТГ – у каждой 6-й, в то время как в группе сравнения эти показатели были в 3 и 6 раз меньше, что говорит о существенном вкладе жировой ткани в формирование ИР [16]. При наличии ожирения, преимущественно висцерального типа, происходят изменения на рецепторном и пострецепторном уровнях – уменьшается количество рецепторов к инсулину, а также снижается активность тирозинкиназы [17]. Кроме того, избыток жировой ткани приводит к формированию хронического субклинического воспаления, характеризующегося повышением концентрации провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α и др.) и С-реактивного белка, что, в свою очередь, повышает риск метаболических осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний [18, 19].

С целью коррекции эндокринных и метаболических нарушений у пациенток с СПКЯ широко применяются негормональные методы терапии. Модификация образа жизни предложена как первая линия в лечении ожирения, а также при СПКЯ и ИМТ ≥ 25 кг/м². Рекомендовано придерживаться многокомпонентного подхода, включающего диету, физические нагрузки и поведенческие стратегии. Установлено, что снижение массы тела на 10–15% в течение 6 мес. приводит к увеличению частоты овуляций в 3,7 раза, частоты регуляции цикла – в 5,6 раза [20]. В рандомизированном контролируемом исследовании с использованием трехкомпонентной модификации образа жизни проводилась оценка

метаболического профиля пациенток с СПКЯ и ИМТ > 25 кг/м² в течение 1 года, было продемонстрировано снижение распространенности метаболического синдрома с 41,9 до 25,3% (-16,5%) и с 49,8 до 28,2% (-21,6%) в группах, придерживающихся данного подхода с обеспечением онлайн-поддержки штатными специалистами и без нее, в то время как среди пациенток, которым было предложено снижать массу тела по своему усмотрению, частота МС увеличилась с 37,9 до 44,8% (+7,0%). Средняя потеря веса составила 7,87, 4,65 и 2,32 кг соответственно для каждой из групп [21]. Второй линией терапии ожирения для пациенток с ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м² с сопутствующими осложнениями служит фармакотерапия, которая не противопоставляется модификации образа жизни, а дополняет ее. В случае морбидного ожирения в качестве третьей линии терапии может рассматриваться бариатрическая хирургия [22].

СОВРЕМЕННЫЕ СРЕДСТВА ТЕРАПИИ

У пациенток с избыточной массой тела при наличии ИР и НТГ, а также при СПКЯ применяются пероральные инсулиносенситайзеры (ИС), наиболее общепризнанным из которых является метформин (МФ). МФ обладает плейотропным действием, в печени уменьшает выработку глюкозы за счет подавления глюконеогенеза и гликогенолиза, в периферических тканях – стимулирует инсулиноопосредованный захват глюкозы транспортерами GLUT4 и гликогеноз, в желудочно-кишечном тракте – снижает всасывание глюкозы, а также интенсивность неспецифического воспаления за счет воздействия на кишечную микробиоту и торможение транспорта ЛПС через энтероциты [23]. Результаты многих крупных исследований демонстрируют положительное влияние МФ в отношении регуляции менструального цикла, снижения уровня андрогенов и резистентности к инсулину при СПКЯ. Однако прием МФ может быть сопряжен с возникновением побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как диарея, тошнота и боли в животе, что нередко приводит к отказу пациенток от продолжения терапии. Поэтому в качестве альтернативы МФ все чаще выступают другие инсулиносенситайзеры, в частности инозитолы, не уступающие ему по уровню безопасности и эффективности [24]. Они были впервые открыты в 1850 г. и представляют собой шестиатомные спирты циклогексана. В последние несколько десятилетий этот класс органических соединений привлек внимание клиницистов, в частности два его наиболее распространенных стереоизомера: мио-инозитол (МИ) и D-хиро-инозитол (ДХИ) [25]. МИ в форме фосфатидил-мио-иноzitола, являясь компонентом клеточной стенки эукариотов, играет роль вторичного мессенджера для ряда гормонов. Так, МИ опосредует действие ФСГ, участвуя тем самым в регуляции фолликулогенеза. МИ участвует в пролиферации клеток – улучшает качество яйцеклеток, сперматозоидов и эмбрионов. В 2002 г. С. Chiu et al. впервые продемонстрировали

высокие концентрации мио-инозитола в фолликулярной жидкости, что коррелировало с качеством яйцеклеток. Эти результаты были подтверждены более поздним исследованием, где было показано, что среди пациенток, вступивших в программу ЭКО, концентрация МИ фолликулярной жидкости была выше в группе, где получили зрелые ооциты, в сравнении с группой, где были собраны незрелые и не оплодотворенные в дальнейшем ооциты ($35,6 \pm 3,1$ ммоль/л против $30,7 \pm 3,9$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$) [26].

Внутриклеточно МИ ингибирует аденилатциклазу, стимулируя встраивание переносчика GLUT4 в плазматическую мембрану, что способствует абсорбции глюкозы и снижению высвобождения свободных жирных кислот из жировой ткани [27, 28]. Под влиянием инсулина мио-инозитол посредством тканеспецифического фермента эпимеразы может превращаться в свой стереоизомер D-хиро-инозитол [29]. ДХИ повышает активность фермента гликогенсинтазы, регулирующей накопление гликогена в клетках печени и скелетных мышцах [28]. Кроме того, ДХИ, как и МИ, является вторичным мессенджером в сигнальных путях инсулина и ряда других гормонов посредством м-РНК и белков IRS2, PI3K и Akt-путей [30]. Благодаря этой активности ДХИ может создавать условия для дополнительной абсорбции глюкозы посредством повышения ее градиента концентрации [31]. Кроме того, ДХИ участвует во внутриклеточной продукции энергии через фермент пируватдегидрогеназа за счет смещения равновесия в сторону гликолиза. Избытки пирувата, являющегося конечным продуктом превращения глюкозы, через цикл Кребса, в свою очередь, участвуют в выработке АТФ [32, 33]. Благодаря всем этим механизмам инозитолы могут проявлять себя в качестве ИС, снижая концентрацию инсулина в сыворотке крови [34].

Важно отметить, что реакция превращения МИ в ДХИ однонаправленная, а эндогенная продукция обоих изомеров инозитола меняется в зависимости от потребностей конкретной ткани-мишени. Известно, что при СД2 возникает снижение периферической чувствительности к инсулину, что приводит к уменьшению активности эпимеразы и, как следствие, продукции ДХИ [29, 35]. Однако согласно т. н. яичниковому парадоксу яичники никогда не становятся инсулинорезистентными и, следовательно, компенсаторная ГИ дополнительно стимулирует овариальную эпимеразную активность, вызывая избыточный синтез D-хиро-инозитола из мио-инозитола [36, 37]. Результаты исследований демонстрируют, что соотношение МИ к ДХИ в фолликулярной жидкости здоровых женщин составляет примерно 100:1, в то время как у пациенток с СПКЯ – около 0,2:1. Увеличение концентрации ДХИ способствует синтезу андрогенов, а истощение МИ ухудшает передачу ФСГ-опосредованных сигналов и качество ооцитов [32, 37]. Гипотеза яичникового парадокса при СПКЯ может объяснять, почему монотерапия D-хиро-инозитолом даже в высоких его концентрациях в ряде случаев не приводит к ожидаемым улучшениям метаболического и эндокринного профиля

у данной группы пациенток [38]. Более того, увеличение концентрации ДХИ может оказывать токсическое действие на яичники, ухудшая качество ооцитов и ответ яичников на проводимую терапию [39]. Помимо этого, как было сказано ранее, фермент эпимеразы работает однонаправленно, следовательно, ДХИ не может быть повторно преобразован в МИ и поэтому действие последнего теряется. В течение последних лет, начиная с открытия того, что соотношение МИ/ДХИ в плазме крови здоровых женщин составляет примерно 40:1, в нескольких клинических исследованиях обнаружили, что именно такая комбинация инозитолов обеспечивает наилучший эффект в отношении метаболического, гормонального и репродуктивного профиля пациенток с СПКЯ [40, 41]. В подтверждение этому может выступать доклиническое исследование на животной модели СПКЯ с андрогеноподобным фенотипом яичников. При анализе эффективности различных комбинаций МИ/ДХИ (5:1, 20:1, 40:1 и 80:1) было установлено, что наилучший эффект в отношении симптомов СПКЯ наблюдался при ежедневной дотации 420 мг/кг МИ/ДХИ в молярном соотношении 40:1. При патолого-анатомическом исследовании наблюдалось восстановление нормальной гистологической характеристики яичниковой ткани с уменьшением толщины тека-/гранулезного слоя [42]. Известно, что гипертрофия слоя клеток теки является отличительной чертой СПКЯ и тесно связана с повышенной продукцией андрогенов [43]. Поэтому авторами был сделан вывод, что прием ИС обладает эффективностью при андрогенных фенотипах СПКЯ [42]. Эти результаты согласуются с данными другого исследования, в котором проводилась сравнительная оценка 7 групп пациенток, получавших 2 г инозитола 2 раза в день в течение 3 мес.: ДХИ или комбинацию МИ/ДХИ в соотношениях 1:3,5, 2,5:1, 5:1, 20:1, 40:1 и 80:1. Первичные исходы оценивались в отношении восстановления овуляции, вторичные исходы включали динамику биохимических и гормональных показателей: ФСГ, ЛГ, ГСПГ, 17-бета-эстрадиола, свободного тестостерона, базального и постпрандиального уровней инсулина, индекса НОМА, а также снижение ИМТ и восстановление нормального ритма менструаций. Авторы установили, что соотношение МИ/ДХИ 40:1 было оптимальным для терапии СПКЯ, направленной на восстановление овуляции и нормализацию биохимических показателей данной группы пациенток (ЛГ, ГСПГ, эстрадиола и свободного тестостерона). Другие соотношения МИ/ДХИ, а также монотерапия ДХИ оказались менее эффективными [44].

ИНОЗИТОЛЫ В ТЕРАПИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Особый интерес заслуживают исследования по изучению сравнения действия МФ с инозитолами. Так, в исследовании S. Thalamati, куда были включены две группы женщин с СПКЯ, получавших комбинацию МИ/ДХИ в соотношении 40:1 или МФ по 1 500 мг/сут,

было установлено, что прием инозитолов в большей степени улучшал гормональный профиль пациенток в сравнении с МФ, в отношении метаболического профиля и регуляции менструального цикла результаты были сопоставимыми (+20% в сравнении с исходным уровнем) [45]. При анализе эффективности инозитолов у пациенток с СПКЯ с избытком массы тела или ожирением (ср. ИМТ $31,8 \pm 6$ кг/м²) были получены лучшие исходы при приеме комбинации МИ/ДХИ в сочетании с 400 мкг фолиевой кислоты в отношении восстановления регуляции менструального цикла (19/19, 100%, $p = 0,02$) [46]. Эти данные согласуются с результатами 6-месячного рандомизированного контролируемого перекрестного исследования женщин с СПКЯ и ожирением (ср. ИМТ $32,55 \pm 5,67$ кг/м²), получавших МФ или МИ в течение 3 мес. В обеих исследуемых группах было установлено увеличение количества самостоятельных менструаций (+42% и +25% от исходного уровня соответственно) и статистически значимое снижение инсулинемического ответа на оральный глюкозотолерантный тест, однако в группе пациенток, получавших МФ, наблюдалось увеличение ИМТ (+2,8 кг/м²). В отношении изменений андрогенного профиля при приеме МИ, в отличие от МФ, статистически значимой разницы получено не было, но наблюдалась положительная тенденция в снижении концентрации андростендиона, 17-гидроксипрогестерона, ГСПГ и индекса свободных андрогенов. Однако, несмотря на очевидную эффективность МФ, 7 из 34 (20,6%) женщин выбыли из проводимого исследования из-за возникновения побочных эффектов, связанных с его приемом [47]. Результаты систематического обзора и метаанализа, включающего 26 рандомизированных контролируемых исследований и опубликованного в 2023 г., продемонстрировали, что терапия инозитолами статистически значимо более эффективна в отношении регуляции цикла (ОР = 1,79, 95% ДИ: 1,13; 2,85), снижения ИМТ (MD = -0,71 кг/м², 95% ДИ: -1,00; -0,43 кг/м²) и влияния на метаболический профиль в сравнении с плацебо и не уступает по данным показателям терапии МФ. В отношении андрогенного профиля по сравнению с МФ МИ в большей степени повышал уровни ГСПГ, хотя был не так эффективен в отношении снижения гирсутизма [48]. Таким образом, результаты многочисленных исследований демонстрируют не только очевидную эффективность приема комбинации МИ/ДХИ, но и безопасность такого подхода в отношении развития побочных эффектов проводимой терапии, в т. ч. в сравнении с МФ, что способствует повышению комплаентности пациенток к приему препаратов [45, 47, 49, 50].

В настоящее время возникает все больший интерес к обогащению инозитолов другими биологически активными молекулами, поскольку некоторые из них обладают дополнительными преимуществами как в терапии СПКЯ, так и в ряде других ситуаций. К. Advani показал, что 12-недельный прием инсулиносенситайзеров (МИ, ДХИ и пиколинат хрома) в сочетании с антиоксидантами (N-ацетилцистеином и ликопином) и рядом витаминов (витамин D, биотин и фолиевая кислота) был

ассоциирован со статистически значимым увеличением частоты овуляции (+68,6% в группе пациенток с ИМТ > 23 кг/м² и +62,5% с ИМТ ≤ 23 кг/м²), улучшением регуляции менструального цикла (+31,4 и +37,5% соответственно), снижением степени выраженности акне и гирсутизма в обеих группах, а также ИМТ (-0,66 кг/м²) у пациенток с ИМТ > 23 кг/м² по сравнению с исходным уровнем [51]. Важно отметить, что ряд микронутриентов, таких как витамин D и фолиевая кислота, являются необходимыми биологическими добавками на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности. Помимо уже доказанной эффективности приема ФК в профилактике развития дефектов нервной трубки плода [52], фолаты также играют роль в регуляции менструального цикла, опосредованно влияя на уровень гонадотропинов, эстрогенов и фолликулогенез [53]. Кроме того, у пациенток с СПКЯ нередко имеется гипергомоцистеинемия, в значительной степени связанная с дефицитом фолиевой кислоты, повышающая риск развития гиперкоагуляционного синдрома и осложнений беременности, что подтверждает целесообразность ее включения в состав комплексной терапии [54]. Витамин D, в свою очередь, обладает плейотропным эффектом у пациенток с СПКЯ [55]. Добавление данного микронутриента оправдано еще и тем, что дефицит витамина D наблюдается более чем в 2 раза чаще у женщин с СПКЯ в сравнении со здоровыми женщинами [56]. В проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у женщин с СПКЯ было показано, что добавление витамина D и кальция к МФ приводило к повышению частоты регуляции менструального цикла и частоты спонтанных овуляций в сравнении с другими группами пациенток [57]. Кроме того, было показано, что прием витамина D положительно влияет на уровни андрогенов [58] и метаболический профиль [59] женщин с СПКЯ.

В ряде работ сообщается и о роли альфа-липоевой кислоты в качестве компонента терапии СПКЯ. Так, в исследовании А. Genazzani проводилось сравнение трех групп женщин, получавших МИ, альфа-липоевую кислоту или их комбинацию. Установлено, что прием МИ в сочетании с альфа-липоевой кислотой у пациенток с СПКЯ с избыточной массой тела или ожирением был сопряжен с улучшением метаболических параметров, в частности, снижением уровня базального инсулина, ИМТ и индекса НОМА вне зависимости от семейной отягощенности по СД2, в то время как в группе женщин, получавших монотерапию МИ, улучшение метаболического и гормонального профиля наблюдалось только в группе без отягощенного семейного анамнеза по СД2 [60]. Имеются и другие данные о том, что введение альфа-липоевой кислоты улучшает чувствительность к инсулину как на животных моделях, так и у людей [61, 62]. Альфа-липоевая кислота улучшает усвоение глюкозы за счет активации аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, фермента, способствующего встраиванию переносчика GLUT4 в клеточную мембрану, что, в свою очередь, увеличивает захват глюкозы клетками [61, 62]. На основании вышеизложенного можно

сделать заключение, что комбинированные методы терапии овуляторной дисфункции, ассоциированной с СПКЯ, обладают преимуществами по сравнению с монотерапией. Одним из комбинированных препаратов является Дифертон, в состав которого входят не только инозитолы (мио-инозитол и D-хиро-инозитол в соотношении 40:1), но также 600 мкг фолиевой кислоты, альфа-липовая кислота, витамин D₃ и марганец. Основным преимуществом Дифертона является сочетание МИ/ДХИ в дозировках, показавших свою эффективность и безопасность для пациенток с СПКЯ, а также адекватное количество и других биологически активных веществ, в частности фолиевой кислоты, что обеспечит восполнение дефицита фолатов на этапе прегравидарной подготовки. На основании этого можно сделать заключение, что данную комбинацию можно считать потенциально эффективной в качестве средства, направленного на нормализацию метаболических и эндокринных нарушений и восстановление регулярного ритма менструаций при СПКЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, необходимость коррекции метаболических нарушений, тесно связанных с гормональным дисбалансом и овуляторной дисфункцией, является важным аспектом при выборе метода терапии. Инсулиносенситайзеры, в частности комбинация МИ/ДХИ в соотношении 40:1, являются эффективными как для нормализации метаболического профиля, так и для регуляции менструального цикла и преодоления ановуляторного бесплодия. Прием других биологически активных веществ: витамина D, альфа-липовой и фолиевой кислоты – в сочетании с ИС дает дополнительные преимущества и основания для продолжения исследований в отношении изучения их значимости, оптимальной дозы и длительности терапии, направленной на восстановление репродуктивного здоровья.



Поступила / Received 21.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

- Puttabyatappa M., Sargis R.M., Padmanabhan V. Developmental programming of insulin resistance: are androgens the culprits? *J Endocrinol.* 2020;245(3):R23–R48. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0044>.
- Lee S.H., Park S.Y., Choi C.S. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* 2022;46(1):15–37. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>.
- Olatunbosun S.T., Griffing G.T. Insulin Resistance. *Medscape.* 2017. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/122501-overview>.
- Laganà A.S., Vitale S.G., Noventa M., Vitagliano A. Current management of polycystic ovary syndrome: from bench to bedside. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:7234543. <https://doi.org/10.1155/2018/7234543>.
- He F.F., Li Y.M. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res.* 2020;13:73. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00670-3>.
- Xu Y., Qiao J. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *J Healthc Eng.* 2022;2022:9240569. <https://doi.org/10.1155/2022/9240569>.
- Azziz R. Polycystic ovary syndrome, reproductive endocrinology and infertility. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):321–336. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>.
- Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J.S., Legro R.S., Lizneva D. et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>.
- Carmina E., Longo R.A., Rini G.B., Lobo R.A. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the finding of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2545–2549. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2279>.
- Carmina E., Nasrallah M.P., Guastella E., Lobo R.A. Characterization of metabolic changes in the phenotypes of women with polycystic ovary syndrome in a large Mediterranean population from Sicily. *Clin Endocrinol.* 2019;91:553–560. <https://doi.org/10.1111/cen.14063>.
- Moggetti P., Tosi F., Bonin C., Di Sarra D., Fiers T., Kaufman J.M., Giagulli V.A. et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E628–E637. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3908>.
- Dapas M., Lin F.T.J., Nadkarni G.N., Sisk R., Legro R.S., Urbanek M., Hayes M.G., Dunaif A. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLoS Med.* 2020;17(6):e1003132. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003132>.
- Vrbikova J., Hill M., Bendlova B., Grimmichova T., Dvorakova K., Vondra K. et al. Incretin levels in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(2):121–127. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0097>.
- Willis D.S., Watson H., Mason H.D., Galea R., Brincat M., Franks S. Premature response to luteinizing hormone of Granulosa cells from Anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of Anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3984–3991. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.11.5232>.
- Dumesic D.A., Oberfield S.E., Stener-Victorin E., Marshall J.C., Laven J.S., Legro R.S. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487–525. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1018>.
- Чернуха Г.Е., Мирошина Е.Д., Кузнецов С.Ю., Иванов И.А. Индекс массы тела, композиционный состав тела и метаболический профиль пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология.* 2021;10(10):103–111. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.10.103-111>.
- Chernukha G.E., Miroshina E.D., Kuznetsov S.Yu., Ivanov I.A. Body mass index, body composition and metabolic profile of patients with polycystic ovary syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2021;10(10):103–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.10.103-111>.
- Lee S.H., Park S.A., Ko S.H., Yim H.W., Ahn Y.B., Yoon K.H., Cha B.Y. Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism.* 2010;59(2):241–246. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.07.019>.
- Kelly C.C.J., Lyall H., Petrie J.R., Gould G.W., Connell J.M.C., Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2453–2455. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7580>.
- Abouldaly S., James C., Seyam E., Ibrahim E.M., Shawki H.E., Amer S. The Role of Chronic Inflammation in Polycystic Ovarian Syndrome—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2734. <https://doi.org/10.3390/ijms22052734>.
- Teede H., Misso M., Costello M., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. *International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.* Melbourne, Australia: Monash University; 2018. 198 p. Available at: https://www.monash.edu/_data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf.
- Dietz de Loos A., Jiskoot G., Beerthuizen A., Busschbach J., Laven J. Metabolic health during a randomized controlled lifestyle intervention in women with PCOS. *Eur J Endocrinol.* 2021;186(1):53–64. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0669>.
- Wharton S., Lau D.C.W., Vallis M., Sharma A.M., Biertho L., Campbell-Scherer D., Adamo K. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020;192(31):E875–E891. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>.
- Napolitano A., Miller S., Nicholls A.W., Baker D., Van Horn S., Thomas E., Rajpal D. et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE.* 2014;9(7):e100778. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100778>.
- Zhao H., Xing C., Zhang J., He B. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network

- meta-analysis. *Reprod Health*. 2021;18(1):171. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01207-7>.
25. Murthy P.P. Structure and nomenclature of inositol phosphates, phosphoinositides, and glycosylphosphatidylinositols. *Subcell Biochem*. 2006;39:1–19. https://doi.org/10.1007/0-387-27600-9_1.
 26. Milewska E.M., Czyzyk A., Meczekalski B., Gezazani A.D. Inositol and human reproduction. From cellular metabolism to clinical use. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(9):690–695. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1188282>.
 27. Ijuin T., Takenawa T. Regulation of insulin signaling and glucose transporter 4 (GLUT4) exocytosis by phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3) phosphatase, skeletal muscle, and kidney enriched inositol polyphosphate phosphatase (SKIP). *J Biol Chem*. 2012;287:6991–6999. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.335539>.
 28. Nestler J.E., Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: Steps toward success. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31:501–505. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1054802>.
 29. Sun T.H., Heimark D.B., Nguuyen T., Nadler J.L., Lerner J. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;293:1092–1098. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00313-3](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00313-3).
 30. Fan C., Liang W., Wei M., Gou X., Han S., Bai J. Effects of D-Chiro-Inositol on Glucose Metabolism in db/db Mice and the Associated Underlying Mechanisms. *Front Pharmacol*. 2020;11:354. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00354>.
 31. Yap A., Nishiumi S., Yoshida K., Ashida H. Rat L6 myotubes as an in vitro model system to study GLUT4-dependent glucose uptake stimulated by inositol derivatives. *Cytotechnology*. 2007;55:103–108. <https://doi.org/10.1007/s10616-007-9107-y>.
 32. Heimark D., McAllister J., Lerner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr J*. 2014;61:111–117. <https://doi.org/10.1507/endocrj.E113-0423>
 33. Lerner J., Huang L.C., Tang G., Suzuki S., Schwartz C.F., Romero G. et al. Insulin mediators: structure and formation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1988;53(Pt. 2):965–971. <https://doi.org/10.1101/SQB.1988.053.01.111>.
 34. Cabrera-Cruz H., Oróstica L., Plaza-Parrochia F., Torres-Pinto I., Romero C., Vega M. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318:E237–E248. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00162.2019>.
 35. Kennington A.S., Hill C.R., Craig J., Bogardus C., Raz I., Ortmeyer H.K., Hansen B.C., Romero G., Lerner J. Low urinary chiro-inositol excretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1990;323:373–378. <https://doi.org/10.1056/NEJM199008093230603>.
 36. Carlomagno G., Unfer V., Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril*. 2011;95:2515–2516. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.027>.
 37. Unfer V., Carlomagno G., Papaleo E., Vailati S., Candiani M., Baillargeon J.P. Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to d-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients With PCOS. *Reprod Sci*. 2014;21:854–858. <https://doi.org/10.1177/1933719113518985>.
 38. Cheang K.I., Baillargeon J.P., Essah P.A., Ostlund R.E. Jr., Apridonize T., Islam L., Nestler J.E. Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2008;57(10):1390–1397. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.05.008>.
 39. Isabella R., Raffone E. CONCERN: Does ovary need D-chiro-inositol? *J Ovarian Res*. 2012;5(1):14. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-14>.
 40. Gateva A., Unfer V., Kamenov Z. The use of inositol(s) isomers in the management of polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(7):545–550. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1421632>.
 41. Facchinetti F., Dante G., Dante I. The ratio of MI to DCI and its impact in the treatment of polycystic ovary syndrome: experimental and literature evidences. *ISGE Series*. 2016;3:103–109. https://doi.org/10.1007/978-3-319-23865-4_13.
 42. Bevilacqua A., Dragotto J., Giuliani A., Bizzarri M. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):9387–9398. <https://doi.org/10.1002/jcp.27623>.
 43. Gillling-Smith C., Willis D.S., Beard R.W., Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated theca cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(4):1158–1165. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.4.7962289>.
 44. Nordio M., Basciani S., Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(12):5512–5521. https://doi.org/10.26355/eurrev_201906_18223.
 45. Thalarnati, S. A comparative study of combination of Myo-inositol and D-chiro-inositol versus Metformin in the management of polycystic ovary syndrome in obese women with infertility. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2019;8(3):825. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20190498>.
 46. Le Donne M., Metro D., Alibrandi A., Papa M., Benvenga S. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(5):2293–2301. https://doi.org/10.26355/eurrev_201903_17278.
 47. Tagliaferri V., Romualdi D., Immediata V., De Cicco S., Di Florio C., Lanzone A., Guido M. Metformin vs myoinositol: Which is better in obese polycystic ovary syndrome patients? A randomized controlled crossover study. *Clin Endocrinol*. 2017;86:725–730. <https://doi.org/10.1111/cen.13304>.
 48. Greff D., Juhász A.E., Vánca S., Váradi A., Sipos Z., Szinte J., Park S. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01055-z>.
 49. Fruzzetti F., Perini D., Russo M., Bucci F., Gadducci A. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(1):39–42. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1236078>.
 50. Facchinetti F., Orrù B., Grandi G., Unfer V. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(5):198–206. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1540578>.
 51. Advani K., Batra M., Tajpuriya S., Gupta R., Saraswat A., Nagar H.D., Makwana L. et al. Efficacy of combination therapy of inositols, antioxidants and vitamins in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: An observational study. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40:96–101. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1604644>.
 52. Радзинский В.Е. (ред.). *Прегавидарная подготовка: клинический протокол*. М.: StatusPraesens; 2016. 80 с. Режим доступа: <https://rpc03.ru/wp-content/uploads/2016/09/Pregavidarnaja-podgotovka.compressed.pdf>. Radzinskiy V.E. (ed.). *Pregavid preparation: clinical protocol*. Moscow: StatusPraesens; 2016. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://rpc03.ru/wp-content/uploads/2016/09/Pregavidarnaja-podgotovka.compressed.pdf>.
 53. Twigt J.M., Hammiche F., Sinclair K.D. Preconception folic acid use modulates estradiol and follicular responses to ovarian stimulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):E322–E329. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1282>.
 54. Li D., Liu H.-X., Fang Y.-Y., Huo J.-N., Wu Q.-J., Wang T.-R., Ma X.-X. Hyperhomocysteinemia in polycystic ovary syndrome: decreased betaine-homocysteine methyltransferase and cystathionine β-synthase-mediated homocysteine metabolism. *Reproductive BioMedicine Online*. 2018;37(2):234–241. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.05.008>.
 55. Kalyanaraman R., Pal L. A Narrative Review of Current Understanding of the Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome: Focus on Plausible Relevance of Vitamin D. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4905. <https://doi.org/10.3390/ijms22094905>.
 56. Dravecká I., Figurová J., Javorský M., Petříková J., Vaňková M., Lazúrová I. The effect of alfacalcidol and metformin on phenotype manifestations in women with polycystic ovary syndrome – a preliminary study. *Physiol Res*. 2016;65(5):815–822. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933266>.
 57. Tehrani H.G., Mostajeran F., Shahsavari S. The effect of calcium and vitamin D supplementation on menstrual cycle, body mass index and hyperandrogenism state of women with polycystic ovarian syndrome. *J Res Med Sci*. 2014;19:875–880. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535503>.
 58. Menichini D., Facchinetti F. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: A review. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36:1–5. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1625881>.
 59. Guo S., Tal R., Jiang H., Yuan T., Liu Y. Vitamin D Supplementation Ameliorates Metabolic Dysfunction in Patients with PCOS: A Systematic Review of RCTs and Insight into the Underlying Mechanism. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:7850816. <https://doi.org/10.1155/2020/7850816>.
 60. Gezazani A.D., Prati A., Marchini F., Petrillo T., Napolitano A., Simoncini T. Differential insulin response to oral glucose tolerance test (OGTT) in overweight/obese polycystic ovary syndrome patients undergoing to myo-inositol (MYO), alpha lipoic acid (ALA), or combination of both. *Gynecological Endocrinology*. 2019;1:6. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1640200>.
 61. Lee W.J., Song K.H., Koh E.H., Won J.C., Kim H.S., Park H.S. et al. Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;332:885–891. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.05.035>.
 62. Shen Q.W., Zhu M.J., Tong J., Ren J., Du M. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase is involved in AMP-activated protein kinase activation by alpha-lipoic acid in C2C12 myotubes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;293(4):1395–1403. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00115.2007>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Чернуха Г.Е.

Написание текста – Пронина В.А.

Обзор литературы – Пронина В.А.

Редактирование – Чернуха Г.Е.

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina E. Chernukha

Text development – Veronika A. Pronina

Literature review – Veronika A. Pronina

Editing – Galina E. Chernukha

Информация об авторах:

Чернуха Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; c-galina1@yandex.ru

Пронина Вероника Алексеевна, врач акушер-гинеколог, аспирант, Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ver22595@yandex.ru

Information about the authors:

Galina E. Chernukha, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Obstetrician-Gynecologist of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; c-galina1@yandex.ru

Veronika A. Pronina, Obstetrician-Gynecologist, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ver22595@yandex.ru

Полиморфизм генов сосудистого гомеостаза как рискованный фактор формирования преэклампсии

А.В. Елыкова[✉], elykova_a@bsu.edu.ru, В.С. Орлова, И.В. Батлуцкая, И.Н. Сорокина, О.А. Ефремова, Н.А. Рудых, М.И. Чурносков
Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

Резюме

Введение. Преэклампсия (ПЭ) – серьезное осложнение беременности, которое встречается у 3–8% беременных и является ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Цель. Оценить роль полиморфизма генов сосудистого гомеостаза в формировании преэклампсии.

Материалы и методы. Выборка для настоящего исследования включала 250 женщин с преэклампсией и 209 женщин с нормальным течением гестации (группа контроля). Для анализа были выбраны 5 полиморфных локусов генов сосудистого гомеостаза: α -аддуцина (G460W *ADD1*), β 2-адренорецептора (+46G/A *ADRB2*), эндотелина-1 (Lys198Asn *EDN1*), кодирующего субъединицу β 3 G-белка (G/A *GNB3*), цитохрома 3A5 (+6986G/A *CYP3A5*). Молекулярно-генетическое исследование всех SNPs проводилось методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Установлены генетические варианты, определяющие риск развития преэклампсии. Аллельный вариант 198Lys *EDN1* (84,80%) встречается у женщин с клиническим диагнозом ПЭ достоверно чаще по сравнению с женщинами группы контроля (79,67%) ($p = 0,05$; ОШ = 1,43; 95%ДИ 1,01–2,03). Наряду с этим, среди беременных без ПЭ комбинации 198Asn *EDN1* x +46A *ADRB2* (23,65%) и 198Asn *EDN1* x 460G *ADD1* x +46A *ADRB2* (23,65%) регистрируются в 1,6–1,7 раза чаще, чем среди женщин с ПЭ (14,46 и 13,65% соответственно, $p_{perm} = 0,032$).

Заключение. Рисковым фактором формирования преэклампсии является аллель 198Lys *EDN1* (ОШ = 1,43), а протективное значение имеют комбинации генетических вариантов 198Asn *EDN1* x +46A *ADRB2* (ОШ = 0,55) и 198Asn *EDN1* x +46A *ADRB2* x 460G *ADD1* (ОШ = 0,51).

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, *EDN1*, *ADRB2*, *ADD1*, ассоциации

Для цитирования: Елыкова А.В., Орлова В.С., Батлуцкая И.В., Сорокина И.Н., Ефремова О.А., Рудых Н.А., Чурносков М.И. Полиморфизм генов сосудистого гомеостаза как рискованный фактор формирования преэклампсии. *Медицинский совет*. 2023;17(5):98–105. <https://doi.org/10.21518/ms2023-100>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polymorphism of vascular homeostasis genes as a risk factor for the formation of preeclampsia

Anna V. Elykova[✉], elykova_a@bsu.edu.ru, Valentina S. Orlova, Irina V. Batlutskaya, Inna N. Sorokina, Olga A. Efremova, Natalya A. Rudyh, Mikhail I. Churnosov

Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Abstract

Introduction. Preeclampsia (PE) is a serious complication of pregnancy that occurs in 3–8% of pregnant women and is the leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality.

Aim. To evaluate the role of vascular homeostasis gene polymorphism in the formation of preeclampsia.

Materials and methods. The sample for this study included 250 women with preeclampsia and 209 women with normal gestation (control group). Five polymorphic loci of vascular homeostasis genes were selected for analysis: α -adducin (G460W *ADD1*), β 2-adrenoceptor (+46G/A *ADRB2*), endothelin-1 (Lys198Asn *EDN1*) encoding the β 3 G protein subunit (G/A *GNB3*), cytochrome 3A5 (+6986G/A *CYP3A5*). The molecular genetic study of all SNPs was carried out by polymerase chain reaction.

Results. It was found that genetic variants determine the risk of developing preeclampsia. The allelic variant 198Lys *EDN1* (84.80%) occurs in women with a clinical diagnosis of PE significantly more often than in women of the control group (79.67%) ($p = 0.05$; OR = 1.43; 95%CI 1.01–2.03). At the same time, among pregnant women without PE, combinations of 198Asn *EDN1* x +46 A *ADRB2* (23.65%) and 198Asn *EDN1* x 460 *ADD1* x +46 A *ADRB2* (23.65%) are registered 1.6–1.7 times more often than among women with PE (14.46 and 13.65%, respectively, $p_{perm} = 0.032$).

Conclusion. The risk factor for the formation of preeclampsia is the 198Lys *EDN1* allele (OR = 1.43), and combinations of genetic variants 198Asn *EDN1* x +46 A *ADRB2* (OR = 0.55) and 198Asn *EDN1* x +46 A *ADRB2* x 460G *ADD1* (OR = 0.51) have a protective value.

Keywords: endothelial dysfunction, *EDN1*, *ADRB2*, *ADD1*, associations

For citation: Elykova A.V., Orlova V.S., Batlutskaya I.V., Sorokina I.N., Efremova O.A., Rudyh N.A., Churnosov M.I. Polymorphism of vascular homeostasis genes as a risk factor for the formation of preeclampsia. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(5):98–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-100>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) – серьезное осложнение беременности, которое встречается у 3–8% всех беременных и является ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1–5]. ПЭ может вызывать задержку внутриутробного роста плода, отслойку плаценты, преждевременные роды и связанные с ними осложнения, включая респираторный дистресс-синдром новорожденных, церебральный паралич, некротический энтероколит, ретинопатию недоношенных и даже перинатальную смерть [6–8]. Ежегодно в мире от этого осложнения беременности умирают 76 000 женщин и 500 000 младенцев. Ранняя неонатальная смертность при ПЭ составляет в среднем от 10,0 до 30,0% [9].

Излечить ПЭ пока невозможно, поэтому основная цель – прогнозировать ее развитие как можно раньше, предотвратить раннюю манифестацию осложнения и уменьшить выраженность клинических симптомов. Следовательно, актуален поиск предикторов для ранней диагностики ПЭ и методик, которые дадут возможность прогнозировать развитие ПЭ, чтобы своевременно провести прегравидарную подготовку и комплекс профилактических мероприятий.

Исследования, опубликованные за последнее десятилетие, свидетельствуют о вовлеченности в патогенез ПЭ иммунного ответа, эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, системной воспалительной реакции, генетических факторов [10–16].

Успехи молекулярной генетики, достигнутые в течение последних лет, позволили по-новому оценить многие факты, связанные с патологией системы сосудистого гомеостаза. Значительная часть протестированных генов сосудистого гомеостаза и их полиморфизмов напрямую вовлечена в патофизиологию как сердечно-сосудистых заболеваний, так и ПЭ [17–20].

Однако следует отметить, что полученные результаты по этому вопросу в различных популяциях нередко неоднозначны и противоречивы, что диктует необходимость продолжения исследований в данной области [21, 22].

Цель исследования – оценить роль полиморфизма генов сосудистого гомеостаза в формировании преэклампсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании в период с 2013 г. по 2017 г. была сформирована выборка. Критериям включения соответствовали 459 женщин, из них 250 с клиническим диагнозом ПЭ и 209 – контрольной группы. В исследованные выборки вошли женщины русского происхождения, не имевшие родственных связей, родившиеся и проживающие в Центрально-Черноземном регионе России. Срок беременности женщин составил 37–40 недель. Средний возраст женщин контрольной группы равен $27,11 \pm 6,42$ года, среди беременных с ПЭ – $26,5 \pm 6,36$ года ($p > 0,05$). Следует отметить, что сформированные нами группы пациенток с ПЭ и контроля были

сопоставимы по возрасту, национальности, месту рождения. Однако женщины с ПЭ отличались от женщин контрольной группы более высоким ИМТ, отягощенным семейным анамнезом, табакокурением, частотой ожирения и вегетососудистой дистонии по гипертензивному типу. Детальные данные по медико-биологическим, клиническим и клинико-анамнестическим характеристикам обследованных женщин представлены в *табл. 1*.

Все исследования (клинические и лабораторные) проводились под контролем этического ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» (протокол №7 от 18 апреля 2013 г.) с информированного согласия пациенток на использование материалов лечебно-диагностических мероприятий, связанных с данной патологией, для научно-исследовательских целей и протоколировались по стандартам этического комитета Российской Федерации.

ДНК выделялась методом фенол-хлороформной экстракции [23, 24] из венозной крови, полученной от всех исследуемых женщин (проводился забор 4–5 мл крови из кубитальной вены в пробирки типа Vacutainer®, содержащие ЭДТА-консервант). Для анализа были выбраны следующие полиморфные локусы сосудистого гомеостаза: α -аддуцина (G460W *ADD1*), β 2-адренорецептора (+46G/A *ADRB2*), эндотелина-1 (Lys198Asn *EDN1*), β 3-субъединицы гуанин-связывающего белка (G/A *GNB3*), цитохрома 3A5 (+6986G/A *CYP3A5*). При отборе полиморфных локусов для исследования были использованы следующие критерии [25, 26]:

- наличие значимого регуляторного потенциала и влияние на экспрессию генов (согласно базе данных HaploReg (v.4.1.)¹ (*табл. 2*);
- связь с осложнениями беременности в ранее проведенных генетико-эпидемиологических исследованиях [27–36];
- частота минорного аллеля $\geq 5\%$.

Проведен молекулярно-генетический анализ генов сосудистого гомеостаза методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением термоциклера CFX-96 (Real-Time System) (фирма-производитель прибора – Bio-Rad) с использованием олигонуклеотидных зондов и праймеров, разработанные фирмой «Synthol» (Россия).

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Среди женщин с ПЭ и женщин с нормальным течением гестации проведена оценка распределения аллелей и генотипов рассматриваемых SNPs, включенных в исследование. Сравнительный статистический анализ полученных медико-биологических, клинических, клинико-анамнестических, генетических показателей между беременными с ПЭ и беременными с нормальным течением гестации был проведен путем расчета критерия хи-квадрат (χ^2), отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% доверительного интервала (95% ДИ), с использованием таблицы сопряженности 2×2 (для качественных признаков) и критерия Манна – Уитни (для количественных показателей) [37, 38]. Статистический анализ

¹ <https://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>.

● **Таблица 1.** Медико-биологические, клинические и клинико-анамнестические характеристики обследованных женщин
 ● **Table 1.** Biomedical, clinical and clinical-anamnestic characteristics of the examined

Параметры	Женщины с ПЭ, $\bar{X} \pm SD/\%(n)$	Контрольная группа, $\bar{X} \pm SD/\%(n)$	p
Медико-биологические характеристики			
Возраст, лет (min-max)	27,10 ± 5,47 (18-44)	26,57 ± 5,41 (18-42)	0,30
ИМТ до беременности, кг/м ²	24,69 ± 4,99	22,39 ± 2,72	0,0002
Семейный анамнез по ПЭ	44,80 (112)	11,48 (24)	0,0005
Курение	45,60 (114)	62,20 (130)	0,001
Алкоголь	81,60 (204)	78,94 (165)	0,55
Параметры АД до беременности			
САД, мм рт. ст.	112,75 ± 10,18	104,04 ± 9,47	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	71,77 ± 7,40	67,67 ± 6,32	<0,001
СрАД, мм рт. ст.	85,43 ± 7,99	79,79 ± 6,83	<0,001
Пульсовое АД, мм рт. ст.	40,98 ± 5,70	36,36 ± 6,66	<0,001
Параметры АД в конце беременности			
САД, мм рт. ст.	141,39 ± 12,01	111,26 ± 6,36	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	90,10 ± 8,79	72,58 ± 5,31	<0,001
СрАД, мм рт. ст.	107,20 ± 9,17	85,47 ± 5,17	<0,001
Пульсовое АД, мм рт. ст.	51,29 ± 8,36	38,69 ± 5,03	<0,001
Соматическая патология			
Гипертоническая болезнь I ст.	0,40 (1)	-	1,00
II ст.	0,80 (2)	-	0,91
III ст.	-	-	1,00
Вегетососудистая дистония по гипертоническому типу	6,00 (15)	-	0,002
Хронический гломерулонефрит	0,80 (2)	-	0,91
Хронический пиелонефрит	10,40 (26)	5,26 (11)	0,07
Хронический цистит	3,20 (8)	2,87 (6)	1,00
Гидронефроз почки	0,40 (1)	-	1,00
Пиелэктазия почки	1,20 (3)	1,00 (1)	1,00
Ожирение	15,26 (38)	2,87 (6)	0,0005

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, СрАД – среднее АД. Медико-биологические характеристики приведены в виде средних арифметических величин и их среднеквадратических отклонений. Для оценки достоверности различий для количественных параметров применялся критерий Манна – Уитни и для качественных параметров – таблицы сопряженности 2 × 2.

осуществлялся с применением программного средства «STATISTICA for Windows 10.0». С использованием программы APSampler², проведен анализ ассоциаций комбинаций генотипов / аллелей с ПЭ [39, 40]. С целью коррекции на множественные сравнения использовался пермутационный тест (p_{perm}), позволяющий минимизировать ошибки 1-го рода (ложноположительные результаты) даже при полногеномных исследованиях [41]. Статистически значимым считали уровень $p_{perm} < 0,05$.

Детальный анализ эпигенетических эффектов и влияние на экспрессию и сплайсинг генов полиморфных локусов, показавших значимые ассоциации с ПЭ, был проведен *in silico* с использованием общедоступных баз данных HaploReg (v.4.1.) GTExportal³.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о распределении частот исследованных SNPs у беременных с ПЭ и беременных с нормальным течением гестации приведены в *табл. 3*. Установлено, что наблюдаемое распределение генотипических классов находилось в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга (HWE) ($p > 0,05$).

При сравнении распределения частот аллелей и генотипов ДНК-маркеров генов сосудистого гомеостаза в группах беременных с клиническим проявлением ПЭ и пациенток контрольной группы была выявлена более высокая частота полиморфного варианта 198Lys гена *EDN1* (84,80%) у женщин с ПЭ по сравнению с беременными контрольной группы (79,67% $\chi^2 = 3,80$, $p = 0,05$, ОШ = 1,43, 95%ДИ 1,01–2,03).

По другим исследуемым генетическим полиморфизмам достоверных различий в концентрациях генотипов и аллелей не обнаружено ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной роли полиморфного маркера Lys198Asp *EDN1* в формировании преэклампсии. Наличие полиморфного варианта 198Lys гена *EDN1* увеличивает риск формирования преэклампсии в 1,43 раза.

Оценка регуляторного потенциала полиморфизма rs5370 гена *EDN1*, ассоциированного с повышенным риском развития ПЭ, проведенная *in silico*, показала, что этот полиморфизм обладает выраженными регуляторными эффектами. Во-первых, данный локус расположен в эволюционно консервативном регионе, локализуется в области гиперчувствительности к ДНКазе 1 и области гистоновых белков, маркирующих энхансеры (в тканях молочной железы, мезенхимальных клетках, яичниках, жировой ткани и др.) и промоторы (в различных отделах головного мозга и др.) в различных органах и тканях как взрослого организма, так и плода. Во-вторых, следует отметить, что данный полиморфный локус находится в регионе гистоновых белков, маркирующих энхансеры в таких патогенетически значимых для развития ПЭ провизорных органах, как амнион и плацента. В-третьих, rs5370 гена *EDN1* находится в регионе взаимодействия ДНК с 2 регуляторными

² <https://sourceforge.net/projects/apsampler>.

³ <https://www.gtexportal.org>.

● **Таблица 2.** Характеристика функциональных эффектов SNPs, генов-кандидатов преэклампсии, отобранных для исследования (HaploReg (версия 4.1))

● **Table 2.** Characteristics of SNPs, preeclampsia candidate genes selected for the study (HaploReg (version 4.1))

Chr	pos (hg38)	variant	Ref	Alt	EUR freq	SiPhy cons	Enhancer histone marks	Promoter histone marks	Proteins bound	DNase	Motifs changed	GRASP QTL hits	Selected eQTL hits	GEN CODE genes	dbSNP func annot
4	2904980	rs4961	G	T	0.22		SKIN17				Ets		7 hits	ADD1	missense
5	148826877	rs1042713	G	A	0.38					28 tissues	4 altered motifs		3 hits	ADRB2	
6	12296022	rs5370	G	T	0.21		17 tissues	4 tissues	POL2, CTCF	4 tissues	4 altered motifs			EDN1	missense
7	99672916	rs776746	C	T	0.05		BLD, GI			GI	4 altered motifs	6 hits	11 hits	CYP3A5	splice donor
12	6845460	rs2301339	G	A	0.31				POL2		5 altered motifs	3 hits	94 hits	GNB3	intronic

Примечание. Chr – хромосома; SNP – однонуклеотидный полиморфизм; Gene – ген; Ref – референсный аллель; Alt – альтернативный аллель; EUR freq – частота референсного аллеля в европейской популяции; SiPhy cons – расположение SNP в эволюционно консервативном регионе; Promoter histone marks – расположение SNP в сайте модифицированных гистонов в промоторных областях; Enhancer histone marks – расположение SNP в сайте модифицированных гистонов в областях энхансеров; DNase – расположение SNP в ДНКазе-гиперчувствительном сайте; Proteins bound – расположение SNP в сайте связывания с регуляторными белками; Motifs changed – расположение SNP в регионе регуляторных последовательностей (ДНК мотивов); dbSNP func annot – локализация / значение SNP; GRASP QTL hits – связь SNP с фенотипами по результатам GWAS; Selected eQTL hits – связь SNP с экспрессией генов.

белками: POL2, CTCF. В-четвертых, вариант rs5370 гена *EDN1* находится в области регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с 4 факторами транскрипции (GATA, RXRA, Spz1, p53). В-пятых, полиморфизм rs5370 гена *EDN1* является миссенс-мутацией и приводит к аминокислотной замене Lys198Asn (K198N) в соответствующем полипептиде. В-шестых, rs5370 ассоциирован с уровнем экспрессии гена *EDN1* в клетках фибробластов ($\beta = 0,14$, $p = 3,6 \cdot 10^{-6}$).

Продемонстрированные нами на основе *in silico* данных выраженные функциональные эффекты полиморфизма rs5370 гена *EDN1* в организме подтверждаются и результатами экспериментальных работ по этому вопросу [42]. Так, в работе T. Palmo et al. [42] на основе комбинированного исследования (*in vivo*, *in vitro* и *in silico*) показана связь полиморфизма rs5370 с уровнем ET1 в клетках при нормоксии и гипоксии, влияние на такие физико-химические свойства белка, как конформационная стабильность, растворимость и агрегация. Авторы, используя технологию сайт-направленного мутагенеза, показали аллель-специфические эффекты rs5370: уровни эндогенного ET1 были значительно повышены в химически индуцированных гипоксических клетках HEK293, трансфицированных плазмидой, экспрессирующей аллель T, что в конечном итоге имеет важное значение в регуляции сосудистого тонуса, процессов окислительного стресса и влияет на уровень кровяного давления [42–44]. T. Palmo et al. [42] на основании полученных ими экспериментальных данных делают вывод о важной роли функционально значимого полиморфизма rs5370 гена *EDN1* в адаптационных процессах организма, особенно в условиях гипоксии [42].

При проведении комплексного анализа носительства сочетаний генотипов и аллелей исследуемых локусов генов сосудистого гомеостаза, выявлен ряд достоверных различий между беременными с ПЭ и контрольной группой. Следует отметить, что в формировании значимых

комбинаций генетических вариантов, отличающих беременных с ПЭ от контрольной группы, участвуют 3 из 5 рассмотренных ДНК-маркеров: +46G/A *ADRB2*, Lys198Asn *EDN1*, G460W *ADD1*.

Установлено, что комбинация из 2 генетических вариантов 198Asn гена *EDN1* и +46A гена *ADRB2* встречается среди беременных без ПЭ (23,65%) в 1,6 раза чаще, чем среди беременных с ПЭ (14,46%, $p_{\text{perm}} = 0,032$). При наличии данного сочетания ДНК-маркеров риск формирования ПЭ у женщин существенно снижен (ОШ = 0,55) (табл. 4).

Аналогичные различия зарегистрированы и по комбинации из 3 генетических вариантов исследуемых ДНК-маркеров генов сосудистого гомеостаза. В группе контроля сочетания молекулярно-генетических факторов 198Asn гена *EDN1* x 460G гена *ADD1* x +46A гена *ADRB2* выявляется в 1,7 раза чаще по сравнению с женщинами с ПЭ (табл. 4).

Анализ функционального значения ассоциированных с развитием ПЭ полиморфных локусов показал, что локус rs1042713 локализован в эволюционно консервативном регионе и расположен в области гиперчувствительности к ДНКазе 1 в 28 тканях (в тканях молочной железы, клетках периферической крови, а также в сердце, почках и легких плода, плаценте и др.). Данный SNP находится в области регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с 3 факторами транскрипции (NF- κ B, NF- κ B, SP1, SP2). В соответствии с онлайн-программой HaploReg (v. 4.1) SNP rs4961 гена *ADD1* располагается в эволюционно консервативном регионе. Этот локус относится к области связывания с модифицированными белками-гистонами, маркирующими энхансеры в различных тканях (в периферической крови и различных отделах головного мозга), входит в состав регуляторных мотивов ДНК, связывающихся с фактором транскрипции Ets.

Материалы проекта GTEx Consortium свидетельствуют о важном eQTL значении ассоциированного с ПЭ полиморфного локуса G460W *ADD1*. Так, rs4961 ассоциирован

● **Таблица 3.** Распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов сосудистого гомеостаза у беременных с преэклампсией и беременных с нормальным течением гестации

● **Table 3.** Distribution of allelic and genotype of polymorphic markers of vascular homeostasis genes in pregnant women with preeclampsia and pregnant women with normal gestation

Ген (SNP)	Аллели, генотипы	Беременные с преэклампсией (n = 250) Абс. (%)	Беременные с нормальным течением гестации (n = 209) Абс. (%)	p	ОШ (95% ДИ)
+46G/A ADRB2 (rs1042713)	n	498 (100%)	406 (100%)		
	+46G	306 (61,45%)	254 (62,56%)	0,78	0,95 (0,72–1,26)
	+46A	192 (38,55%)	152 (37,44%)		1,05 (0,79–1,39)
	+46GG	97 (38,96%)	75 (36,94%)	0,73	1,09 (0,73–1,63)
	+46GA	112 (44,98%)	104 (51,23%)	0,22	0,78 (0,53–1,15)
	+46AA	40 (16,06%)	24 (11,83%)	0,25	1,43 (0,80–2,55)
G460W ADD1 (rs4961)	n	500 (100%)	418 (100%)		
	460G	409 (81,80%)	350 (83,73%)	0,50	0,87 (0,61–1,25)
	460W	91 (18,20%)	68 (16,27%)		1,15 (0,80–1,64)
	460GG	169 (67,60%)	143 (68,42%)	0,93	0,93 (0,64–1,46)
	460GW	71 (28,40%)	64 (30,62%)	0,68	0,90 (0,59–1,37)
	460WW	10 (4,00%)	2 (0,96%)	0,08	4,31 (0,88–28,76)
Lys198Asn EDN1 (rs5370)	n	500 (100%)	418 (100%)		
	198Lys	424 (84,80%)	333 (79,67%)	0,05	1,43 (1,01–2,03)
Lys198Asn EDN1 (rs5370)	198Asn	76 (15,20%)	85 (20,33%)	0,05	0,70 (0,49–0,99)
	198 Lys/Lys	178 (71,20%)	134 (64,12%)	0,13	1,38 (0,91–2,09)
	198 Lys/Asn	68 (27,20%)	65 (31,10%)	0,42	0,83 (0,54–1,27)
	198 Asn/Asn	4 (1,60%)	10 (4,78%)	0,09	0,32 (0,08–1,14)
G/A GNB3 (rs2301339)	n	500 (100%)	418 (100%)		
	G	350 (70,00%)	277 (66,27%)	0,26	1,19 (0,89–1,59)
	A	150 (30,00%)	141 (33,73%)		0,84 (0,63–1,12)
	GG	123 (49,20%)	89 (42,58%)	0,19	1,31 (0,89–1,92)
	GA	104 (41,60%)	99 (47,38%)	0,25	0,79 (0,54–1,17)
	AA	23 (9,20%)	21 (10,04%)	0,88	0,91 (0,47–1,77)
+6986G/A CYP3A5 (rs776746)	n	498 (100%)	414 (100%)		
	+6986G	461 (92,57%)	383 (92,51%)	1,00	1,01 (0,60–1,70)
	+6986A	37 (7,43%)	31 (7,49%)		0,99 (0,59–1,68)
	+6986GG	214 (85,94%)	180 (86,95%)	0,86	0,92 (0,52–1,63)
	+6986GA	33 (13,25%)	23 (11,11%)	0,58	1,22 (0,67–2,24)
	+6986 AA	2 (0,81%)	4 (1,94%)	0,52	0,41 (0,05–2,63)

с уровнем экспрессии гена *NO14-AS1* в клетках фибробластов ($\beta = -0,37$, $p = 9,2 \cdot 10^{-19}$), тканях молочной железы ($\beta = -0,37$, $p = 4,2 \cdot 10^{-10}$), жировой ткани ($\beta = -0,24$, $p = 1,5 \cdot 10^{-8}$), периферической крови ($\beta = -0,16$, $p = 1,0 \cdot 10^{-7}$), генов *MSNTD1* и *MFSD10* в щитовидной железе ($\beta = -0,25$, $p = 4,5 \cdot 10^{-6}$ и $\beta = 0,16$, $p = 3,6 \cdot 10^{-6}$ соответственно), а также ассоциирован с уровнем альтернативного сплайсинга гена *ADD1* в подкожной жировой клетчатке ($\beta = -0,50$, $p = 1,6 \cdot 10^{-15}$), в висцеральной жировой ткани ($\beta = -0,30$, $p = 1,7 \cdot 10^{-6}$), в культуре клеток фибробластов ($\beta = -0,36$, $p = 2,3 \cdot 10^{-10}$) и гена *MFSD10* в висцеральной жировой ткани и молочной железе ($\beta = -0,28$, $p = 1,5 \cdot 10^{-7}$ и $\beta = -0,23$, $p = 6,1 \cdot 10^{-7}$ соответственно).

Установленная нами значимая роль гена-кандидата эндотелина в патогенетике ПЭ полностью согласуется с современными представлениями о механизмах развития данного осложнения беременности, а также согласуется с литературными источниками по медико-биологическим эффектам эндотелина в организме. Эндотелин-1 является эндогенным полипептидом, который влияет на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической систем, обуславливает вазоконстрикцию и потенцирует митогенные процессы [45]. Следует отметить, что концентрация эндотелина-1 в плазме связана с полиморфным вариантом Lys198Asn *EDN1* [27, 28, 46].

Вместе с этим важно отметить следующий момент: в физиологических концентрациях эндотелин-1, взаимодействуя с эндотелиальными рецепторами, обуславливает образование факторов релаксации, а при повышении его содержания происходит активация рецепторов гладкомышечных клеток, что потенцирует стойкую вазоконстрикцию [47]. В случаях, когда оксид азота недостаточен или дефектен, для поддержания вазодилатации в «работу» вступают другие механизмы, включающие простагландин, натрийуретический пептид и цитохром-зависимые факторы. В этом случае равновесие смещается в сторону несбалансированной вазоконстрикции, при которой происходит повышенная продукция эндотелина и пониженный синтез оксида азота, в результате чего циклооксигеназа-1 и циклооксигеназа-2 способствуют сужению сосудов [46]. Таким образом, один и тот же фактор – эндотелин-1 – может реализовывать 2 разнонаправленные сосудистые реакции – вазоконстрикцию и вазодилатацию, которые имеют «ключевое» значение в патофизиологии ПЭ [29].

Следует отметить, что результаты ранее проведенных исследований по изучению роли рассматриваемого в данной работе полиморфизма гена *EDN1* (rs5370) в формировании ПЭ и сердечно-сосудистых заболеваний неоднозначны и нередко противоречивы. В ряде работ показано рискованное значение для ПЭ и патологии сердечно-сосудистой системы аллеля T rs5370 (198Asn) [28, 29]. В отдельных исследованиях не выявлена связь rs5370 с ПЭ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [30, 48, 49]. В работе китайских ученых [31] установлена рискованная роль для ПЭ генетического варианта 198Lys (аллель C rs5370), что полностью согласуется с полученными нами

- **Таблица 4.** Сочетание некоторых генотипов / аллелей генов сосудистого гомеостаза у беременных с преэклампсией и беременных с нормальным течением гестации
- **Table 4.** Combinations of some genotypes / alleles of vascular homeostasis genes in pregnant women with preeclampsia and pregnant women with normal gestation

Гены (SNPs)	Комбинации (генотипы / аллели)	Беременные с ПЭ (n = 250) Абс. (%)		Беременные с нормальным течением гестации (n = 209) Абс. (%)		P (P _{perm})	ОШ (95% ДИ)
		n/N	%	n/N	%		
+46G/A <i>ADRB2</i> , Lys198Asn <i>EDN1</i>	198Asn <i>EDN1</i> x +46A <i>ADRB2</i>	36/249	14,46	48/203	23,65	0,008 (0,032)	0,55 (0,33–0,88)
+46G/A <i>ADRB2</i> , Lys198Asn <i>EDN1</i> , G460W <i>ADD1</i>	198Asn <i>EDN1</i> x +46A <i>ADRB2</i> x 460G <i>ADD1</i>	34/249	13,65	48/203	23,65	0,004 (0,032)	0,51 (0,31–0,83)

данными о связи аллеля C rs5370 с повышенным риском развития ПЭ у женщин Центрального Черноземья России. Также в работе J. Li et al. [31] показана ассоциация rs5370 с ранним развитием ПЭ и ее тяжелым течением. В исследовании С. Galaviz-Hernandez et al. [30] выявлена повышенная экспрессия гена *EDN1* в плаценте женщин с клиническим проявлением ПЭ, по сравнению с беременными без ПЭ, которая не была ассоциирована с rs5370 материнского организма. В то же время в этой же работе обнаружена негативная ассоциация rs5370 мужчины с ПЭ у женщины в данной супружеской паре (ОШ = 0,42 для 198Asn).

Следует отметить, что необходимы дальнейшие генетико-эпидемиологические исследования, направленные на подтверждение выявленных в данной работе ассоциаций в других популяциях России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования свидетельствуют, что полиморфизмы генов +46G/A *ADRB2* (rs1042713), G460W *ADD1* (rs4961), Lys198Asn *EDN1* (rs5370) могут играть заметную роль в подверженности к развитию ПЭ. Согласно нашим данным, в предрасположенности к ПЭ детерминирует аллельный вариант 198Lys *EDN1* (маркирует повышенный риск развития ПЭ, ОШ = 1,43). Также в формировании ПЭ вовлечены комбинации аллелей 198Asn *EDN1* x +46A *ADRB2* и 198Asn *EDN1* x +46A *ADRB2* x 460G *ADD1* (ОШ = 0,51–0,55), имеющие протективную направленность.

Поступила / Received 07.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 13.03.2023
Принята в печать / Accepted 13.03.2023

Список литературы / References

- Jim B., Karumanchi S.A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):386–397. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.011>.
- Peck Palmer O.M., Das S. Preeclampsia: New Decade, New Diagnostic Efforts. *J Appl Lab Med.* 2020;5(6):1149–1152. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa124>.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А., Гусева Е.В. Результаты конфиденциального аудита по поводу смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2017–2018 гг. *Акушерство и гинекология.* 2020;(1):119–127. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.119-127>.
- Sidorova I.S., Nikitina N.A., Guseva E.V. Results of a confidential audit on mortality from preeclampsia and eclampsia in Russia in 2017–2018. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2020;(1):119–27 (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.119-127>.
- Ходжаева З.С., Ошхунова М.С., Мунинова К.Т., Горина К.А., Холин А.М. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии: научные перспективы и клинические возможности. *Акушерство и гинекология.* 2022;(12):57–65. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.12.57-65>.
- Khodzhaeva Z.S., Oshkhunov M.S., Muminova K.T., Gorina K.A., Kholin A.M. Prediction and early diagnosis of preeclampsia: scientific prospects and clinical possibilities. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2022;(12):57–65 (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.12.57-65>.
- Борис Д.А., Шмаков Р.Г. Преэклампсия: современный патогенез. *Акушерство и гинекология.* 2022;(12):12–17. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.12.12-17>.
- Boris D.A., Shmakov R.G. Preeclampsia: modern pathogenesis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2022;(12):12–17 (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.12.12-17>.
- Головченко О.В. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(4):139–149. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11>.
- Golovchenko O.V. Molecular genetic determinants of pre-eclampsia. *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(4):139–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11>.
- Backes C.H., Markham K., Moorehead P., Cordero L., Nankervis C.A., Giannone P.J. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy.* 2011;2011:214365. <https://doi.org/10.1155/2011/214365>.
- Решетников Е.А. Полиморфизм генов, ассоциированных с возрастом менархе, и риск формирования осложнений беременности у женщин Центрально-Черноземного региона России. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2021;7(2):132–142. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-3>.
- Reshetnikov E.A. Polymorphism of genes associated with age at menarche and the risk of complications of pregnancy in women in the Central Black Earth region of Russia. *Research Results in Biomedicine.* 2021;7(2):132–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-3>.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия в центре внимания врача-практика. *Акушерство и гинекология.* 2014;(6):4–9. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Preeklampsiya-v-centre-vnimaniya-vracha-praktika.html>.
- Sidorova I.S., Nikitina N.A. Preeclampsia in the center of attention of a practitioner. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2014;(6):4–9. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Preeklampsiya-v-centre-vnimaniya-vracha-praktika.html>.
- Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia / eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36(1):56–59. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.011>.
- Reshetnikov E.A., Akulova L.Y., Dobrodromova I.S., Dvornyk V.Y., Polonikov A.V., Churnosov M.I. The insertion-deletion polymorphism of the ACE gene is associated with increased blood pressure in women at the end of pregnancy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(3):623–632. <https://doi.org/10.1177/1470320313501217>.
- Фролова О.Г., Павлович С.В., Гребенник Т.К. Статистика преэклампсии и эклампсии при современных параметрах учета рождений. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2014;(2):70–74. Режим доступа: https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/2860/2333/ru_RU.
- Frolova O.G., Pavlovich S.V., Grebennik T.K. Statistics of preeclampsia and eclampsia with modern parameters of birth registration. *RUDN Journal of Medicine.* 2014;(2):70–74 (In Russ.) Available at: https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/2860/2333/ru_RU.
- Severinova O.V., Lokteva T.I., Gureev V.V., Zhernakova N.I., Osipova O.A., Dolzhikov A.A., Pokrovskaya T.G. The effect of arginase ii selective inhibitors on the functional parameters of experimental animals in adma-like pre-

- eclampsia. *Journal of International Pharmaceutical Research*. 2019;46(4):272–275. Available at: https://95.167.109.86/bitstream/123456789/31730/1/Lokteva_The%20effect.pdf.
14. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Белоцерковцева Л.Д., Федюнина И.А., Зинин В.Н., Песегова С.В. Новые маркеры раннего прогнозирования преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2022;(6):50–58. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.6.50-58>.
Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Belotserkovtseva L.D., Fedyunina I.A., Zenin V.N., Pesegova S.V. New markers of early prediction of preeclampsia *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(6):50–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.6.50-58>.
 15. Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д., Тютюнник В.Л., Красный А.М. Эпигенетические аспекты патогенеза преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2022;(12):5–10. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.12.5-10>.
Kan N.E., Mirzabekova D.D., Tyutyunnik V.L., Krasny A.M. Epigenetic aspects of the pathogenesis of preeclampsia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(12):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.12.5-10>.
 16. Glotov A.S., Kazakov S.V., Vashukova E.S., Pakin V.S., Danilova M.M., Nasykhova Y.A. et al. Targeted sequencing analysis of ACVR2A gene identifies novel risk variants associated with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(17):2790–2796. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1449204>.
 17. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J., Sunderland S., Campbell D.M., Hannaford P. et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*. 2003;326(7394):845. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7394.845>.
 18. Reshetnikov E., Zarudskaya O., Polonikov A., Bushueva O., Orlova V., Krikun E. et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(7):1139–1144. <https://doi.org/10.1111/jog.13329>.
 19. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Дериш К.Ф. Роль полиморфизмов генов системы ренин-ангиотензин в этиологии ранней и поздней преэклампсии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017;16(4):8–12. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-4-8-12>.
Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Derish K.F. The role of renin-angiotensin gene polymorphisms in the etiology of early and late preeclampsia. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2017;16(4):8–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-4-8-12>.
 20. Gerasimova E.M., Fedotov S.A., Kachkin D.V., Vashukova E.S., Glotov A.S., Chernoff Y.O., Rubel A.A. Protein misfolding during pregnancy: New approaches to preeclampsia diagnostics. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6183. <https://doi.org/10.3390/ijms20246183>.
 21. Chen C.W., Jaffe I.Z., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2014;101(4):579–586. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu018>.
 22. García-Rivas G., Castillo E.C., Gonzalez-Gil A.M., Maravillas-Montero J.L., Brunck M., Torres-Quintanilla A. et al. The role of B cells in heart failure and implications for future immunomodulatory treatment strategies. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):1387–1399. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12744>.
 23. Reshetnikov E., Ponomarenko I., Golovchenko O., Sorokina I., Batlutskaya I., Yakunchenko T. et al. The VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and blood pressure in women at the end of pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(3):390–395. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.055>.
 24. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Golovchenko O.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Genetic factors of hysteromyoma. *Research Journal of Medical Sciences*. 2015;9(4):182–185. <https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>.
 25. Churnosov M.I., Altuchova O.B., Demakova N.A., Batlutskaya I.V., Polonikov A.V. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014;5(6):1344–1347. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24005792&ysclid=lg58994lpo56893354>.
 26. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Bioinformatic Analysis of the Liability to the Hyperplastic Processes of the Uterus. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*. 2015;6(5):1563–1566. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24950174&ysclid=lg5879h8x7278865378>.
 27. Barden A.E., Herbison C.E., Beilin L.J., Michael C.A., Walters B.N., van Bockxmeer F. M. Association between the endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism blood pressure and plasma endothelin-1 levels in normal and pre-eclamptic pregnancy. *J Hypertens*. 2001;19(10):1775–1782. <https://doi.org/10.1097/00004872-200110000-00011>.
 28. Aggarwal P., Jain V., Srinivasan R., Jha V. Maternal EDN1 G5665T polymorphism influences circulating endothelin-1 levels and plays a role in determination of preeclampsia phenotype. *J Hypertens*. 2009;27(10):2044–2050. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832f7f3f>.
 29. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Дробышев В.А., Чачибая З.К. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции и системного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;(1):35. Режим доступа: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/36/37>.
Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Drobyshev V.A., Chachibaya Z.K. polymorphism of endothelial dysfunction and systemic hemostasis in patients with vibrational hypertension. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;(1):35. (In Russ.) Available at: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/36/37>.
 30. Galaviz-Hernandez C., Arámula-Meraz E., Medina-Bastidas D., Sosa-Macias M., Lazalde-Ramos B.P., Ortega-Chavez M., Hernandez-Garcia L. The paternal polymorphism rs5370 in the EDN1 gene decreases the risk of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6(4):327–332. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.07.002>.
 31. Li J., Yin W., Liu M.-S., Mao L.-J., Wang X.-H. Potential correlation between EDN1 gene polymorphisms with preeclampsia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):1602–1608. <https://doi.org/10.26355/eurrev.202002.20334>.
 32. Сизова О.В., Парамонова Е.К., Вольф Ю., Коричкина Л.Н., Блинова Н.И., Радков О.В. Генетические аспекты преэклампсии и хронической артериальной гипертензии (обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал*. 2018;17(3):33–37. Режим доступа: <https://medjournal.tvergma.ru/367/>.
Sizova O.V., Paramonova E.K., Wolf Yu., Korichkina L.N., Blinova N.I., Radkov O.V. Genetic aspects of preeclampsia and chronic arterial hypertension (literature review). *Upper Volga Medical Journal*. 2018;17(3):33–37. (In Russ.) Available at: <https://medjournal.tvergma.ru/367/>.
 33. Белокрыницкая Т.Е., Фролова Н.И., Страмбовская Н.Н., Колмакова К.А. Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии. *Гинекология*. 2019;21(1):10–13. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190231>.
Belokrinitckaya T.E., Frolova N.I., Strambovskaya N.N., Kolmakova K.A. Vasoactive genes as molecular genetic predictors of severe preeclampsia. *Gynecology*. 2019;21(1):10–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190231>.
 34. Радков О.В., Логутова Л.С., Калинин М.Н., Заварин В.В., Дадабаев В.К. Ассоциация полиморфизмов генов ADD1 и ACE с клинико-патогенетическими особенностями преэклампсии. *Российский вестник акушер-гинеколога*. 2012;12(2):22–25. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2012/2/031726-6122201225>.
Rad'kov O.V., Logutova L.S., Kalinkin M.N., Zavarin V.V., Dadabaev V.K. Association of polymorphisms of ADD1 and ACE genes with clinical and pathogenetic features of preeclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012;12(2):22–25. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2012/2/031726-6122201225>.
 35. Sun C.J., Li L., Li X., Zhang W.Y., Liu X.W. Novel SNPs of WNK1 and AKR1C3 are associated with preeclampsia. *Gene*. 2018;668:27–32. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.055>.
 36. Sousa A.C., Reis R.P., Pereira A., Borges S., Freitas A.I., Guerra G. et al. Genetic Polymorphisms Associated with the Onset of Arterial Hypertension in a Portuguese Population. *Acta Med Port*. 2018;31(10):542–550. <https://doi.org/10.20344/amp.9184>.
 37. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;(2):98–104. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.
Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(2):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.
 38. 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. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(4):66–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
 39. Favorov A.V., Andreevskii T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani M.F. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*. 2005;171(4):2113–2121. <https://doi.org/10.1534/genetics.105.048090>.
 40. Lvovs D., Favorova O.O., Favorov A.V. A Polygenic Approach to the Study of Polygenic Diseases. *Acta Naturae*. 2012;4(3):59–71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3491892/>.
 41. Che J.R., Jack A.A., Motsinger-Reif C.C., Brown C.C. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Min*. 2014;(7):9. <https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>.
 42. Palmo T., Abbasi B.A., Chavana N., Sharma K., Faruq M., Thinlas T. et al. The EDN1 Missense Variant rs5370G > T Regulates Adaptation and Maladaptation under Hypobaric Hypoxia. *Int J Environ Res and Public Health*. 2022;19(18):11174. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811174>.
 43. Kido T., Sawamura T., Masaki T. The processing pathway of endothelin-1 production. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;31(1):S13-S15. <https://doi.org/10.1097/00005344-199800001-00006>.
 44. Rossi G.P., Pitter G. Genetic variation in the endothelin system: do polymorphisms affect the therapeutic strategies? *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:34–50. <https://doi.org/10.1196/annals.1351.004>.
 45. Ahmed M., Rghigh A. Polymorphism in Endothelin-1 Gene: An Overview. *Current Clinical Pharmacology*. 2016;11(3):191. <https://doi.org/10.2174/1574884711666160701000900>.

46. Titus A., Marappa-Ganeshan R. Physiology, Endothelin. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551627>.
47. Alnakash A.H., Mushina Z.A. Relationship between preeclampsia umbilical blood flow and perinatal outcomes. *Int J Sci Res Pub*. 2015;5(12):465–470. Available at: <https://www.ijsrp.org/research-paper-1215/ijsrp-p4870.pdf>.
48. Aslan O., Gurger M., Atescelik M., Kara M., Sen A., Alatas O.D. et al. Endothelin-1 Lys198Asn and rs10478694 polymorphism in ischemic stroke. *Biomed Res*. 2017;28(2):750–754. Available at: <http://acikerisim.mu.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12809/6493/Murat.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
49. Fang Z., Li M., Ma Z., Tu G. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with essential hypertension in a Chinese population. *Genet Mol Res*. 2017;16(3):gmr16037446. <https://doi.org/10.4238/gmr16037446>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Орлова В.С., Батлуцкая И.В., Ефремова О.А.

Написание текста – Елыкова А.В., Чурносов М.И.

Сбор и обработка материала – Елыкова А.В., Рудых Н.А., Сорокина И.Н.

Обзор литературы – Орлова В.С., Батлуцкая И.В., Сорокина И.Н., Ефремова О.А.

Перевод на английский язык – Елыкова А.В., Рудых Н.А., Чурносов М.И.

Анализ материала – Елыкова А.В., Рудых Н.А., Чурносов М.И.

Статистическая обработка – Елыкова А.В., Рудых Н.А., Чурносов М.И.

Утверждение окончательного варианта статьи – Орлова В.С., Батлуцкая И.В., Сорокина И.Н., Ефремова О.А., Чурносов М.И.

Contribution of authors:

Concept of the article – Valentina S. Orlova, Irina V. Batlutskaya, Olga A. Efremova

Text development – Anna V. Elykova, Michail I. Churnosov

Collection and processing of material – Anna V. Elykova, Natalya A. Rudyh, Michail I. Churnosov

Literature review – Valentina S. Orlova, Irina V. Batlutskaya, Inna N. Sorokina, Olga A. Efremova

Translation into English – Anna V. Elykova, Natalya A. Rudyh, Michail I. Churnosov

Material analysis – Anna V. Elykova, Natalya A. Rudyh, Michail I. Churnosov

Statistical processing – Anna V. Elykova, Natalya A. Rudyh, Michail I. Churnosov

Approval of the final version of the article – Valentina S. Orlova, Irina V. Batlutskaya, Inna N. Sorokina, Olga A. Efremova, Michail I. Churnosov

Информация об авторах:

Елыкова Анна Владимировна, к.б.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0002-9511-6895>; elykova_a@bsu.edu.ru

Орлова Валентина Семеновна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>; orlova@bsu.edu.ru

Батлуцкая Ирина Витальевна, д.б.н., доцент, заведующая кафедрой биотехнологии и микробиологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>; bat@bsu.edu.ru

Сорокина Инна Николаевна, д.б.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0001-5417-3781>; sorokina@bsu.edu.ru

Ефремова Ольга Алексеевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0003-4967-2556>; efremova@bsu.edu.ru

Рудых Наталья Александровна, к.б.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0003-0953-3463>; rudyh@bsu.edu.ru

Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>; churnosov@bsu.edu.ru

Information about the authors:

Anna V. Elykova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9511-6895>; elykova_a@bsu.edu.ru

Valentina S. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Institute, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>; orlova@bsu.edu.ru

Irina V. Batlutskaya, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Biotechnology and Microbiology, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>; bat@bsu.edu.ru

Inna N. Sorokina, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of biomedical disciplines medical Institute, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5417-3781>; sorokina@bsu.edu.ru

Olga A. Efremova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy of the Medical Institute, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4967-2556>; efremova@bsu.edu.ru

Natalya A. Rudyh, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0953-3463>; rudyh@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of biomedical disciplines medical Institute, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>; churnosov@bsu.edu.ru

Беременность, осложненная железодефицитной анемией: имеет ли проблема решение?

А.В. Соловьева , <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>, av_soloveva@mail.ru

Е.Ю. Алейникова, <https://orcid.org/0000-0002-1434-0386>, ketall@mail.ru

К.А. Гуленкова, <https://orcid.org/0000-0003-1362-2979>, oneil98@mail.ru

О.А. Кузнецова, <https://orcid.org/0000-0002-7093-877X>, koa.15@mail.ru

К.С. Ермоленко, <https://orcid.org/0000-0003-4408-1378>, k.s.ermolenko@yandex.ru

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

Резюме

Введение. Проблема железодефицитных анемий (ЖДА) у беременных сохраняет свою актуальность в связи с широким распространением данного осложнения (до 40%) и требует поиска эффективных средств, обладающих минимальным количеством побочных эффектов.

Цель. Улучшить перинатальные исходы у пациенток с железодефицитной анемией.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ за 2020 г. медицинской документации, включая обменную карту и истории родов, пациенток, отобранных методом сплошной выборки. Исследование проводилось на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (зав. кафедрой член-корр. РАН, профессор В.Е. Радзинский).

Все пациентки (n = 114) были разделены на 3 группы: 1-я группа (n = 54) – исследуемая, в состав которой вошли беременные, у которых во II или III триместрах была выявлена железодефицитная анемия и проводилась антианемическая терапия; 2-я группа (n = 30) – беременные с ЖДА (диагноз установлен во II триместре), которые не принимали препараты железа, 3-я группа (n = 30) – контрольная группа женщин с нормальными показателями гемоглобина во время беременности и родоразрешения.

Результаты. Применение сульфата железа (Сорбифер Дурулес) в дозе 200 мг в сут. у беременных с ЖДА привело к тому, что течение беременности и оценка новорожденных не отличались от показателей здоровых женщин. Объем кровопотери в родах был больше у пациенток с ЖДА, однако он был значительно ниже у женщин, получавших Сорбифер Дурулес. Уровень гемоглобина значительно был выше у рожениц, получавших сульфат железа (Сорбифер Дурулес) со II триместра, в сравнении с беременными, которым ЖДА была установлена в III триместре. Таким образом, требуются дальнейшие исследования и поиск оптимальных дозировок, а также определение наиболее эффективного периода применения препаратов железа.

Выводы. Хорошая переносимость и высокая эффективность препарата Сорбифер Дурулес в отношении значительного прироста гемоглобина и отсутствия тяжелых осложнений беременности и родов, ассоциированных с анемией, позволяют рекомендовать его с целью лечения ЖДА у беременных и родильниц.

Ключевые слова: дефицит железа, гемоглобин, ферритин, роды, сульфат железа

Для цитирования: Соловьева А.В., Алейникова Е.Ю., Гуленкова К.А., Кузнецова О.А., Ермоленко К.С. Беременность, осложненная железодефицитной анемией: имеет ли проблема решение? *Медицинский совет.* 2023;17(5):106–113. <https://doi.org/10.21518/ms2023-068>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pregnancy complicated by iron deficiency anemia: does the problem have a solution?

Alina V. Solovyeva , <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>, av_soloveva@mail.ru

Ekaterina Yu. Aleynikova, <https://orcid.org/0000-0002-1434-0386>, ketall@mail.ru

Kristina A. Gulenkova, <https://orcid.org/0000-0003-1362-2979>, oneil98@mail.ru

Olga A. Kuznetsova, <https://orcid.org/0000-0002-7093-877X>, koa.15@mail.ru

Kristina S. Ermolenko, <https://orcid.org/0000-0003-4408-1378>, k.s.ermolenko@yandex.ru

Peoples' Friendship University of Russia; 8, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. The problem of iron deficiency anemia by pregnant women remains relevant due to the wide spread of this complication (up to 40%) and requires the search for effective drugs with a minimum number of side effects.

Aim. To improve perinatal outcomes in patients with iron deficiency anemia.

Materials and methods. A retrospective analysis was done for 2020 of the medical records of patients, including an exchange card and birth histories. The patients were selected by a continuous sampling method. The study was conducted at the clinical

base of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology of the Peoples' Friendship University of Russia (Head of the Department, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.E. Radzinsky).

All the patients (n = 114) were divided into three groups: the first group (n = 54) – a study group, which included pregnant women who had iron deficiency anemia in the II or III trimesters and received antianemic treatment; the second group (n = 30) – pregnant women with iron deficiency anemia (diagnosed in the 2nd trimester) who did not take iron supplements, the third group (n = 30) – a control group of women with normal hemoglobin levels during pregnancy and delivery.

Results. The use of ferrous sulfate (Sorbifer durules) at a dose of 200 mg per day by pregnant women with IDA led to the fact that the weight-height parameters in newborns did not differ from those of children from healthy puerperas. At the same time, the volume of blood loss was greater in patients with IDA, however, there were no massive bleedings and moderate IDA in the postpartum period. The level of hemoglobin was significantly higher in women in labor who received ferrous sulfate (Sorbifer Durules) from the II trimester compared with pregnant women who had IDA in the III trimester. Thus, further research and the search for optimal dosages are required, as well as determining the most effective period for the use of iron supplements.

Conclusions. Good tolerability and high efficacy of Sorbifer Durules in relation to a significant increase in hemoglobin and the absence of severe complications of pregnancy and childbirth associated with anemia allow us to recommend it for the treatment of IDA in pregnant women and puerperas.

Keywords: pregnancy, childbirth, Iron-deficiency anemia, ferrous sulfate

For citation: Solovyeva A.V., Aleynikova E.Y., Gulenkova K.A., Kuznetsova O.A., Ermolenko K.S. Pregnancy complicated by iron deficiency anemia: does the problem have a solution? *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(5):106–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-068>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитная анемия является самым распространенным заболеванием в мире, и наиболее подвержены этому заболеванию беременные женщины, дети и подростки¹. В настоящее время анемия имеется почти у 0,5 млрд женщин репродуктивного возраста, в т. ч. у 50–60 млн беременных. Связано это прежде всего с малодетностью у современных женщин и многократным увеличением числа менструаций. Данный феномен, обозначенный как «эколого-репродуктивный диссонанс» [1], свидетельствует не только об увеличении количества менструальных циклов в течение репродуктивной жизни, но и о приросте гиперпластических процессов матки: миом, эндометриоза, гиперплазии эндометрия, нарушений менструального цикла, приводящих неизменно к избыточным менструальным кровопотерям, дефициту железа и железодефицитной анемии (ЖДА). Несмотря на усилия мирового медицинского сообщества, частота анемии у женщин разных возрастов остается стабильно высокой. ВОЗ в 2014 г. признала отсутствие прогресса в решении данной проблемы [2].

ЖДА встречается во всех возрастных группах, однако наибольшую актуальность имеет у беременных. Гипоксия и нарушения большинства обменных процессов вследствие дефицита железа не только неблагоприятно влияют на течение гестации, родов и послеродового периода, но и на рост и развитие плода. На умственном и психическом развитии особенно негативно отражается дефицит железа во время внутриутробного периода жизни. Последствия железодефицита сопровождают человека во взрослой жизни, препятствуя полноценной реализации потенциала, заложенного природой на генетическом уровне²

Причинами широкой распространенности ЖДА у беременных считаются проблемы прегравидарного этапа. Нередко женщины не спешат обращаться к специалисту: так, например, 59% пациенток с обильными менструациями считают их нормальными, а 41% уверены, что они не поддаются лечению [3]. Также у современных женщин наблюдается недостаточное потребление железа с пищей. Анализ данных 24 исследований, проведенных в 14 европейских странах, показал, что 60–100% женщин получали железо с пищей ниже рекомендуемой нормы [4].

В России частота ЖДА у беременных оценивается в 35–45% в различных регионах [5]. Данный показатель возрастает с увеличением срока беременности и достигает максимума к III триместру [6, 7]. Рост частоты анемии во второй половине беременности связан прежде всего с увеличением нутритивных потребностей матери и плода, а также истощением недостаточных запасов железа [8].

Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) опубликовала в 2019 г. [9] свои рекомендации, главной целью которых является борьба с анемией как основной причиной перинатальных осложнений и материнских потерь. В Великобритании анемия беременных занимает второе место среди факторов, определяющих риск материнской смертности, и более чем втроекратно повышает этот риск [10]. На основании 117 исследований, описывающих течение гестации у 4 127 430 женщин, было показано, что анемия беременных увеличивает риск низкой массы тела плода при рождении в 1,65 раза, риск преждевременных родов – в 2,11 раза, перинатальную смертность – в 3,01 раза, частоту мертворождений – в 1,95 раза, частоту послеродовых кровотечений – в 2–3 раза. При этом материнская смертность возрастает в среднем в 3,2 раза [11]. Очевидно, что диагностика и рациональное лечение антенатальной анемии могут уменьшить частоту неблагоприятных

¹ World Health Organization. Nutrition. Micronutrient deficiency. Available at: <https://www.who.int/nutrition/topics/ida/ru/> (access date: 10.26.2020).

² World Health Organization. Newsletter № 92. 2014;92(4). (Electronic resource.) Available at: <https://www.who.int/bulletin/volumes/92/4/14-137810/ru/> (access date: 11.26.2020).

перинатальных исходов, в том числе и материнских потерь, связанных с послеродовыми кровотечениями³.

Вышеобозначенное определило актуальность оценки эффективности применения препарата Сорбифер Дурулес (сульфат железа) у беременных с анемией во II и III триместрах с целью уменьшения неблагоприятных перинатальных исходов.

Цель: улучшить перинатальные исходы у пациенток с железодефицитной анемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для поставленной цели нами был проведен ретроспективный анализ медицинской документации, включая обменную карту и истории родов, пациенток, отобранных методом сплошной выборки. Исследование проводилось на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав. кафедрой член-корр. РАН, профессор Радзинский В.Е.) ФГАОУ ВО РУДН (Медицинский институт), в ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ», Родильном доме №25 (ул. Фотиевой, 6). Анализ медицинской документации за 2020 г. включал в себя: жалобы, анамнез, антропометрию, клинико-лабораторные исследования, особенности течения беременности и родов.

Все пациентки (n = 114) были разделены на 3 группы:

- 1-я группа (n = 54) – исследуемая, в состав которой вошли беременные, у которых во II или III триместрах была выявлена железодефицитная анемия (ЖДА) и которые получали антианемическую терапию;
- 2-я группа (n = 30) – беременные с ЖДА (диагноз установлен во II триместре), которые не принимали препараты железа;
- 3-я группа (n = 30) – контрольная группа женщин с нормальными показателями гемоглобина во время беременности и родоразрешения.

Пациенткам 2-й группы с ЖДА, установленной во II триместре, препараты железа были назначены, но они их не принимали по собственному желанию.

Материалы были исследованы статистической обработкой с использованием параметра метода непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных данных были реализованы в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation).

Сравнение статистических показателей проводилось с помощью χ^2 Пирсона. Для описания количественных показателей полученные данные были объединены в вариационные ряды, выполнены расчеты средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для описания различий количественных признаков между группами использовался U-критерий Манна – Уитни.

Для сравнения количественных данных ряда выборок нами использовался H-критерий Краскела – Уоллиса. Статистически значимыми считались отличия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые пациентки в 1-й группе были в возрасте от 19 до 40 лет ($30,94 \pm 4,94$), во 2-й – от 22 до 43 лет ($30 \pm 5,64$), в 3-й – от 19 до 42 ($31,67 \pm 5,55$). Большая часть из обследуемых женщин работали (77,8% в 1-й группе, 86,6% во 2-й, 76,7% в 3-й) и состояли в зарегистрированном браке (87% в 1-й группе, 70% во 2-й, 63,3% в 3-й).

При анализе антропометрических показателей 1-й группы было выявлено, что рост женщин был от 151 до 180 см ($164,3 \pm 5,55$), вес – от 54 до 87 кг ($70,8 \pm 8,39$), а индекс массы тела (ИМТ) составлял от 19,6 до 34,04 кг/м² ($26,19 \pm 3,15$). Во 2-й группе: рост от 151 до 176 см ($164 \pm 0,06$), вес составил от 54 до 107 кг ($76,27 \pm 13,6$), а ИМТ – от 18,47 до 38,86 кг/м² ($28,15 \pm 5,21$). В контрольной группе рост пациенток от 150 до 178 см ($165,1 \pm 6,88$), вес – от 60 до 90 кг ($75,85 \pm 3,58$), ИМТ – от 20,76 до 35,56 ($28,2 \pm 3,58$). Статистически значимо группы различались по весу ($p < 0,05$) (табл. 1).

При подсчете ИМТ было установлено, что в 1-й группе у 20 (37%) женщин нормальный вес, у 30 (55,6%) – избыточный, а у 4 (7,4%) – ожирение (рис. 1А). Во 2-й группе дефицит массы тела – у 1 (3,33%) женщины, нормальный ИМТ – у 11 (36,67%), избыточная масса тела – у 4 (13,33%), ожирение – у 14 (46,67%) (рис. 1В). В 3-й группе у 11 (36,7%) пациенток нормальный ИМТ, у 15 (50%) – избыточный, а у 4 (13,3%) – ожирение (рис. 1С).

Вредные привычки, включая табакокурение, употребление алкоголя и наркотических веществ, все пациентки отрицали.

Менархе у 1-й группы беременных было в возрасте от 10 до 16 лет ($13,56 \pm 1,41$). Длительность менструации варьировала от 3 до 7 дней ($4,98 \pm 1,08$), продолжительность менструального цикла – от 23 до 90 дней ($30,67 \pm 9,32$). У большинства менструальный цикл был регулярный, у 2 (3,7%) женщин продолжительность цикла была от 30 до 90 дней ввиду синдрома поликистозных яичников (СПЯ). Коитархе было в возрасте от 14 до 27 лет ($18,67 \pm 2,67$).

● **Таблица 1.** Антропометрические показатели исследуемых групп (M \pm SD)

● **Table 1.** Anthropometric measures of the study groups (M \pm SD)

	Группа 1, n = 54	Группа 2, n = 30	Группа 3, n = 30	χ^2	d.f.	Уровень значимости
Рост, см	151–180 ($164,3 \pm 5,55$)	151–176 ($164 \pm 0,06$)	150–178 ($165,1 \pm 6,88$)	0,505	2	$p = 0,777$
Вес, кг	54–87 ($70,8 \pm 8,39$)	54–107 ($76,27 \pm 13,6$)	60–90 ($75,85 \pm 3,58$)	6,848	2	$p = 0,033^*$
ИМТ, кг/м ²	19,6–34,04 ($26,19 \pm 3,15$)	18,47–38,86 ($28,15 \pm 5,21$)	20,76–35,56 ($28,2 \pm 3,58$)	5,964	2	$p = 0,051$

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

³ Postpartum Haemorrhage, Prevention and Management. Green-top Guideline No. 52. (Electronic resource.) Available at: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg52/>.

● **Рисунок 1.** Индекс массы тела пациенток по группам
 ● **Figure 1.** Patients' body mass index by groups



Менархе у женщин 2-й группы было в возрасте от 11 до 15 лет ($12,8 \pm 1,13$), длительность менструации – от 3 до 7 дней ($5,2 \pm 1,03$), менструальный цикл был у всех регулярный и составлял от 24 до 30 дней ($28,3 \pm 1,56$), возраст начала половой жизни – от 13 до 25 лет ($17,33 \pm 2,96$).

Менархе у контрольной группы наступило в возрасте от 10 до 17 лет ($13,13 \pm 1,78$). Длительность менструации составляла от 3 до 7 дней ($5,03 \pm 1,1$), продолжительность менструального цикла варьировала от 21 до 35 дней ($28,3 \pm 2,72$). У всех женщин менструации были регулярные. Возраст начала половой жизни был от 12 до 33 лет ($18,3 \pm 4,08$).

При оценке менструальной и половой функций были выявлены статистически значимые различия в возрасте начала половой жизни ($\chi^2 = 6,323$, $p < 0,05$).

Первобеременными были 16 (29,6%) женщин в 1-й группе, 6 (20%) во 2-й группе и 8 (26,7%) в 3-й группе, повторно – 38 (30,4%), 24 (80%) и 22 (73,7%) соответственно ($\chi^2 = 0,694$, $p > 0,05$). При этом первородящими в 1-й группе были 20 (37%) пациенток, во 2-й – 7 (23,33%), а в 3-й группе – 10 (33,3%), а повторно – 34 (63%) и 20 (66,7%) соответственно ($\chi^2 = 1,310$, $p > 0,05$). В 1-й группе у 7 (13%) беременных в анамнезе были самопроизвольные прерывания беременности на сроках до 12 нед., а у 6 (11%) – аборт также до 12 нед. беременности. Во 2-й группе у 4 (13,3%) пациенток – самопроизвольные прерывания беременности на сроках до 12 нед., у 5 (16,67%) – аборт также до 12 нед. беременности. В контрольной группе у 7 (23,3%) пациенток – в анамнезе самопроизвольные прерывания беременности на сроках до 12 нед., а у 4 (13,3%) – аборт до 12 нед. беременности. По данным о репродуктивной функции статистически значимых отличий выявлено не было ($p > 0,05$).

В структуре экстрагенитальных заболеваний в 1-й группе были выявлены: хронический гастрит – у 4 (7,4%) пациенток, ожирение – у 4 (7,4%), гипотиреоз в результате аутоиммунного тиреоидита – у 3 (5,6%), хронический цистит – у 3 (5,6%), варикозное расширение вен нижних конечностей – у 3 (5,6%), хронический тонзиллит – у 3 (5,6%), хронический гайморит – у 2 (3,7%), хронический пиелонефрит – у 1 (1,8%), сахарный диабет 2-го типа – у 1 (1,8%). Во 2-й группе были выявлены следующие экстрагенитальные заболевания: у 3 (30%)

пациенток – хронический цистит, у 5 (16,67%) – хронический гастрит, у 12 (40%) – ожирение. В 3-й группе у 4 (13,3%) пациенток был гипотиреоз в результате АИТ, у 3 (10%) – артериальная гипертензия, у 3 (10%) – хронический гастрит, у 3 (10%) – ожирение, у 1 (3,3%) – хронический цистит. Статистически значимые различия были выявлены по параметру ожирения в группах ($\chi^2 = 16,874$, $p < 0,001$), по остальным экстрагенитальным заболеваниям различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Среди гинекологических заболеваний, установленных до наступления данной беременности, наиболее часто в 1-й группе пациенток с анемией встречались: миома матки – у 3 (5,6%) пациенток; сальпингоофорит с консервативным лечением – у 3 (5,6%), эндометриоз – у 2 (3,7%), СПЯ – у 2 (3,7%) и полип шейки матки – у 1 (1,8%). Во 2-й группе у 1 (3,3%) пациентки был эндометриоз, у 2 (6,7%) – миома матки. В контрольной группе у 2 (6,7%) пациенток в анамнезе был эндометриоз, у 1 (3,3%) – миома матки и у еще 1 (3,3%) – острый сальпингит. Статистически значимых отличий выявлено не было ($p > 0,05$).

Среди осложнений беременности наиболее часто встречались гестационный сахарный диабет, нарушения биоценоза влагалища и угрожающий выкидыш (табл. 2). Статистически значимые отличия между исследуемыми группами были выявлены в I триместре по частоте угрожающего выкидыша, во II и III триместрах беременности по наличию заболеваний из группы «отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства» и в III триместре по частоте нарушений биоценоза влагалища ($p < 0,05$). При сравнении беременных с ЖДА, со II триместра получавших терапию ЖДА (1-я группа) и не получавших препараты железа (2-я группа), были выявлены следующие статистически значимые различия: во 2-й группе в I триместре чаще был угрожающий выкидыш ($\chi^2 = 6,176$, $p = 0,013$), во II триместре чаще диагностировались отеки, протеинурия и гипертензионные расстройства ($\chi^2 = 7,56$, $p = 0,006$), а в III триместре чаще выявлялись нарушения биоценоза влагалища ($\chi^2 = 4,252$, $p = 0,040$). Стоит отметить, что значимых отличий между 1-й и 3-й группами по аналогичным параметрам выявлено не было ($p > 0,05$).

В 1-й группе на момент выявления анемии показатели гемоглобина варьировали от 80 до 105 г/л ($95,72 \pm 6,57$), количество эритроцитов – от 2,7 до $4,1 \times 10^9$ /л

● **Таблица 2.** Нарушения течения беременности у наблюдаемых женщин по триместрам, n (%)
 ● **Table 2.** Gestation course disorders in observed women by trimesters, n (%)

Показатель	Группа 1, n = 54	Группа 2, n = 30	Группа 3, n = 30	χ^2	d.f.	Уровень значимости
I триместр						
Нарушения биоценоза влагалища	1 (1,8%)	0 (0%)	1 (3,3%)	0,973	2	p = 0,615
Угрожающий выкидыш	6 (11%)	10 (33,3%)	3 (10%)	8,160	2	p = 0,017*
II триместр						
Нарушения биоценоза влагалища	1 (1,8%)	0 (0%)	3 (10%)	5,262	2	p = 0,072
Гестационный сахарный диабет	21 (38,9%)	16 (53,3%)	10 (33,3%)	2,708	2	p = 0,259
Угрожающий выкидыш	1 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)	1,121	2	p = 0,571
Угрожающие преждевременные роды	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,3%)	2,825	2	p = 0,244
Отеки, протеинурия и гипертензионные расстройства	0 (0%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)	7,001	2	p = 0,031*
III триместр						
Нарушения биоценоза влагалища	9 (16,7%)	11 (36,67%)	3 (10%)	7,408	2	p = 0,025*
Гестационный сахарный диабет	2 (3,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2,262	2	p = 0,323
Угрожающие преждевременные роды	1 (1,8%)	0 (0%)	1 (3,3%)	0,973	2	p = 0,615
Отеки, протеинурия и гипертензионные расстройства	1 (1,8%)	3 (10%)	5 (16,7%)	6,069	2	p = 0,049*

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

(3,46 ± 0,33 × 10⁹/л), гематокрит – от 26,5 до 36,4 (30,82 ± 2,62). Сразу же после установления диагноза анемии беременным был назначен препарат Сорбифер Дурулес (Сульфат железа) по 100 мг 2 раза в сут., который они принимали постоянно до родоразрешения и продолжили прием в послеродовом периоде.

Далее контроль клинического анализа крови осуществляли при поступлении на родоразрешение в доношенном сроке беременности и в послеродовом периоде (3-и сут. после родов). Мы отдельно рассмотрели динамику показателей крови у пациенток с анемией, выявленной во II триместре – подгруппа 1а и в III триместре беременности – подгруппа 1б, данные представлены в *табл. 3*. Все исследуемые параметры клинического анализа крови, кроме уровня эритроцитов в анализе перед родоразрешением, статистически различались в исследуемых группах (p < 0,05). Также мы провели анализ изменения (повышение или снижение) уровней гемоглобина внутри каждой из групп от момента выявления анемии до 3 сут. послеродового периода. Статистически значимо у 1а подгруппы повысился уровень гемоглобина от момента выявления анемии до доношенного срока гестации в среднем на 17,48 г/л ($\chi^2 = 16,4$, p < 0,001). У пациенток 1б подгруппы повысился уровень гемоглобина в среднем на 2,64 г/л, что являлось статистически не значимо ($\chi^2 = 1,632$, p = 0,201). Во 2-й группе у женщин, принимавших препараты железа от момента установления анемии до доношенного срока гестации, значимо снизился уровень гемоглобина в среднем на 3,33 г/л ($\chi^2 = 5,839$, p = 0,016). После родов в 1а подгруппе снизился уровень гемоглобина на 7,27 г/л (U-критерий Манна – Уитни 103,0, p = 0,023), в 1б подгруппе – на 7,74 г/л (U-критерий Манна – Уитни 14,436, p < 0,001), во 2-й группе – на 7,1 г/л (U-критерий Манна – Уитни 16,483, p < 0,001), в 3-й группе – на 7,36 г/л (U-критерий Манна – Уитни 12,012, p = 0,001).

Мы проанализировали динамическое изменение уровней гемоглобина между группами. На момент выявления анемии статистически значимых различий между подгруппами 1а и 1б выявлено не было (U-критерий Манна – Уитни = 270,5, p = 0,26). Были выявлены статистически значимые различия между группами 1а и 1б при оценке уровня гемоглобина при доношенном сроке беременности перед родоразрешением (U-критерий Манна – Уитни = 129, p < 0,05) и на 3-и сут. после родов (U-критерий Манна – Уитни = 84, p < 0,05) (*рис. 2*).

У всех женщин были своевременные самопроизвольные роды.

При анализе объема кровопотери в родах были выявлены статистические различия между исследуемыми группами (p < 0,05) (*табл. 4*). В 1-й группе кровопотеря во время родов была больше на 42,59 мл в отличие от женщин из 3-й группы (U-критерий Манна – Уитни = 4,920, p = 0,027). Во 2-й группе женщин, которые не принимали препараты железа, в среднем кровопотеря в самопроизвольных родах была больше на 48,74 мл, в отличие от пациенток 1-й группы, получающих антианемическую терапию (U-критерий Манна – Уитни = 6,223, p = 0,013).

Также стоит отметить, что статистически значимых отличий объема кровопотери в зависимости от массы тела в родах между подгруппами 1а и 1б выявлено не было (U-критерий Манна – Уитни = 315,5, p = 0,758).

В 1-й группе у 23 (42,59%) самопроизвольные роды осложнились разрывами промежности 1–2-й степеней, во 2-й группе – у 20 (66,67%) была травма промежности, а в 3-й группе – у 11 (36,67%) пациенток. Во 2-й группе статистически значимо чаще роды осложнялись разрывами промежности, чем в 1-й группе ($\chi^2 = 4,473$, p = 0,035), при этом отличия данного осложнения родов между 1-й и 3-й группами выявлено не было ($\chi^2 = 0,281$, p = 0,596).

- **Таблица 3.** Изменения показателей клинического анализа крови (M ± SD)
- **Table 3.** Changes in complete blood count levels (M ± SD)

	Подгруппа 1а, n = 19	Подгруппа 1б, n = 35	Группа 2, n = 30	Группа 3, n = 30	χ^2	Уровень значимости
Показатели во время беременности на момент выявления анемии						
Гемоглобин, г/л	80–102 (94,26 ± 7,21)	83–105 (96,5 ± 6,26)	92–106 (99,4 ± 4,29)	Не применимо	7,005	p = 0,030*
Эритроциты, 10 ⁹ /л	2,8–4 (3,42 ± 0,37)	2,7–4,1 (3,48 ± 0,31)	3,0–4,4 (3,68 ± 0,36)		8,741	p = 0,013*
Гематокрит	26,8–36,4 (30,64 ± 2,83)	26,2–36 (30,9 ± 2,57)	26,8–38,1 (32,29 ± 3,25)		57,317	p < 0,001*
При поступлении в родильный дом перед родоразрешением						
Гемоглобин, г/л	97–122 (111,74 ± 8,11)	82–117 (99,14 ± 7,99)	87–106 (96,07 ± 5,47)	116–144 (127,23 ± 7,69)	76,022	p < 0,05*
Эритроциты, 10 ⁹ /л	3–4,1 (3,62 ± 0,37)	2,7–4,1 (3,48 ± 0,31)	2,9–4,2 (3,53 ± 0,38)	3–4,5 (3,79 ± 0,49)	7,383	p = 0,061
Гематокрит	27,6–38,1 (32,49 ± 3,06)	26,7–37,2 (31,46 ± 3,02)	26,8–38,1 (30,8 ± 3,45)	30,3–43,3 (36,43 ± 3,23)	35,505	p < 0,05*
3-и сут. после родов						
Гемоглобин, г/л	90–117 (104,47 ± 8,04)	76–116 (91,4 ± 8,6)	80–100 (88,97 ± 6,1)	110–140 (119,87 ± 8,54)	77,879	p < 0,05*
Эритроциты, 10 ⁹ /л	2,6–3,7 (3,24 ± 0,29)	2,7–4 (3,37 ± 0,37)	2,6–4,0 (3,24 ± 0,34)	2,9–4,3 (3,51 ± 0,36)	10,274	p = 0,016*
Гематокрит	26,2–35 (29,75 ± 2,77)	26–36,9 (30,19 ± 2,52)	26,2–34,5 (29,8 ± 2,43)	30–42 (36,08 ± 3,13)	53,687	p < 0,05*

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

- **Таблица 4.** Кровапотеря во время родов
- **Table 4.** Blood loss during childbirth

	Группа 1, n = 54	Группа 2, n = 30	Группа 3, n = 30	χ^2	Уровень значимости
Кровапотеря, мл	150–600 (294,26 ± 88,24)	200–600 (343 ± 89,06)	150–380 (251,67 ± 67,06)	17,028	p < 0,001*
Кровапотеря, % от массы тела	0,18–0,88 (0,41 ± 0,14)	0,27–0,86 (0,46 ± 0,15)	0,2–0,58 (0,33 ± 0,097)	18,861	p < 0,001*

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

- **Таблица 5.** Антропометрия новорожденных сравниваемых групп
- **Table 5.** Anthropometric measurements in newborn groups

	Группа 1, n = 54	Группа 2, n = 30	Группа 3, n = 30	χ^2	Уровень значимости
Вес, г	2010–4550 (3430 ± 404,69)	2700–4350 (3487 ± 444,6)	2490–4520 (3407 ± 505,9)	0,461	p = 0,794
Рост, см	46–55 (51,4 ± 2,34)	47–55 (50,87 ± 2,52)	46–56 (51,83 ± 2,72)	2,400	p = 0,301

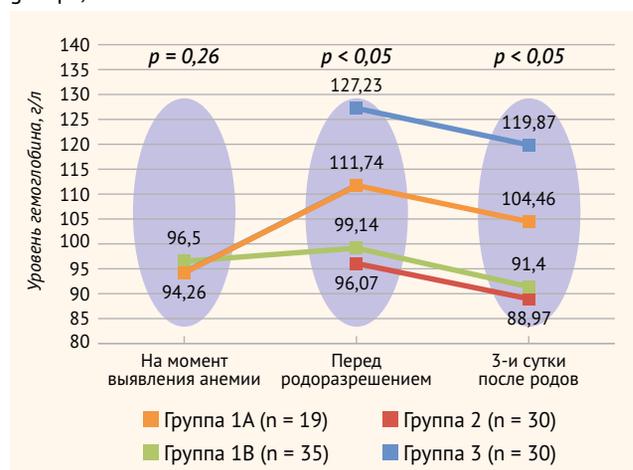
У родильниц с ЖДА, получавших Сорбифер Дурулес со II или III триместра, не было ЖДА средней степени тяжести. Не было отмечено побочных эффектов при приеме данного препарата, и родильницы с ЖДА легкой степени продолжили принимать Сульфат железа в дозе 100–200 мг в послеродовом периоде.

Статистически значимых отличий при анализе антропометрических показателей новорожденных выявлено не было (p > 0,05) (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Железодефицитная анемия у беременных приводит к увеличению осложнений гестации [9] и неблагоприятным перинатальным исходам, в том числе и материнской смертности [12–16]. У беременных с ЖДА со II триместра, не получавших терапию препаратами железа, в сравнении со здоровыми женщинами и пациентками с ЖДА, принимавшими препараты железа с I триместра, значительно

- **Рисунок 2.** Динамика уровней гемоглобина в исследуемых группах, М
- **Figure 2.** Changes in haemoglobin levels in the study groups, M



чаще было такое осложнение, как угрожающий выкидыш ($\chi^2 = 6,176$, $p = 0,013$). Возможно, это осложнение гестации, возникшее еще в I триместре, связано с дефицитом запасов железа как стадии, предшествующей манифестации ЖДА. Однако содержание ферритина в сыворотке крови не определялось, поскольку данное обследование не входит в стандарт обследования беременной женщины в ЛПУ г. Москвы. Во II триместре чаще диагностировались отеки, протеинурия и гипертензионные расстройства ($\chi^2 = 7,56$, $p = 0,006$), а в III триместре чаще выявлялись нарушения биоценоза влагалища ($\chi^2 = 4,252$, $p = 0,040$). В родах у этих пациенток был наибольший объем кровопотери и высокая частота разрывов промежности 1–2-й степени. Видимо, иммуносупрессия, неизменно сопровождающая железодефицит [17], привела к приросту нарушений биоценоза влагалища и, как следствие, нарушению эластичности тканей родовых путей и разрывам промежности [8].

У беременных, принимавших препарат Сорбифер Дурулес (Сульфат двухвалентного железа), были отмечены лучшие исходы беременности. Объем кровопотери отличался от показателей здоровых рожениц и был больше в среднем на 42,59 мл ($p < 0,05$), т. е. однако меньше в сравнении с нелечеными беременными на 48,73 мл ($p < 0,05$). Частота родового травматизма не имела достоверных отличий от показателей осложнений родов у здоровых женщин.

Наиболее выраженный прирост гемоглобина перед родами был отмечен у женщин, у которых ЖДА была диагностирована во II триместре, – от $94,26 \pm 7,21$ до

$111,74 \pm 8,11$ ($p < 0,05$). Возможно, это связано с более длительным периодом применения сульфата железа – со II триместра до родов или увеличением потребностей в железе в III триместре.

ВЫВОДЫ

Применение сульфата железа у беременных с ЖДА привело к тому, что течение беременности не отличалось от показателей здоровых пациенток. Объем кровопотери в родах был больше у пациенток с ЖДА, получавшими препараты железа и не получавшими. Однако он приближался к показателям здоровых женщин у пациенток, принимавших Сорбифер Дурулес 200 мг ежедневно. Уровень гемоглобина значительно был выше у рожениц, получавших сульфат железа (Сорбифер Дурулес) со II триместра, в сравнении с беременными, которым ЖДА была установлена в III триместре. Это свидетельствует о необходимости дальнейших исследований и поиска оптимальных дозировок, а также определения наиболее эффективного периода назначения препаратов железа. Хорошая переносимость и высокая эффективность препарата Сорбифер Дурулес в отношении значительного прироста гемоглобина и отсутствия тяжелых осложнений беременности и родов, ассоциированных с анемией, позволяют рекомендовать его с целью лечения ЖДА у беременных и родильниц. 

Поступила / Received 24.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2023

Принята в печать / Accepted 14.03.2023

Список литературы / References

1. Радзинский В.Е., Симоновская Х.Ю., Маклецова С.А. Эколого-репродуктивный диссонанс: что это? *StatusPraesens*. 2015;4(27):23–28. Режим доступа: https://praesens.ru/files/2015/magazine/SP_27.pdf. Radzinskiy V.E., Simonovskaya Kh.Yu., Makletsova S.A. Environmental and reproductive dissonance: what is it? *StatusPraesens*. 2015;4(27):23–28. (In Russ.) Available at: https://praesens.ru/files/2015/magazine/SP_27.pdf.
2. Murray-Kolb L.E., Beard J.I. Iron deficiency and child and maternal health. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(3):946–950. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26692D>.
3. Bitzer J., Serrani M., Lahav A. Women's attitudes towards heavy menstrual bleeding, and their impact on quality of life. *Open Access J Contrac*. 2013;2013(4):21–28. Available at: https://www.researchgate.net/publication/305322678_Women's_attitudes_towards_heavy_menstrual_bleeding_and_their_impact_on_quality_of_life.
4. Milman N.T. Dietary Iron Intake in Pregnant Women in Europe: A Review of 24 Studies from 14 Countries in the Period 1991–2014. *J Nutr Metab*. 2020;2020:7102190. <https://doi.org/10.1155/2020/7102190>.
5. Соловьева А.В., Стуров В.Г. *Анемии и репродуктивное здоровье*. М.: Status Praesens Profmedia; 2019. 200 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_BIBL_A_012148355/.
6. Solovyeva A.V., Sturov V.G. *Anaemias and reproductive health*. Moscow: StatusPraesens Profmedia; 2019. 200 p. (In Russ.) Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_BIBL_A_012148355/.
7. De Benoist B., McLean E., Egli I., Cogswell M. *Worldwide prevalence of anaemia: report 1993–2005: WHO global database on anaemia*. Geneva: World Health Organization. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf?sequence=1.
8. Wemakor A. Prevalence and determinants of anaemia in pregnant women receiving antenatal care at a tertiary referral hospital in Northern Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):495. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2644-5>.
9. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. *Предиктивное акушерство*. М.: StatusPraesens Profmedia; 2021. 520 с. Режим доступа: <https://praesens.ru/knigi-1/pa/>.
10. Radzinskiy V.E., Knyazev S.A., Kostin I.N. *Predictive obstetrics*. Moscow: StatusPraesens Profmedia; 2021. 520 p. (In Russ.) Available at: <https://praesens.ru/knigi-1/pa/>.
11. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: Iron deficiency anemia in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;144(3):322–324. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12740>.
12. Hair M., Knight M., Kurinczuk J.J. Risk factors and newborn outcomes associated with maternal deaths in the UK from 2009 to 2013: a national case-control study. *BJOG*. 2016;123(10):1654–1662. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13978>.
13. Jung J., Rahman M.M., Rahman M.S., Swe K.T., Islam M.R., Rahman M.O., Akter S. 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. <https://doi.org/10.1111/nyas.14112>.
14. Khan T., Laul P., Laul A., Ramzan M.P. Prognostic factors of maternal near miss events and maternal deaths in a tertiary healthcare facility in India. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;138(2):171–176. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12208>.
15. Cuesta-Galindo M.G., Bravo-Aguirre D.E., Serna-Vela F.J., Camarillo-Contreras O.O., Yañez-Torres J. de J.O., Robles-Martínez M. del C., Rosas-Cabral A. Analysis of Extreme Maternal Morbidity at the Women's Hospital of Aguascalientes. *Cureus*. 2021;13(7):e16145. <https://doi.org/10.7759/cureus.16145>.
16. García-Tizón Larroca S., Valera F.A., Herrera E.A., Hernandez I.C., Lopez Y.C., De Leon-Luis J. Human Development Index of the maternal country of origin and its relationship with maternal near miss: A systematic review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):224. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-02901-3>.
17. Geller S.E., Koch A.R., Garland C.E., MacDonald E.J., Storey F., Lawton B. A global view of severe maternal morbidity: moving beyond maternal mortality. *Reprod Health*. 2018;15(1):98. <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0527-2>.
18. Радзинский В.Е., Соловьева А.В., Алейникова Е.Ю., Смирнова Т.В., Кузнецова О.А. Беременность и роды у женщин с железодефицитной анемией легкой степени, выявленной в I триместре. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(3):6–13. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-6-13>.
19. Radzinskiy V.E., Solovieva A.V., Aleinikova E.Yu., Smirnova T.V., Kuznetsova O.A. Pregnancy and childbirth in women with mild iron-deficiency anemia diagnosed in the first trimester. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2021;9(3):6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-6-13>.
20. Collins H.L. The role of iron in infections with intracellular bacteria. *Immunol Lett*. 2003;85(2):193–195. [https://doi.org/10.1016/s0165-2478\(02\)00229-8](https://doi.org/10.1016/s0165-2478(02)00229-8).

Вклад авторов:

Концепция статьи – Соловьева А.В.

Написание текста – Соловьева А.В., Алейникова Е.Ю., Гуленкова К.А., Кузнецова О.А., Ермоленко К.С.

Обзор литературы – Соловьева А.В., Алейникова Е.Ю., Гуленкова К.А., Кузнецова О.А., Ермоленко К.С.

Перевод на английский язык – Соловьева А.В., Алейникова Е.Ю., Гуленкова К.А., Кузнецова О.А., Ермоленко К.С.

Анализ материала – Соловьева А.В., Алейникова Е.Ю., Гуленкова К.А., Кузнецова О.А., Ермоленко К.С.

Статистическая обработка – Соловьева А.В., Алейникова Е.Ю., Гуленкова К.А., Кузнецова О.А., Ермоленко К.С.

Contribution of authors:

Concept of the article – Alina V. Solovyeva

Text development – Alina V. Solovyeva, Ekaterina Yu. Aleynikova, Kristina A. Gulenkova, Olga A. Kuznetsova, Kristina S. Ermolenko

Literature review – Alina V. Solovyeva, Ekaterina Yu. Aleynikova, Kristina A. Gulenkova, Olga A. Kuznetsova, Kristina S. Ermolenko

Translation into English – Alina V. Solovyeva, Ekaterina Yu. Aleynikova, Kristina A. Gulenkova, Olga A. Kuznetsova, Kristina S. Ermolenko

Material analysis – Alina V. Solovyeva, Ekaterina Yu. Aleynikova, Kristina A. Gulenkova, Olga A. Kuznetsova, Kristina S. Ermolenko

Statistical processing – Alina V. Solovyeva, Ekaterina Yu. Aleynikova, Kristina A. Gulenkova, Olga A. Kuznetsova, Kristina S. Ermolenko

Согласие пациентов на публикацию: не применимо.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: not applicable.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Соловьева Алина Викторовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; av_soloveva@mail.ru

Алейникова Екатерина Юрьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; ketall@mail.ru

Гуленкова Кристина Артуровна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; oneil98@mail.ru

Кузнецова Ольга Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; koa.15@mail.ru

Ермоленко Кристина Станиславовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; k.s.ermolenko@yandex.ru

Information about authors:

Alina V. Solovyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology, Peoples' Friendship University of Russia; 8, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; av_soloveva@mail.ru

Ekaterina Yu. Aleynikova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology, Peoples' Friendship University of Russia; 8, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ketall@mail.ru

Kristina A. Gulenkova, Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology, Peoples' Friendship University of Russia; 8, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; oneil98@mail.ru

Olga A. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology, Peoples' Friendship University of Russia; 8, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; koa.15@mail.ru

Kristina S. Ermolenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology, Peoples' Friendship University of Russia; 8, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; z.kristinast@yandex.ru

Случай успешного родоразрешения у пациентки с лейомиомой матки больших размеров

А.Г. Ящук^{1✉}, alfiya_galimovna@mail.ru, Д.А. Фаткуллина¹, А.Р. Янбарисова¹, Э.Ф. Бердигулова¹, З.Г. Гурова², А.Р. Искандарова³, З.Ф. Гайнанова³

¹ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

² Городской клинический перинатальный центр; 450065, Россия, Уфа, ул. Кольцевая, д. 131

³ Городская клиническая больница №3; 450065, Россия, Уфа, ул. Правды, 19

Резюме

Лейомиома матки встречается у женщин старше 35 лет в 25–30% и у беременных примерно в 3–12%. Однако у 10% беременных женщин она оказывается случайной находкой и выявляется с помощью ультразвукового обследования в I триместре беременности. Примерно у 10–30% беременных с лейомиомой матки наблюдаются осложнения во время беременности, родов и послеродовом периоде. В статье продемонстрирован случай успешного родоразрешения у пациентки с миомой матки на доношенном сроке беременности с сохранением репродуктивной функции в условиях родильного дома 3-го уровня. На сроке 38–39 недель пациентка госпитализирована в роддом. Решением консилиума беременная подготовлена на плановое оперативное родоразрешение. Проведена нижнесрединная лапаротомия для адекватного доступа. Выполнено кесарево сечение в нижнем сегменте по Дерфлеру. В ходе операции извлечена живая, доношенная девочка массой 3600 г и ростом 53 см, 7/8 баллов по шкале Апгар. Слева по передней поверхности матки в области дна определяется субсерозный миоматозный узел на ножке размером 300*220*150 мм. Тупым и острым путем произведено рассечение спаек с последующим удалением миоматозного узла весом более 1 кг. Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка выписана на 5-е сутки. В нашем клиническом случае выполнена успешная миомэктомия во время планового кесарева сечения. Данный вид оперативного вмешательства можно считать безопасным вариантом в тщательно отобранных случаях и экономически эффективным методом. Однако этот метод должен выполняться опытными хирургами, владеющими техникой и принимающими во внимание размер и расположение миоматозного узла.

Ключевые слова: беременность, кесарево сечение, субсерозный миоматозный узел, нижнесрединная лапаротомия, миомэктомия

Для цитирования: Ящук А.Г., Фаткуллина Д.А., Янбарисова А.Р., Бердигулова Э.Ф., Гурова З.Г., Искандарова А.Р., Гайнанова З.Ф. Случай успешного родоразрешения у пациентки с лейомиомой матки больших размеров. *Медицинский совет.* 2023;17(5):114–118. <https://doi.org/10.21518/ms2023-110>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A case of successful delivery in a patient with large uterine leiomyoma

Alfiya G. Yashchuk^{1✉}, alfiya_galimovna@mail.ru, Dinara A. Fatkullina¹, Aliya R. Yanbarisova¹, Enge F. Berdigulova¹, Zuhra G. Gurova², Aliya R. Iskandarova³, Zilya F. Gainanova³

¹ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

² City Clinical Perinatal Centre; 131, Koltsevaya St., Ufa, 450065, Russia

³ City Clinical Hospital No. 3; 19, Pravdy St., Ufa, 450065, Russia

Abstract

Uterine leiomyoma occurs in women over 35 years of age in 25–30% and in pregnant women in about 3–12%. However, in 10% of pregnant women, it turns out to be an accidental finding and is detected by ultrasound examination in the first trimester of pregnancy. Approximately 10–30% of pregnant women with uterine leiomyoma have complications during pregnancy, childbirth and the postpartum period. The article demonstrates a case of successful delivery in a patient with uterine myoma at full-term pregnancy with preservation of reproductive function in a maternity hospital of the 3rd level. In the period of 38–39 weeks, the patient was hospitalized in the maternity hospital. By the decision of the council, the pregnant woman was prepared for a planned operative delivery. A lower median laparotomy was performed for adequate access. Performed caesarean section in the lower segment according to Defler. During the operation, a live, full-term girl weighing 3600 g and height 53 cm, 7/8 points on the Apgar scale was extracted. On the left, along the anterior surface of the uterus in the bottom area, a subserous myomatous node on a pedicle is determined, measuring 300*220*150 mm. Blunt and sharp dissection of adhesions was performed, followed by removal of a myomatous node weighing more than 1 kg. The postoperative period was uneventful. The patient was discharged on the 5th day. In our clinical case, a successful myomectomy was performed during a planned caesarean section. This type of surgery can be considered a safe option in carefully selected cases and a cost-effective method. However, this method should be performed by experienced surgeons who are skilled in the technique and take into account the size and location of the myomatous node.

Keywords: pregnancy, caesarean section, subserosal uterine leiomyoma, lower midline incision, myomectomy

For citation: Yaschuk A.G., Fatkullina D.A., Yanbarisova A.R., Berdigulova E.F., Gurova Z.G., Iskandarova A.R., Gainanova Z.F. A case of successful delivery in patients with large uterine leiomyoma. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(5):114–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-110>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лейомиома матки является наиболее распространенным доброкачественным образованием матки [1], поражающим все чаще женщин репродуктивного возраста. Это может быть обусловлено как совершенствованием диагностики, так и широким распространением «агрессивных» акушерских и гинекологических вмешательств и воспалительных заболеваний гениталий [2, 3]. Основным осложнением миомы матки является бесплодие, которым страдает каждая 5-я женщина [4].

В 25–70%, по данным зарубежных и отечественных авторов, данное заболевание встречается у женщин репродуктивного возраста [5–7], в 3–12% – у беременных [8]. У 10% женщин миома матки выявляется с помощью ультразвукового обследования в I триместре беременности и является случайной находкой [9]. У большинства беременных женщин лейомиома матки протекает бессимптомно [10]. Однако примерно у 10–30% беременных с лейомиомой матки наблюдаются осложнения во время беременности, родов и послеродовом периоде [11–13].

Несмотря на множество опубликованных тематических исследований по миомэктомии во время кесарева сечения, подтверждающих ее безопасность без каких-либо значительных осложнений, многие акушеры-гинекологи сторонятся данной операции из-за высоких рисков развития неконтролируемого кровотечения.

Мы провели проспективный анализ клинического случая течения беременности и ее исхода у женщины с субсерозным миоматозным узлом на ножке размером 300*220*150 мм на базе родильного дома 3-го уровня ГБУЗ «Родильный дом №3» г.Уфа.

У пациентки проводилась оценка анамнеза, лабораторных исследований: общего анализа крови, биохимического исследования крови, гемостазиограммы, результатов ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза на протяжении всего периода беременности.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В отделение патологии беременных Родильного дома №3 неоднократно поступала беременная М. 38 лет с жалобами на периодические тянущие боли внизу живота, боли в области левого подреберья, изжогу. Появление данных симптомов отмечает с 30-й недели беременности.

Из акушерского анамнеза: данная беременность вторая, предстоящие роды первые. Первая беременность завершилась самопроизвольным выкидышем в 2020 г. Настоящая беременность протекала с осложнениями:

токсикоз первой половины беременности, гестационный сахарный диабет, анемия легкой степени, COVID-19 на сроке 3–4 недели беременности.

Гинекологический анамнез: миома матки впервые выявлена после самопроизвольного выкидыша в 2020 г.

Из перенесенных заболеваний в 2009 г. острый аппендицит, осложненный перитонитом.

Во время данной беременности на первом УЗИ-скрининге на сроке 13–14 недель по левому ребру матки ближе ко дну был обнаружен субсерозный миоматозный узел неоднородной структуры и кровотоком в толще, размерами 121*80*140 мм с постепенным ростом, как было зафиксировано при последующих ультразвуковых исследованиях, достигая размера 150*140*106 мм.

На сроке 38–39 недель при очередной госпитализации в роддом установлено косое положение плода. Решением консилиума после получения информированного письменного согласия от пациентки беременная подготовлена на плановое оперативное родоразрешение.

Проведена нижнесрединная лапаротомия для адекватного доступа. Выполнено кесарево сечение в нижнем сегменте по Дерфлеру. В ходе операции извлечена живая, доношенная девочка массой 3600 г и ростом 53 см, 7/8 баллов по шкале Апгар. Произведена ревизия органов брюшной полости и малого таза. Слева по передней поверхности матки в области дна определяется субсерозный миоматозный узел на ножке размером 300*220*150 мм. Отмечается выраженный спаечный процесс, в связи с чем доступ к узлу затруднен. Произведено рассечение спаек с последующим удалением миоматозного узла весом более 1 кг (*рис.*). Гемостаз достигнут. Произведено дренирование брюшной полости через основной разрез.

Кровопотеря составила 800 мл, что было аналогично другим операциям кесарева сечения, в гистологическом исследовании – миома обычного типа.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка выписана на 5-е сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ

В современной литературе представлены неоднозначные мнения по поводу интраоперационной миомэктомии при плановом абдоминальном родоразрешении.

В 10–40% случаев могут наблюдаться антенатальные осложнения в виде невынашивания беременности, дегенеративных изменений, неправильного предлежания, отслойки плаценты, преждевременных родов, дисфункциональных родов или гипотонии матки, повышенной вероятности оперативного родоразрешения, что увеличивает заболеваемость и смертность матери и плода [14].

- **Рисунок.** Субсерозный миоматозный узел на ножке размером 300*220*150 мм весом более 1 кг
- **Figure.** Pedunculated subserosal uterine leiomyoma measuring 300*220*150 mm and weighing more than 1 kg



A.S. Roman, K.M. Tabsh в своем ретроспективном исследовании пришли к выводу, что у отдельных пациенток миомэктомия во время кесарева сечения не приводит к повышенному риску внутриутробных или краткосрочных послеродовых осложнений [15]. Это мнение было поддержано O. Kaуtas et al. Они сравнили 40 женщин, перенесших миомэктомию во время кесарева сечения, с контрольной группой, состоящей из 80 женщин с миомами, которым было проведено только кесарево сечение. Не было выявлено существенной разницы в частоте

кровотечений между 2 группами (12,5 и 11,3%) [16]. D. Brown et al. сравнили 16 женщин с лейомиомой матки во время беременности, которым проводилось кесарево сечение, с 16 женщинами без лейомиомы матки, которым в тот же период было проведено оперативное родоразрешение. Они не обнаружили никакой разницы в кровопотере или заболеваемости между 2 группами и пришли к выводу, что такой вид оперативного вмешательства может быть безопасным, когда выполняется опытной командой [17].

Проведение двусторонней перевязки маточных артерий сразу после рождения плода значительно снижает как интраоперационную, так и послеоперационную кровопотерю и риск гистерэктомии [18].

Тем не менее для удаления лейомиомы во время кесарева сечения должны быть четкие показания [19, 20], т. к. повышается риск кровотечения, необходимость переливания крови и гистерэктомии.

В нашем случае миомэктомия была неизбежна, т. к. отмечался рост миоматозного узла больших размеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем клиническом случае выполнена успешная миомэктомия во время планового кесарева сечения. При данном виде оперативного вмешательства отсутствует необходимость повторного оперативного вмешательства для пациентки. Метод можно считать безопасным и экономически эффективным. Однако операция должна выполняться опытными хирургами, владеющими техникой и принимающими во внимание размер и расположение миоматозного узла.

Поступила / Received 30.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.02.2023

Принята в печать / Accepted 20.02.2023

Список литературы / References

1. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. *Миома матки*. М.: Медицинское информационное агентство; 2006. 176 с. Режим доступа: https://static.insales-cdn.com/files/1/4631/17297943/original/mioma_matki_tihomirov_sod.pdf. Tikhomirov A.L., Lubnin D.M. *Myoma of the uterus*. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2006. 176 p. (In Russ.) Available at: https://static.insales-cdn.com/files/1/4631/17297943/original/mioma_matki_tihomirov_sod.pdf.
2. Буянова С.Н., Юдина Н.В., Гукасян С.А., Мгелиашвили М.В. Современные аспекты роста миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(4):42–48. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2012/4/031726-6122201248?ysclid=lfzq34cxmp227044151>. Buyanova S.N., Yudina N.V., Gukasyan S.A., Mgeliasvili M.V. Uterine myoma growth: Current aspects. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012;12(4):42–48. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2012/4/031726-6122201248?ysclid=lfzq34cxmp227044151>.
3. Борщева А.А., Шабанова Р.И., Перцева Г.М. Течение беременности и родов при миоме матки. Клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;(1):155–160. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/techenie-beremennosti-i-rodov-pri-miome-matki-klinicheskij-sluchay>. Borscheva A.A., Shabanova R.I., Pertseva G.M. Pregnancy and childbirth course with uterine myoma. Clinical case. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;(1):155–160. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/techenie-beremennosti-i-rodov-pri-miome-matki-klinicheskij-sluchay>.
4. Буянова С.Н., Логутова Л.С., Шукина Н.А., Мгелиашвили М.В., Юдина Н.В., Гукасян С.А. и др. Миомэктомия вне и во время беременности: показания, особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(2):95–100. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/2/031726-61222013220?ysclid=lfzq4jz1y1621545809>. Buyanova S.N., Logutova L.S., Shchukina N.A., Mgeliasvili M.V., Iudina N.V., Gukasyan S.A. et al. Myomectomy in pregnancy and non-pregnancy: indications, the specific features of surgical policy and anesthesia, preoperative preparation and rehabilitation. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(2):95–100. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/2/031726-61222013220?ysclid=lfzq4jz1y1621545809>.
5. Адамян Л.В., Сонова М.М., Шамугия Н.М. Опыт применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении миомы матки (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2014;(4):34–38. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemny-reproduktsii/2014/4/031025-7217201448?ysclid=lfzq8ia0uo508787464>. Adamyan L.V., Sonova M.M., Shamugia N.M. The experience of uterine fibroids treatment with selective progesterone-receptor modulator. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2014;(4):34–38. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemny-reproduktsii/2014/4/031025-7217201448?ysclid=lfzq8ia0uo508787464>.
6. Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Кнышева И.Г., Гришин И.И., Степанян А.В. Беременность и роды у пациенток после эмболизации маточных артерий.

- Вестник РГМУ*. 2011;(2):26–29. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/beremennost-i-rody-u-patsientok-s-miomoy-matki-posle-embolizatsii-matochnyh-arteriy/viewer>.
- Dobrokhotova Yu.E., Jobava E.M., Krysheva I.G., Geishin I.I., Stepanyan A.V. Pregnancy and childbirth in patients with uterine myoma after uterine arteries embolization. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2011;(2):26–29. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/beremennost-i-rody-u-patsientok-s-miomoy-matki-posle-embolizatsii-matochnyh-arteriy/viewer>.
- Catherino W.H., Parrott E., Segars J. Proceedings from the National Institute of Child Health and Human Development conference on the Uterine moroid Research a date Workshop. *Fertil Steril*. 2011;95(1):9–12. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.08.049>.
 - Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. *Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии*. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2003. 236 с. Режим доступа: <https://akusher-lib.ru/books/mioma-matki-problemy-patogeneza-i-patogeneticheskoy-terapii/>. Savitsky G.A., Savitsky A.G. *Myoma of the uterus. Problems of pathogenesis and pathogenetic therapy*. St Petersburg: EHLBI-SPb; 2000. 236 p. (In Russ.) Available at: <https://akusher-lib.ru/books/mioma-matki-problemy-patogeneza-i-patogeneticheskoy-terapii/>.
 - Laughlin S.K., Baird D.D., Savitz D.A., Herring A.A., Hartmann K.E. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy. An ultrasound screening study. *Obstet Gynecol*. 2009;113(3):630–635. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318197bbaf>.
 - Ezzedine D., Norwitz E.R. Are women with uterine fibroids at increased risk for adverse pregnancy outcome? *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(1):119–127. <https://doi.org/10.1097/GRF.000000000000169>.
 - Можейко Л.Ф., Лапотко М.Л., Карбанович В.О. Исходы беременности и родов у женщин с миомой матки. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2012;(5):389–391. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18353522&ysclid=lfzr9t9imu829910426>. Mozheiko L.F., Lapotko M.L., Karbanovich V.O. Outcomes of pregnancy and childbirth in women with uterine myoma. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2012(5):389–391. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18353522&ysclid=lfzr9t9imu829910426>.
 - Можейко Л.Ф., Лапотко М.Л., Карбанович В.О. Современные аспекты этиопатогенеза и классификации миомы матки. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2013;(1):56–61. Режим доступа: https://rz.recipe.by/ru/?editions=2013-25-n1&group_id=item_1&article_id=line_4. Mozheiko L.F., Lapotko M.L., Karbanovich V.O. Modern aspects of etiopathogenesis and classification of uterine fibroids. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2013;(1):56–61. (In Russ.) Available at: https://rz.recipe.by/ru/?editions=2013-25-n1&group_id=item_1&article_id=line_4.
 - Milazzo G.N., Catalano A., Badia V., Mallozzi M., Caserta D. Myoma and myomectomy: Poor evidence concern in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(12):1789–1804. <https://doi.org/10.1111/jog.13437>.
 - Ma P.C., Juan Y.C., De Wang, Chen C.H., Liu W.M., Jeng C.J. A huge leiomyoma subjected to a myomectomy during caesarean section. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2010;49(2):220–222. [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(10\)60048-4](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(10)60048-4).
 - Roman A.S., Tabsh K.M. Myomectomy at time of cesarean delivery: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2004;4(1):14. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-4-14>.
 - Kaymak O., Ustunyurt E., Okyay R.E., Kalyoncu S., Mollamahmutoglu L. Myomectomy during caesarean section. *Int J Gynecol Obstet*. 2005;89(2):90–93. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2004.12.035>.
 - Brown D., Fletcher H.M., Myrie M.O., Reid M. Caesarean myomectomy – a safe procedure. A retrospective case controlled study. *J Obstet Gynaecol*. 19(2):139–141. <https://doi.org/10.1080/01443619965435>.
 - Murmu S. Successful myomectomy during caesarean section: a case report. *Int J Contemp Med Res*. 2019;6(9):44–45. Available at: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sea-202586>.
 - Ищенко А.И., Ланчинский В.И., Мурашко А.В. Кесарево сечение и миомэктомия. *Гинекология*. 2012;14(4):39–43. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2012/gn2012_14_4/kesarevo-sechenie-i-miomektomiya/?ysclid=lfz562u316590404297. Ishtenko A., Lanchinsky V., Murashko A.V. Caesarea section and myomathectomy. *Gynecology*. 2012;14(4):39–43. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2012/gn2012_14_4/kesarevo-sechenie-i-miomektomiya/?ysclid=lfz562u316590404297.
 - Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А., Попов А.А. *Оперативная гинекология*. М.: МЕДпресс-информ; 2018. 319 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01009674806>. Krasnopolskii V.I., Buyanova S.N., Shchukina N.A., Popov A.A. *Operative gynecology*. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 319 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01009674806>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Янбарисова А.Р., Бердигулова Э.Ф.

Написание текста – Фаткуллина Д.А.

Сбор и обработка материала – Гурова З.Г., Искандарова А.Р., Гайнанова З.Ф.

Редактирование – Ящук А.Г.

Contribution of authors:

Research concept and design – Aliya R. Yanbarisova, Enge F. Berdigulova

Text development – Dinara A. Fatkullina

Collection and processing of material – Zukhra G. Gurova, Aliya R. Iskandarova, Zilya F. Gainanova

Editing – Alfiya G. Yashchuk

Согласие пациентов на публикацию. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.

Обмен исследовательскими данными. Данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent. Patient signed an informed consent for the publication of her data and images.

Research data sharing. Derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Ящук Альфия Галимовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>; alfiya_galimovna@mail.ru

Фаткуллина Динара Акрамджановна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-9615-2134>; mukhamadzhanova91@gmail.com

Янбарисова Алия Ринатовна, студент, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3799-4080>; yanbarisova1999@mail.ru

Бердигулова Энже Филюсовна, студент, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5111-0256>; berdigulova_enzhe@mail.ru

Гурова Зухра Гельмешариповна, к.м.н., отличник здравоохранения, заслуженный врач РБ, врач высшей категории, заслуженный работник здравоохранения РФ, главный врач, Городской клинический перинатальный центр; 450065, Россия, Уфа, ул. Кольцевая, д. 131; <https://orcid.org/0000-0002-9535-3014>; zgurova16@yandex.ru

Искандарова Алия Раифовна, врач акушер-гинеколог акушерского отделения, Городская клиническая больница №3; 450065, Россия, Уфа, ул. Правды, 19; <https://orcid.org/0000-0002-1985-6402>; aliya-i@yandex.ru

Гайнанова Зилия Фагимовна, врач акушер-гинеколог акушерского отделения, Городская клиническая больница №3; 450065, Россия, Уфа, ул. Правды, 19; <https://orcid.org/0000-0001-8487-5119>; zilyagainanova68@gmail.com

Information about the authors:

Alfiya G. Yaschuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Institute of Additional Professional Education; Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>; alfiya_galimovna@mail.ru

Dinara A. Fatkullina, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9615-2134>; mukhamadzhanova91@gmail.com

Aliya R. Yanbarisova, Student, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3799-4080>; yanbarisova1999@mail.ru

Enge F. Berdigulova, Student, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5111-0256>; berdigulova_enzhe@mail.ru

Zukhra G. Gurova, Cand. Sci. (Med.), Excellent healthcare Worker, Honored Doctor of the Republic of Bashkortostan, Doctor of the Highest Category, Honored Healthcare Worker of the Russian Federation, Chief Physician, City Clinical Perinatal Centre; 131, Koltsevaya St., Ufa, 450065, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9535-3014>; zgurova16@yandex.ru

Aliya R. Iskandarova, Obstetrician-Gynecologist of the Obstetric Department, City Clinical Hospital No. 3; 19, Pravdy St., Ufa, 450065, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1985-6402>; aliya-i@yandex.ru

Zilya F. Gainanova, Obstetrician-Gynecologist of the Obstetric Department, City Clinical Hospital No. 3; 19, Pravdy St., Ufa, 450065, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8487-5119>; zilyagainanova68@gmail.com

Варианты поражения систем и органов у пациенток при различных подтипах тромботической микроангиопатии в акушерской практике

А.И. Балакирева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0362-580X>, koluvanova@gmail.com

Т.В. Кирсанова², <https://orcid.org/0000-0002-6125-590X>, a_tatya@mail.ru

Т.Н. Краснова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7647-3942>, krasnovamgu@yandex.ru

Т.А. Федорова², <https://orcid.org/0000-0001-6883-4456>, tfedorova1@mail.ru

А.В. Пырегов², <https://orcid.org/0000-0001-8382-9671>, pyregov@mail.ru

¹ Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, ул. Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Все варианты тромботической микроангиопатии (ТМА) в акушерской практике имеют разнообразную клиническую картину и могут проявляться поражением различных систем и органов, что зачастую затрудняет или спутывает диагностику, тем самым замедляя старт необходимой терапии.

Цель исследования. Изучить клинические проявления различных вариантов ТМА в акушерской практике.

Материалы и методы. В исследование было включено 313 пациенток, из которых у 71 женщины был установлен диагноз «аГУС», у 124 – «HELLP-синдром», у 70 – «ПЭ» различной степени выраженности, также была выделена группа пациенток с более редкими причинами ТМА: ТТП и сепсисом – 13 пациенток, 35 пациенток без признаков ТМА были включены в контрольную группу. Были оценены и сопоставлены основные клинические, лабораторные и инструментальные данные.

Результаты. Было выявлено поражение различных систем и органов при различных вариантах ТМА в акушерской практике. Поражение почек, печени, нервной системы, органа зрения было отмечено у пациенток с аГУС, HELLP-синдромом, ТТП, септическими ТМА и ПЭ, тогда как поражение кожи, сердечно-сосудистой системы и легких было выявлено у пациенток из всех групп, кроме ПЭ. Также у пациенток из первых трех групп были выявлены тромботические осложнения мелких и крупных сосудов. Максимальную тяжесть полиорганных проявлений продемонстрировали пациентки с аГУС.

Выводы. Тромботическая микроангиопатия в акушерстве носит генерализованный характер, а разнообразные проявления органной дисфункции требуют мультидисциплинарного подхода к таким пациенткам.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, HELLP-синдром, пре-эклампсия, экулизумаб

Для цитирования: Балакирева А.И., Кирсанова Т.В., Краснова Т.Н., Федорова Т.А., Пырегов А.В. Варианты поражения систем и органов у пациенток при различных подтипах тромботической микроангиопатии в акушерской практике. *Медицинский совет.* 2023;17(5):119–129. <https://doi.org/10.21518/ms2023-015>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Variants of system and organ damage in patients with various thrombotic microangiopathy subtypes in obstetric practice

Alina I. Balakireva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0362-580X>, koluvanova@gmail.com

Tatiana V. Kirsanova², <https://orcid.org/0000-0002-6125-590X>, a_tatya@mail.ru

Tatiana N. Krasnova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7647-3942>, krasnovamgu@yandex.ru

Tatiana A. Fedorova², <https://orcid.org/0000-0001-6883-4456>, tfedorova1@mail.ru

Alexey V. Pyregov², <https://orcid.org/0000-0001-8382-9671>, pyregov@mail.ru

¹ Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University; 27, Bldg. 10, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119991, Russia

² Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. All thrombotic microangiopathy (TMA) variants in obstetric practice have a diverse clinical presentation and can manifest as various system and organ damage, which often makes it difficult or interfere with the diagnostic assessment, thus slowing down initiation of the necessary therapy.

Aim. To study the clinical presentations of various TMA variants in obstetric practice.

Materials and methods. A total of 313 pregnant women were enrolled in the study, of which atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) was diagnosed in 71 women, "HELLP syndrome" in 124 women, and "PE" with varied severity in 70 women. A group of patients with more rare causes of TMA was also identified: TTP and sepsis in 13 patients, and 35 patients without signs of TMA were included in the control group. We assessed and compared the main clinical, laboratory and instrumental findings.

Results. The study identified damage to various systems and organs in various TMA types in obstetric practice. The damage to kidneys, liver, nervous system, visual organs was observed in patients with aHUS, HELLP syndrome, TTP, septic TMA and PE, while the damage to skin, cardiovascular system and lungs was detected in patients from all groups except for PE. Small and large vessel thrombotic complications were detected in patients from the former three groups. The patients with aHUS showed the maximum multisystemic presentation severity.

Conclusions. The thrombotic microangiopathy in obstetrics is generalized in nature, and various symptoms of organ dysfunction require a multidisciplinary approach to such patients.

Keywords: thrombotic microangiopathy, atypical hemolytic-uremic syndrome, HELLP syndrome, preeclampsia, eculizumab

For citation: Balakireva A.I., Kirsanova T.V., Krasnova T.N., Fedorova T.A., Pyregov A.V. Variants of system and organ damage in patients with various thrombotic microangiopathy subtypes in obstetric practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(5):119–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-015>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В акушерской практике в течение последних лет отмечается увеличение частоты встречаемости различных вариантов тромботических микроангиопатий (ТМА), таких как преэклампсия (ПЭ), HELLP-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), а также вторичные ТМА, ассоциированные с инфекцией.

Основным морфологическим признаком для всех вариантов ТМА является формирование тромбов в просвете капилляров и артериол, которые могут приводить к полной окклюзии просвета сосудов с последующим ишемическим поражением различных органов-мишеней, в первую очередь почек [1, 2]. Однако все варианты ТМА в акушерской практике имеют разнообразную клиническую картину и могут проявляться поражением различных систем и органов, что зачастую затрудняет или спутывает диагностику, тем самым замедляя старт необходимой терапии.

Целью нашего исследования стало изучение клинических проявлений различных вариантов ТМА в акушерской практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было оценено течение беременности у 313 женщин на сроке от 9 до 41 нед. В исследование были включены женщины в возрасте от 17 до 46 лет (средний возраст $31,52 \pm 3,63$ года), наблюдавшиеся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» в период с 2011 по 2021 г.

Пациентки были разделены на 5 основных групп: первую группу составила 71 пациентка с аГУС; во вторую группу были включены 124 пациентки с HELLP-синдромом; третья группа включала в себя 13 пациенток с другими вариантами ТМА, причиной которых стали и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ($n = 5$),

и сепсис ($n = 8$). Несмотря на разнородность, эти пациентки были объединены в одну группу преимущественно в связи с крайне малым количеством пациенток, а также в связи с тем, что сепсис-ассоциированная микротромботическая болезнь связана с дефицитом ADAMTS-13; четвертая группа была представлена 70 пациентками с ПЭ (по 35 пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ); пятая группа была контрольной и включала в себя 35 соматически здоровых пациенток с физиологическим течением данной беременности без признаков ТМА.

Диагноз «аГУС» был установлен на основании возникновения или прогрессии признаков ТМА после родоразрешения с исключением инфекционного процесса и других вариантов ТМА (отрицательные значения антифосфолипидных антител и АНФ – для исключения АФС и СКВ; уровень ADAMTS-13 более 10% – для исключения ТТП; отрицательный анализ стула на шига-токсин-продуцирующий *E. coli* – для исключения типичного ГУС).

Для постановки диагноза HELLP-синдрома использовались критерии Tennessee: тромбоциты $< 100\ 000^9/\text{л}$, АСТ или АЛТ > 70 ЕД/л, ЛДГ > 600 ЕД/л, развившиеся во время беременности и купировавшиеся в течение 48 ч после родоразрешения.

ТТП была диагностирована при активности ADAMTS-13 менее 10%. Диагноз сепсиса был установлен согласно SSC 3 (от англ. Surviving Sepsis Campaign): 2 и более баллов по шкале SOFA в сочетании с установленным или подозреваемым очагом инфекции.

Диагноз преэклампсии был установлен согласно действующим федеральным клиническим рекомендациям: для умеренной ПЭ повышение САД 140–160 мм рт. ст. или ДАД 90–110 мм рт. ст. впервые выявленного или на фоне ХАГ в сочетании с протеинурией более 0,3 г/сут, а также уровень САД более 160 мм рт. ст., ДАД более 110 мм рт. ст. и протеинурия более 3,0 г/л или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности для тяжелой ПЭ.

Клинико-лабораторное обследование. Всем пациенткам выполнялось общеклиническое обследование,

которое включало клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови: общий белок, креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, ЛДГ, показатели коагулограммы: Д-димер. Анемию определяли при уровне гемоглобина < 110 г/л у беременных, тромбоцитопению – при уровне тромбоцитов < 150 тыс.

Критериями АГ у беременных считалось повышение систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. При необходимости производились дополнительные инструментальные методы обследования (табл. 1): МРТ/КТ головного мозга для исключения очагового поражения головного мозга или ОНМК; рентген или КТ ОГК при подозрении на ТЭЛА, интерстициальные поражения или отек легких; ЭКГ и Эхо-КГ сердца для оценки ритма, фракции выброса, исключения гидроперикарда и других патологий сердца; КТ ОБП с в/в контрастированием при дифференциальной диагностике мезентериального тромбоза; ЭГДС в связи с подозрением на язвенное поражение верхних отделов ЖКТ или при желудочно-кишечном кровотечении; УЗИ ОБП и почек выполнялось всем пациенткам из первой, второй и третьей групп. При подозрении на тромбоз глубоких или поверхностных вен нижних или верхних конечностей выполнялось УЗДГ. Все пациентки с ПЭ были консультированы офтальмологом согласно медико-экономическим стандартам. Остальные пациентки при наличии показаний были консультированы профильными специалистами. Офтальмологом были осмотрены 80 пациенток: 45 – с HELLP-синдромом и 35 – с аГУС и другими вариантами ТМА. Консультация невролога с проведением специальных тестирований, выборочно с проведением ЭЭГ проводилась 30 пациенткам с аГУС, 42 пациенткам – с HELLP-синдромом и 5 пациенткам – с тяжелой ПЭ. 32 женщины: 18 – с аГУС и 14 – с HELLP- синдромом были консультированы дерматологом в связи с возникновением поражений кожи различной этиологии.

Статистический анализ. Все полученные результаты вносились в электронные таблицы MS Excel, статистическая обработка выполнялась с помощью программного пакета SPSS. Для выборки рассчитывались стандартные

- **Таблица 2.** Клиническая характеристика пациенток
- **Table 2.** Clinical characteristics of the patients

Клинические признаки	Группа 1 аГУС (n = 71)	Группа 2 HELLP-синдром (n = 124)	Группа 3 Другие ТМА (n = 13)	Группа 4 ПЭ (n = 70)	Группа 5 Контроль (n = 35)
Возраст, медиана (разброс)	30 (17–42)	33 (19–46)	31 (27–32)	32 (18–42)	33 (23–38)
Репродуктивный анамнез, n %: • Первородящие • Повторнобеременные	28 (44,4) 35 (55,6)	63 (51,6) 59 (48,4)	6 (46,2) 7 (53,8)	22 (31,4) 48 (68,6)	19 (54,3) 16 (45,7)
Срок родоразрешения/прерывания беременности, медиана (разброс)	33 (9–40)	32 (19–40)	32 (13–41)	35 (26–35)	37 (29–40)
Тип родоразрешения, n (%) • Кесарево сечение • Естественные роды	46 (65) 25 (35)	109 (88) 15 (12)	10 (77) 3 (23)	70 (100) -	26 (74) 9 (26)
Живорожденность, %	73	72	86	100	100
Многоплодные беременности, n %	2 (3)	16 (13)	-	-	-

- **Таблица 1.** Количество выполненных дополнительных обследований у пациенток с тромботическими микроангиопатиями

- **Table 1.** Number of additional tests performed in patients with thrombotic microangiopathies

Вид исследования	Группа 1 аГУС (n = 71)	Группа 2 HELLP-синдром (n = 124)	Группа 3 Другие ТМА (n = 13)	Группа 4 ПЭ (n = 70)
Рентген/КТ органов грудной клетки	44	26	6	0
УЗИ/КТ органов брюшной полости	71	124	13	70
КТ/МРТ головного мозга	32	43	6	1
ЭГДС	7	1	2	0
Эхо-КГ	36	46	4	0
УЗДГ вен	4	5	1	0
Консультация дерматолога	18	14	0	0
Консультация офтальмолога	28	45	7	70
Консультация невролога	30	42	0	5

статистические параметры. При проверке выборок на нормальность распределения использовался одновыборочный критерий Колмогорова – Смирнова. Значимость результатов оценивалась на основании уровня значимости $p < 0,05$. Все данные были распределены непараметрически, представлены в виде Me [25-й; 75-й квартили].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

При анализе поражения различных систем и органов на первый план выходило поражение почек в виде повышения АД и уровня креатинина, анурии/олигурии или протеинурии, которое было отмечено во всех группах

пациенток с ТМА. Повышение уровня креатинина было выявлено у всех (71/71 (100%)) пациенток из первой группы, у 48/124 (39%) пациенток из второй группы, у 7/13 (54%) женщин из третьей группы и 4/70 (6%) пациенток с тяжелой ПЭ из четвертой группы. Максимальные значения были выявлены у пациенток с аГУС, медиана составила 333,9 (209,0; 500,0) мкмоль/л с максимальным значением 1078 мкмоль/л. Две пациентки в дальнейшем достигли терминальной стадии почечной недостаточности. В группе с HELLP-синдромом уровень креатинина был в 3,5 раза ниже, чем в группе с аГУС, но также превышал нормальные значения, медиана составила 104,3 (87,6; 118,7) мкмоль/л, максимальное значение креатинина составило 355 мкмоль/л. Двум пациенткам проводилась кратковременная заместительная почечная терапия. Все пациентки с HELLP-синдромом полностью восстановили функцию почек к моменту выписки. В третьей группе медиана уровня креатинина составила 159,0 (94,0; 335,5) мкмоль/л. Стоит отметить тот факт, что уровень креатинина в третьей группе был преимущественно повышен за счет пациенток с сепсисом (уровень креатинина от 142 до 858 мкмоль/л). У пациенток с ТТП уровень креатинина был повышен только у одной женщины, и даже в этом случае незначительно превысил 100 мкмоль/л. Полученные значения варьировались от 84,7 до 101,1 мкмоль/л; 6/13 (46%) пациенткам с другими вариантами ТМА потребовались сеансы заместительной почечной терапии. В дальнейшем функция почек у всех пациенток с сепсисом и ТТП полностью восстановилась; 4 пациентки с тяжелой ПЭ в четвертой группе

имели повышение уровня креатинина до 117 мкмоль/л, который нормализовался после родоразрешения в течение 1–2 нед. у всех пациенток.

При анализе протеинурии, которая регистрировалась во всех группах пациенток с ТМА, максимальные значения были выявлены у пациенток с аГУС. У всех исследуемых женщин в этой группе была выявлена протеинурия выше референсного интервала (от 0,7 г/л до 17,9 г/л). Протеинурия была зарегистрирована у 117/124 (94%) пациенток с HELLP-синдромом. Максимальный уровень протеинурии у некоторых пациенток превышал 11 г/л. В третьей группе протеинурия была выявлена у 12/13 (92%) пациенток (у одной пациентки с ТТП уровень белка в моче не превышал 0,03 г/л). Также в первых трех группах было выявлено изменение мочевого осадка: эритроцитурия и лейкоцитурия. У всех пациенток из четвертой группы был выявлен белок в моче. Полученные лабораторные данные представлены в *табл. 3*, поражение различных систем и органов у пациенток с ТМА – в *табл. 4*.

Анемия и тромбоцитопения различной степени выраженности были отмечены только в группах пациенток с аГУС, HELLP-синдромом и другими вариантами ТМА (*табл. 3*). Тяжесть анемии была максимальной в первой группе пациенток, минимальный уровень гемоглобина составил 25 г/л. Во второй и третьей группах была зафиксирована анемия средней степени тяжести. Минимальный уровень гемоглобина был зафиксирован в группе с другими вариантами ТМА: у пациентки с ТТП минимальный уровень составил 22 г/л.

● **Таблица 3.** Лабораторные данные пациенток с тромботическими микроангиопатиями, Ме (Q1; Q3)

● **Table 3.** Laboratory test results of patients with thrombotic microangiopathies, Me (Q1; Q3)

Вид исследования	Группа 1 аГУС (n = 71)	Группа 2 HELLP-синдром (n = 124)	Группа 3 Другие ТМА (n = 13)	Группа 4 ПЭ (n = 35)	Группа 5 Контроль (n = 35)
Гемоглобин, 110–136 г/л	63,5 (55,0; 73,0)	90,0 (75,2; 103,5)	77,0 (66,5; 87,0)	118,0 (108,4; 128,7)	119,0 (112,0; 129,5)
Тромбоциты, 150–348 x 10 ⁹ кл/мл	36,5 (21,0; 55,5)	80,0 (46,0; 113,2)	59,5 (22,5; 153,7)	187,5 (145,0; 232,3)	215,0 (176,5; 267,0)
АСТ, 0–40,00 Ед/л	174,5 (61,7; 351,9)	134,4 (79,9; 304,7)	158,0 (30,5; 280,3)	27,0 (17,6; 35,3)	23,0 (17,7; 28,1)
АЛТ, 0–40,00 Ед/л	163,2 (82,5; 330,1)	111,6 (31,7; 217,8)	62,3 (23,5; 156,5)	24,4 (13,7; 33,9)	17,8 (11,0; 25,4)
ЛДГ, 207–314 Ед/л	2377,0 (1105,7; 3522,9)	1193,2 (653,9; 1331,0)	2038,0 (580,1; 2874,9)	-	-
Общий белок, 56,4–71,7 г/л	47,4 (43,2; 52,3)	52,5 (47,2; 58,5)	53,0 (46,1; 65,9)	58,3 (55,2; 62,7)	63,0 (59,9; 64,3)
Креатинин, 53,0–90,0 мкмоль/л	333,9 (209,0; 500,0)	104,3 (87,6; 118,7)	159,0 (94,0; 335,5)	71,8 (61,2; 84,2)	69,1 (60,7; 78,1)
Мочевина, 1,3–5,2 ммоль/л	15,9 (10,6; 22,7)	6,0 (4,5; 7,7)	13,2 (6,0; 21,2)	4,4 (3,3; 5,5)	3,9 (3,2; 4,4)
Белок в моче, <0,033 г/л	4,45 (3,0; 5,4)	2,2 (0,42; 3,3)	2,1 (1,7; 3,0)	2,1 (1,5; 3,1)	0,0
D-dimer, 10–1550 нг/л	9100,0 (5497,0; 15614,0)	4497,0 (2618,5; 7250,5)	4646,0 (2801,5; 16900,0)	2373,0 (899,0; 1741,0)	1505,0 (1174,0; 2001,5)

● **Таблица 4.** Поражение различных систем и органов у пациенток с тромботическими микроангиопатиями
 ● **Table 4.** Various system and organ damage in patients with thrombotic microangiopathies

Вид/локализация поражения	Группа 1 аГУС (n = 71)	Группа 2 HELLP-синдром (n = 124)	Группа 3 Другие ТМА (n = 13)	Группа 4 ПЭ (n = 70)
Поражение почек				
Олигурия / анурия	71 (100%)	24 (19%)	8 (61%)	6 (8,6%)
Артериальная гипертензия				
• Тяжелая	53 (74%)	79 (64%)	2 (15%)	35 (50%)
• Умеренная	18 (25%)	45 (36%)	5 (38%)	35 (50%)
Нарушение функции почек				
• Креатинин > 90 мкмоль/л	71 (100%)	49 (39%)	7 (54%)	4 (6%)
Протеинурия	71 (100%)	117 (94%)	12 (92%)	70 (100%)
Потребность в ЗПТ	68 (96%)	2 (1,6%)	6 (46%)	-
Поражение печени				
Цитолиз	59 (83%)	116 (92%)	5 (38%)	3 (4%)
Поражение нервной системы				
Головная боль	33 (46%)	26 (21%)	10 (77%)	35 (50%)
Когнитивные нарушения	30 (42%)	42 (34%)	7 (54%)	5 (7%)
PRES-синдром		2 (1,6%)	-	1 (1,4%)
Эпизод острого психоза	1 (1,4%)	-	-	-
Симптоматическая ЭПИ-активность	5 (7%)	10 (8%)	-	-
ОНМК: ишемический тип	6 (8%)	1 (0,8%)	-	-
геморрагический тип	1 (1,4%)			
Отек мозга	8 (11%)	2 (1,6%)	2 (15%)	-
Поражение органа зрения				
	n = 28	n = 45	n = 7	n = 70
Ангиопатия сетчатки	10 (36%)	13 (29%)	1 (14%)	1 (1,4%)
Отек сетчатки	8 (29%)	10 (22%)	2 (28%)	4 (6%)
Отслойка сетчатки	2 (7%)	6 (13%)	-	-
Поражение кожи				
Петехии, гематомы	11 (15,5%)	12 (10%)	4 (31%)	-
Сетчатое ливедо	-	5 (4%)	-	-
Язвенно-некротические дефекты	7 (10%)	-	3 (23%)	-
Поражение желудочно-кишечного тракта				
Язвенно-некротическое поражение желудка	3 (4%)	-	1 (8%)	-
Острый панкреатит	1 (1,4%)	5 (4%)	-	-
Поражение сердца и легких				
Ишемические изменения	3 (4%)	-	-	-
Дилатация	3 (4%)	6 (5%)	-	-
Выпот в перикарде	8 (11%)	2 (1,6%)	3 (23%)	-
Снижение фракции выброса менее 55%	3 (4%)	1 (0,8%)	-	-

- **Таблица 4 (окончание).** Поражение различных систем и органов у пациенток с тромботическими микроангиопатиями
- **Table 4 (ending).** Various system and organ damage in patients with thrombotic microangiopathies

Вид/локализация поражения	Группа 1 аГУС (n = 71)	Группа 2 HELLP-синдром (n = 124)	Группа 3 Другие ТМА (n = 13)	Группа 4 ПЭ (n = 70)
Клапанная дисфункция	2 (3%)	1 (0,8%)	1 (8%)	-
Легочная гипертензия (>35 мм рт. ст.)	4 (6%)	21 (17%)	5 (38%)	-
Выпот в плевральных полостях	17 (24%)	8 (6%)	4 (31%)	-
Отек легких	12 (17%)	2 (1,6%)	3 (23%)	-
Тромботические осложнения				
ТЭЛА	3 (4%)	1 (0,8%)	-	-
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	2 (3%)	-	1 (8%)	-
Мезентериальный тромбоз	2 (3%)	-	-	-

Худшие показатели количества тромбоцитов были зафиксированы в первой группе пациенток. В четвертой и пятой группах анемии и тромбоцитопении зафиксировано не было. Исследование уровня ЛДГ проводилось только пациенткам из первых трех групп и было повышено у всех пациенток.

Поражение нервной системы было представлено преимущественно головной болью (чаще по типу мигрени с эпизодами светобоязни и мелькания мушек перед глазами), которая была выявлена у всех пациенток с признаками ТМА: у 33/71 (46%) пациентки с аГУС, 26/124 (21%) женщин – с HELLP-синдромом, 10/13 (77%) – с другими вариантами ТМА, а также у всех 35/70 (50%) пациенток с тяжелой ПЭ; 30/71 (42%) пациентка из первой группы, 42/124 (34%) пациентки из второй группы, 7/13 (54%) из третьей группы и 5/70 (7%) пациенток из четвертой группы с тяжелой ПЭ имели различные когнитивные нарушения, такие как нарушение восприятия времени и личности, трудности при ориентации в пространстве и во времени, сонливость, «туман перед глазами». Стоит отметить, что у одной пациентки с аГУС был зафиксирован эпизод острого психоза. Также у 2/124 (1,6%) пациенток с HELLP-синдромом и 1/70 (1,4%) пациенток с тяжелой ПЭ был выявлен синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES-синдром).

По данным инструментальных исследований у 8/71 (11%) пациентки из первой группы, 2/124 (1,6%) женщин из второй и 2/13 (15%) из третьей группы был достоверно диагностирован отек мозга. У 7/71 (8%) пациентки из первой группы и у 1/124 (0,8%) пациенток из второй группы было инструментально подтверждено острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Также у одной женщины (1,4%) из первой группы было диагностировано ОНМК по геморрагическому типу. При анализе данных ЭЭГ у 5/71 (7%) женщины из первой группы и у 10/124 (8%) пациенток из второй группы была выявлена симптоматическая ЭПИ-активность.

Кожные проявления. В первых трех группах были зарегистрированы различные варианты кожных проявлений ТМА. Кожно-геморрагический синдром, который проявлялся в виде петехий и гематом различной степени

выраженности, был отмечен у 11/71 (15,5%) пациентки из первой группы, у 12/124 (10%) женщин во второй группе, а также у 4/13 (31%) пациенток из третьей группы. Важно отметить, что в рамках поражения кожи у 5/124 (4%) пациенток из второй группы было выявлено сетчатое ливедо, которое имело генерализованный характер. Ишемические варианты поражения кожи были зафиксированы только у 7/71 (10%) пациентки из первой группы и у 3/13 (23%) женщин с сепсисом из третьей группы и проявлялись в виде язвенно-некротических дефектов.

Поражение органа зрения. Офтальмологом были осмотрены не все пациентки с ТМА. В первой группе по данным офтальмоскопии были выявлены различные признаки ишемии (резкое сужение артерий, умеренное расширение вен, ослабление макулярного рефлекса, множественные артериоло-венулярные окклюзии), ангиопатия или отек сетчатки у 20/28 (71%) пациенток, в двух случаях с отслойкой сетчатки. Стоит отметить, что у одной пациентки с аГУС без офтальмологических жалоб по данным периметрии были обнаружены множественные дефекты поля зрения обоих глаз в виде абсолютных и относительных скотом, которые подтверждались участками отслойки нейрорепителлия, выявленные при оптической когерентной томографии. Во второй группе поражение органа зрения было отмечено у 23/45 (51%) всех осмотренных офтальмологом пациенток с формированием отслойки сетчатки в ¼ случаев. У 1/7 (14%) и 2/7 (28%) пациенток из третьей группы были диагностированы ангиопатия и отек сетчатки соответственно. Все пациентки с ПЭ, согласно медицинским стандартам, были осмотрены офтальмологом: у 1/70 (1,4%) пациенток была выявлена ангиопатия сетчатки, у 4/70 (6%) пациенток с тяжелой ПЭ был установлен диагноз «Периферическая витреохориоретинальная дистрофия», что потребовало экстренного родоразрешения. Также у 1/70 (1,4%) пациенток с тяжелой ПЭ было диагностировано выпадение полей зрения.

Язвенно-некротическое поражение желудка по данным ЭГДС было диагностировано у 3/71 (4%) пациентки из первой группы, в одном случае с выраженным желудочно-кишечным кровотечением, сопровождающимся рвотой

кофейной гуши. Язвенное поражение желудка с элементами некроза было эндоскопически подтверждено у 1/13 (8%) пациенток из третьей группы.

Клинические признаки поражения поджелудочной железы по типу острого панкреатита были отмечены у 1/71 (1,4%) пациентки из первой группы и у 5/124 (4%) пациенток из второй группы, в т. ч. с повышением уровня глюкозы в крови максимально до 18 ммоль/л. У 2/124 (1,6%) пациенток было зарегистрировано повышение амилазы. Повышение глюкозы более 8 ммоль/л было выявлено у 9/71 (13%) женщины с аГУС и у 3/13 (23%) пациенток с другими вариантами ТМА. Всем женщинам из первых трех групп выполнено УЗИ органов брюшной полости, где были выявлены признаки диффузного изменения структуры паренхимы и увеличение размеров поджелудочной железы.

Признаки поражения печени в виде выраженного цитолиза были выявлены у пациенток с аГУС, HELLP-синдромом и другими вариантами ТМА. Повышение печеночных трансаминаз отмечалось у 49/59 (83%) пациенток из первой группы, у 109/118 (92%) пациенток во второй группе, достигающее максимально 65N. В третьей группе признаки цитолиза были отмечены у 4/11 (36%) пациенток. У 3/70 (4%) пациенток из четвертой группы с тяжелой ПЭ также было выявлено повышение уровня трансаминаз до 1,5–2N с последующей нормализацией показателей в течение 3–4 дней (табл. 3).

Поражение сердечно-сосудистой системы и легких. Признаки дилатации полостей сердца со снижением фракции выброса были выявлены у 3/71 (4%) пациентки с аГУС. В одном случае (1,41%) фракция выброса была ниже 50%, которая восстановилась к 18-м сут. Во второй группе у 6/124 (5%) женщин были отмечены признаки дилатации полостей сердца со снижением сократительной способности миокарда минимально до 40%. Фракция выброса в третьей группе была сохранна, колебалась в референсном интервале от 60 до 62%. Однако у 2/13 пациенток (15%) были выявлены клинические признаки сердечной недостаточности на фоне снижения ФВ более чем на 15% от исходного. Также у 8/71 (11%) пациентки с аГУС, 2/124 (1,6%) с HELLP-синдромом и 3/13 (23%) с другими вариантами ТМА по данным Эхо-КГ были зафиксированы признаки выпота в полость перикарда до 1 см толщиной. Клапанная дисфункция проявлялась в виде впервые выявленных пороков сердца (у пациентки с сепсисом была диагностирована митральная недостаточность III–IV ст.) и тромботического неинфекционного эндокардита, который подтверждался наличием вегетаций на створках клапанов по данным Эхо-КГ, а также отрицательным бактериальным посевом крови в аэробной и анаэробной средах.

Признаки легочной гипертензии от минимальной до тяжелой степени были выявлены у 4/71 (6%) пациентки с аГУС, у 21/124 (17%) пациенток с HELLP-синдромом и у 5/13 (38%) – с другими вариантами ТМА. У 17/71 (24%) женщины из первой группы были выявлены признаки гидроторакса с формированием отека легких в 12 случаях (17%). У 1/71 (1,4%) пациентки из первой группы

отеки достигли степени анасарки. Во второй группе признаки выпота в плевральных полостях были выявлены у 8/124 (6%) пациенток, у 2/124 (2%) из них был зафиксирован клинически значимый отек легких. У 3/124 (2,4%) пациенток из второй группы был диагностирован асцит. У 4/13 (31%) пациенток с другими вариантами ТМА были получены рентгенологические данные об интерстициальных изменениях и признаках гидроторакса, у 3/13 (23%) женщин – признаки отека легких. Также стоит отметить, что в первых трех группах встречались пациентки с изолированным снижением сатурации (89–92%), которое отмечалось у 5/71 (7%) пациентки из первой группы и 13/124 (11%) пациенток из второй группы.

Несмотря на то что для ТМА характерно тромботическое поражение мелких сосудов, у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом была выявлена ТЭЛА. По результатам КТ ОГК в первой группе у 3/71 (4%) женщины была достоверно диагностирована ТЭЛА (в одном случае мелких ветвей), во второй группе – у 1/124 (0,8%) пациенток. Также у 2/71 (3%) пациентки из первой группы и у 1/13 (8%) – из третьей по данным УЗДГ вен нижних конечностей был диагностирован тромбоз глубоких вен. Кроме того, у 2/71 (3%) пациентки из первой группы был диагностирован мезентериальный тромбоз.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток с различными вариантами ТМА было выявлено множественное поражение различных систем и органов, однако основным органом-мишенью для ТМА являются почки. Максимальная тяжесть поражения почек, проявляющаяся как повышением креатинина, так и массивной протеинурией, в данном исследовании была выявлена у пациенток с аГУС, что являлось ожидаемым результатом. По данным двух крупнейших исследований A. Bruel et al. 2017 г. и F. Fakhouri et al. 2010 г., у всех пациентов с аГУС было выявлено поражение почек, в т. ч. с формированием ОПП, проведение гемодиализа потребовалось в 71% случаев уже на момент постановки диагноза, терминальная почечная недостаточность развивалась в течение первого месяца после дебюта в 62% случаев, а при дальнейшем динамическом наблюдении – в 53 и 76% случаев [3, 4].

Долгое время считалось, что основным отличием HELLP-синдрома от аГУС является отсутствие или более редкое поражение почек. Однако значимость ОПП при HELLP-синдроме до настоящего времени остается недооцененной. Согласно литературным данным, частота развития ОПП при HELLP-синдроме варьирует от 7,7 до 65% [5, 6]. В нашем исследовании ОПП было зарегистрировано у 39% женщин с HELLP-синдромом. Аналогично литературным данным, в которых имеются описания тяжелых вариантов ОПП, требовавших проведения ЗПТ при HELLP-синдроме, с дальнейшим быстрым восстановлением функции почек [7] нами были получены следующие результаты: в двух случаях пациенткам с HELLP-синдромом потребовались сеансы ЗПТ, однако

на момент выписки все пациентки полностью восстановили функцию почек.

Поражение почек с высоким уровнем креатинина, анурией или стойкой гипертензией у пациенток с ТТП встречается гораздо реже, чем при других вариантах ТМА. В 4 исследованиях пациенток с ТТП различные признаки ОПП были зафиксированы у 1 из 18; 3 из 31; 0 из 50 и 0 из 16 случаев [8–10]. Схожие результаты были получены в нашем исследовании: уровень креатинина до 101,1 мкмоль/л был повышен только у одной из пяти пациенток с ТТП. Эритроцитурия и лейкоцитурия, выявленные при аГУС, HELLP-синдроме и других вариантах ТМА, подтверждают, что ишемия почечной ткани – более тяжелая по сравнению с ПЭ, при которой мочевой осадок оставался без изменений [9].

ОПП характерно только для тяжелой ПЭ и, по данным литературы, развивается от 1 до 5% [10], что подтверждают полученные нами данные: у 4 пациенток с тяжелой ПЭ были выявлены признаки поражения почек, признаки которого регрессировали самостоятельно после родоразрешения.

Помимо почечной дисфункции, на первый план также выходило поражение печени. Ранее считалось, что поражение печени характерно только для HELLP-синдрома, тогда как при аГУС и других вариантах ТМА цитолиз встречается крайне редко. Однако выявленное в нашем исследовании поражение печени в группе пациенток с аГУС и другими вариантами ТМА, которые в полтора раза превышали средние показатели АЛТ и АСТ при HELLP-синдроме, а также были выявлены практически у 83% пациенток с аГУС и 38% женщин с иными формами ТМА, позволило подтвердить возможность поражения печени при всех формах ТМА. Согласно литературным данным, схожий результат был получен нашими зарубежными коллегами при исследовании 49 родильниц с акушерским аГУС [11]. Таким образом, цитолиз, наряду с поражением почек, является одним из основных проявлений любых ТМА.

Самыми частыми неврологическими проявлениями ТМА являлись головная боль и различные когнитивные нарушения. Проявления такого характера являются высокоспецифичными для различных вариантов ТМА, например для синдрома Снеддона [12]. Кроме того, в нашем исследовании у 8 пациенток было инструментально подтверждено ОНМК (преимущественно по ишемическому типу: у 7 пациенток с аГУС и 1 пациентки с HELLP-синдромом), что при ТМА происходит вследствие повышенного тромбообразования. Однако к моменту выписки ни одна пациентка не имела неврологических проявлений или жалоб, что характеризует обратимость поражения головного мозга при ТМА. Полученные результаты соответствуют литературным данным: у 80% пациентов с ТМА отмечается восстановление различных неврологических нарушений, что, скорее всего, связано с небольшим объемом или локализацией участков нарушения мозгового кровообращения [13].

Помимо поражения сосудов почек, головного мозга и печени, мишенью при ТМА также могут являться сосуды

глаз. В нашем исследовании поражение глаз преимущественно было представлено отеком или отслойкой сетчатки вследствие ишемического поражения хориоидальных сосудов, снабжающих пигментный эпителий сетчатки, нарушение функции которого приводит к накоплению субретинальных веществ, что приводит к отеку сетчатки [14]. Аналогичное повреждение органа зрения было отмечено при АФС или КАФС [15].

Симптомы поражения органа зрения, такие как инверсия восприятия цветов, выпадение полей зрения или снижение остроты зрения, при ТМА могут также возникать вследствие синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии или PRES-синдрома – обратимого ишемического поражения субкортикального белого вещества затылочной коры. У одной пациентки с ПЭ и двух пациенток с HELLP-синдромом из нашего исследования отмечалось выпадение полей зрения. Имеются описания данного синдрома у пациенток с ТМА во время беременности: снижение остроты зрения у пациенток с ПЭ и с HELLP-синдромом [16], а также описание развития искажения цветового восприятия у пациентки с HELLP-синдромом, что также является симптомом задней обратимой лейкоэнцефалопатии [17]. Данная патология, в т. ч. при развитии ОНМК, также может объяснять обратимость неврологических проявлений у пациенток с ТМА [18].

Менее часто встречаемыми признаками ТМА при беременности являются поражение кожных покровов в виде геморрагического и ишемического синдрома и язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, которые в нашем исследовании встречались у пациенток из первых трех групп. При анализе мировой литературы у пациенток с аГУС выявлялась массивная геморрагическая сыпь на туловище, верхних и нижних конечностях, а также петехиальная сыпь [19]. А у пациенток с HELLP-синдромом была диагностирована язва двенадцатиперстной кишки с активным кровотечением [20].

Помимо тромботического поражения мелких сосудов, в нашем исследовании у пациенток из первых трех групп был выявлен тромбоз глубоких вен нижних конечностей, мезентериальный тромбоз, а также ТЭЛА. Одной из гипотез патогенеза массивного тромбообразования является концепция, предложенная в 1998 г. С. Kitchens, которая представляет собой избыточный ответ на первоначальный протромботический стимул и носит название тромботического шторма [21]. Также в пользу выраженной активации внутрисосудистого свертывания свидетельствует значительно повышенный уровень Д-димера у пациенток только из первых трех групп. Однако, учитывая низкую чувствительность и специфичность этого показателя при беременности, полученные результаты сложно трактовать однозначно [22].

В нашем исследовании артериальная гипертензия была выявлена у пациенток со всеми вариантами ТМА. По-видимому, системная эндотелиальная дисфункция и высокий уровень антиангиогенных факторов приводят к гипертензии, связанной с беременностью, а также могут предрасполагать к развитию сердечной недостаточности и дилатации полостей сердца. При ТМА

кардиальная симптоматика часто остается недиагностированной вследствие отсутствия клинических симптомов. По данным мировой литературы, имеются описания дилатации полостей сердца у 37% женщин с ПЭ [23], признаки сердечной недостаточности в группе пациенток с ТМА по сравнению с контрольной группой [24], изолированное снижение фракции выброса у 21,7% в когорте из 49 пациенток с HELLP-синдромом [25], а также развитие перипаральной кардиомиопатии у пациенток с ТМА [26]. В одном случае на фоне дилатации полостей сердца у пациентки с ТМА был диагностирован инфаркт миокарда (без поражения крупных коронарных артерий) [27]. В целом поражение крупных коронарных сосудов при ТМА регистрируется довольно редко, а субстратом острой сердечной недостаточности являются тромбы микроциркуляторного русла миокарда. По результатам нашего исследования в первой группе у трех пациенток были выявлены ишемические изменения. Также были обнаружены признаки дилатации полостей сердца в первых трех группах пациенток, в т. ч. со снижением фракции выброса.

Также у пациенток из первых трех групп в нашем исследовании были выявлены признаки серозита от небольшого плеврита и перикардита до анасарки в одном случае у пациентки с аГУС. Согласно литературным данным, имеются описания серозита у пациенток с HELLP-синдромом [28].

Отдельно необходимо отобразить, что только в случаях аГУС обсуждалась антикомплементарная терапия Экулизумабом, являющаяся золотым стандартом терапии данного заболевания. Только 24 пациентки из 71 (33,8%) получали в качестве лечения патогенетическую терапию Экулизумабом. Такой низкий процент связан с тем, что данный препарат широко начал использоваться для лечения аГУС с 2016 г., поэтому все пациентки, входящие в наше исследование с 2011 по 2015 г., не получали антикомплементарную терапию. С 2019 г. все пациентки с аГУС были переведены на биоаналог экулизумаба – препарат Элизария [29–31]. Для Элизарии была продемонстрирована высокая комплементблокирующая эффективность у пациентов с аГУС [32, 33].

По данным исследования F. Fakhouri et al. 2010 г., у 62% пациентов с аГУС развивалась терминальная

почечная недостаточность в течение первого месяца после дебюта, а в 76% случаев при дальнейшем динамическом наблюдении [4]. Своевременное начало антикомплементарной терапии может приводить к существенному регрессу азотемии и восстановлению функции почек у пациенток с аГУС. В нашем исследовании у 80% пациенток, получавших Экулизумаб, функция почек восстановилась полностью. По данным литературы, без терапии Экулизумабом более 50% пациенток в последующем достигали диализа, а более 25% – нуждались в трансплантации почки [2]. В нашем исследовании среди пациенток, не получавших антикомплементарную терапию, функция почек восстановилась только у 2%.

ВЫВОДЫ

Таким образом, тромботическая микроангиопатия в акушерстве носит генерализованный характер, а разнообразные проявления органной дисфункции зачастую могут затруднять диагностику определенного подтипа ТМА, тем самым замедляя выбор верной тактики лечения. Для всех исследуемых вариантов ТМА в акушерской практике было выявлено поражение различных систем и органов: почек, печени, нервной системы, органа зрения, кожи, легких, сердечно-сосудистой системы, а также тромботические осложнения мелких и крупных сосудов.

Помимо преимущественного поражения почек, которое было выявлено не только у пациенток с аГУС, но и при других вариантах ТМА, на первый план выходило поражение печени, нервной системы и органа зрения. Стоит отметить, что максимальные значения цитолиза были выявлены у пациенток с аГУС, ТТП и сепсисом, а не у пациенток с HELLP-синдромом. Пациентки с аГУС продемонстрировали максимальную тяжесть полиорганных проявлений, пациентки с ПЭ – минимальную. Однако выявить какой-либо патогномичный признак для определенного подтипа ТМА не представляется возможным. Соответственно, для всех вариантов ТМА характерно поражение различных систем и органов, что требует мультидисциплинарного подхода к таким пациенткам.

Поступила / Received 10.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 04.02.2023

Принята в печать / Accepted 04.02.2023

Список литературы / References

1. Shatzel J.J., Taylor J.A. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):395–415. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.010>.
2. Gupta M., Feinberg B.B., Burwick R.M. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertension.* 2018;12:29–34. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.02.007>.
3. Bruel A., Kavanagh D., Noris M., Delmas Y., Wong E.K., Bresin E. et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1237–1247. <https://doi.org/10.2215/CJN.00280117>.
4. Fakhouri F., Roumenina L., Provot F. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):859–867. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009070706>.
5. Selçuk N.Y., Odabas A.R., Çetinkaya R., Tonbul H.Z., San A. Outcome of pregnancies with HELLP syndrome complicated by acute renal failure (1989–1999). *Ren Fail.* 2000;22(3):319–327. <https://doi.org/10.1081/JDI-100100875>.
6. Drakeley A.J., Le Roux P.A., Anthony J., Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(2):253–256. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.120279>.
7. Ye W., Shu H., Yu Y., Li H., Chen L., Liu J., Li X.M. Acute kidney injury in patients with HELLP syndrome. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(7):1199–1206. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02111-7>.
8. Raife T., Atkinson B., Montgomery R., Vesely S., Friedman K. Severe deficiency of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) activity defines a distinct population of thrombotic microangiopathy patients. *Transfusion.* 2004;44(2):146–150. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.00626.x>.
9. Кирсанова Т.В., Балакирева А.И., Федорова Т.А. Особенности нефропатии при различных вариантах тромботических микроангиопатий в акушерской практике. *Медицинский совет.* 2021;(13):128–137. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-128-137>.

- Kirsanova T.V., Balakireva A.I., Fedorova T.A. Features of nephropathy in various types of thrombotic microangiopathies in obstetric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(13):128–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-128-137>.
10. Novotny S., Lee-Plenty N., Wallace K., Kassahun-Yimer W., Jayaram A., Bofill J.A., Martin J.N.Jr. Acute kidney injury associated with preeclampsia or hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Pregnancy Hypertension*. 2020;19:94–99. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.11.010>.
 11. Naqvi R. Hemolytic Uremic syndrome associated with pregnancy: Outcome from acute Kidney Injury. *Pak J Med Sci*. 2020;36(6):1153–1157. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.6.2931>.
 12. Dantas G.B., Cirilo M.V.D.S.P., Diniz P.S.M., do Prado L.H.C., Albuquerque G.S., de Oliveira R.G. Complicações neurológicas da síndrome hellp Neurological complications of hellp syndrome. *Brazilian J Health Review*. 2021;4(4):16560–16573.
 13. Калашникова Л.А. *Неврология антифосфолипидного синдрома*. М.: Медицина; 2003. 256 с.
Kalashnikova L.A. *Neurology of antiphospholipid syndrome*. Moscow: Meditsina; 2003. 256 p. (In Russ.)
 14. Sakhnyun T., Gekeler F., Leschke S., Alnahrawy O. Bilateral Symmetrical Serous Retinal Detachment as a Complication of HELLP Syndrome. *Am J Clin Case Rep*. 2021;2(6):1041.
 15. Allameen N.A., Lateef A., Lim A.Y.N. Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy: case series. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(24):3950–3955. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1160047>.
 16. Kini A.T., Tabba S., Mitchell T., Al Othman B., Lee A.G. Simultaneous Bilateral Serous Retinal Detachments and Cortical Visual Loss in the PRES HELLP Syndrome. *J Neuroophthalmol*. 2021;41(1):e60–e63. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000942>.
 17. Takahashi H., Matsubara T., Makino S., Horie K., Matsubara S. Color vision abnormality as the sole manifestation of posterior reversible encephalopathy due to post-partum HELLP syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(3):592–594. <https://doi.org/10.1111/jog.13241>.
 18. Bolayir A., Çetin A. Two different neuroimaging patterns in two cases with eclampsia, HELLP syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome. *Cumhuriyet Med J*. 2021;43(3):297–302. <https://doi.org/10.7197/cmj.992724>.
 19. Zharkin N.A., Statsenko M.E., Stazharova M.M., Burova N.A., Prokhvatilov S.A., Kushniru N.E. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome During Pregnancy: Short Review and Case Report with a Favorable Outcome. *Obstet Gynecol Res*. 2018;1(2):21–27. Available at: <https://www.fortunejournals.com/articles/atypical-hemolytic-uremic-syndrome-during-pregnancy-short-review-and-case-report-with-a-favorable-outcome.html>.
 20. Suzuki H., Nagayama S., Hirashima C., Takahashi K., Takahashi H., Ogoyama M. et al. Markedly higher sFlt-1/PlGF ratio in a woman with acute fatty liver of pregnancy compared with HELLP syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(1):96–103. <https://doi.org/10.1111/jog.13786>.
 21. Kitchens C.S. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med*. 1998;104(4):381–385. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(98\)00061-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00061-8).
 22. Hedengran K.K., Andersen M.R., Stender S., Szecsi P.B. Large D-dimer fluctuation in normal pregnancy: a longitudinal cohort study of 4,117 samples from 714 healthy Danish women. *Obstet Gynecol Int*. 2016;2016:3561675. <https://doi.org/10.1155/2016/3561675>.
 23. Bello N., Rendon I.S.H., Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1715–1723. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.717>.
 24. Kongwattanakul K., Saksiriwuttho P., Chaiyarach S., Thepsuthammarat K. Incidence, characteristics, maternal complications, and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and HELLP syndrome. *Int J Womens Health*. 2018;10:371–377. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S168569>.
 25. Orabona R., Vizzardi E., Sciatti E., Prefumo F., Bonadei I., Valcamonica A. et al. Maternal cardiac function after HELLP syndrome: an echocardiography study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(4):507–513. <https://doi.org/10.1002/uog.17358>.
 26. Quevedo S., Bekele C., Thompson P.D., Philkhana M., Virani S., Consuegra A. et al. Peripartum cardiomyopathy and HELLP syndrome in a previously healthy multiparous woman: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020;8:2050313X20979288. <https://doi.org/2050313X20979288>.
 27. Ballo P., Betti I., Mangialavori G., Campatelli C., Rapisardi G., Zuppiroli A. Association between HELLP syndrome and peripartum cardiomyopathy presenting as myocardial infarction with normal coronary arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;151(1):110–111. <https://doi.org/10.1016/j.jejogrb.2010.03.018>.
 28. Quiroz M.N.S., Rodríguez H.X.A., Lara D.S.Z. Pericardial effusion and pleural serositis in patients with severe preeclampsia and HELLP syndrome. *Ginecol Obstet Mex*. 2009;77(11):523–528. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20085137>.
 29. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., Gapchenko E., Markova O., Zuev E., Kudlay D. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood*. 2019;134(1):3748. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125693>.
 30. Kulagin A.D., Ptushkin V.V., Lukina E.A., Davydkin I.L., Korobkin A.V., Shamrai V.S. et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol*. 2021;100(11):2689–2698. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04624-7>.
 31. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А., Давыдкин И.Л., Константинова Т.С., Шамрай В.С. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib-фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив*. 2020;(7):77–84. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/43127/pdf>.
Ptushkin V.V., Kulagin A.D., Lukina E.A., Davydkin I.L., Konstantinova T.S., Shamray V.S. et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;(7):77–84. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/43127/pdf>.
 32. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М. Сравнительный анализ эффективности препаратов экулизумаба в лечении акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;(3):25–30. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-25-30>.
Korotchaeva Yu.V., Kozlovskaya N.L., Shifman E.M. Comparative analysis of the effectiveness of eculizumab drugs in the treatment of obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;(3):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-25-30>.
 33. Лаврищева Ю.В., Яковенко А.А., Кудлай Д.А. Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2020;(6):76–80. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.06.000649>.
Lavrisheva Yu.V., Yakovenko A.A., Kudlay D.A. The experience of using the Russian biosimilar of the original drug eculizumab for the treatment of patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;(6):76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.06.000649>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Кирсанова Т.В.
 Написание текста – Балакирева А.И., Кирсанова Т.В.
 Сбор и обработка материала – Балакирева А.И.
 Редактирование – Федорова Т.А., Краснова Т.Н.
 Общее руководство – Пырегов А.В.

Contribution of authors:

Study concept and design – Tatiana N. Krasnova
 Text development – Alina I. Balakireva, Tatiana N. Krasnova
 Collection and processing of material – Alina I. Balakireva
 Editing – Tatiana A. Fedorova, Tatiana N. Krasnova
 General guidance – Alexey V. Pyregov

Информация об авторах:

Балакирева Алина Игоревна, заведующая отделением специализированной медицинской помощи, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, ул. Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10; blkrvmd@gmail.com

Кирсанова Татьяна Валерьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; a_tatya@mail.ru

Краснова Татьяна Николаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела внутренних болезней, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, ул. Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10; krasnovamgu@yandex.ru

Федорова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; tfedorova1@mail.ru

Пырегов Алексей Викторович, д.м.н., директор Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; pyregov@mail.ru

Information about the authors:

Alina I. Balakireva, Head of Department of Specialized Medical Care, Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University; 27, Bldg. 10, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119991, Russia; blkrvmd@gmail.com

Tatiana V. Kirsanova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Institute of Anesthesiology-Resuscitation and Transfusiology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; a_tatya@mail.ru

Tatiana N. Krasnova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Internal Diseases, Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University; 27, Bldg. 10, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119991, Russia; krasnovamgu@yandex.ru

Tatiana A. Fedorova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Transfusiology and Extracorporeal Hemocorrection, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; tfedorova1@mail.ru

Alexey V. Pyregov, Dr. Sci. (Med.), Director of the Institute of Anesthesiology-Resuscitation and Transfusiology, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; pyregov@mail.ru

Сравнительная оценка тест-систем для определения преждевременного разрыва плодных оболочек

О.Р. Баев^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8572-1971>, o_baev@oparina4.ru
Д.А. Бабич¹, <https://orcid.org/0000-0002-3264-2038>, d_babich@oparina4.ru
А.Р. Гайдарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1415-3318>, a_gadzhieva@oparina4.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) – одно из самых распространенных акушерских осложнений. На доношенном сроке беременности наибольшую опасность ПРПО представляет как причина развития инфекционных осложнений при увеличении продолжительности безводного промежутка (т. е. при выжидательной тактике).

Цель. Провести сравнительную оценку тест-систем для диагностики ПРПО, основанную на определении pH влагалищного содержимого, обнаружении плацентарного альфа-микроглобулина 1 (ПАМГ) или протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1).

Материалы и методы. В исследование включены 52 пациентки на сроке беременности 22–41 нед., у которых по данным клинического обследования невозможно исключить/подтвердить ПРПО. Всем женщинам было проведено обследование для выявления ПРПО с помощью тест-систем: нитразинового теста определения pH, иммунохроматографического теста обнаружения ПСИФР-1 или ПАМГ-1. Произведен расчет чувствительности, специфичности, точности, прогностической ценности положительного и отрицательного результата тест-систем.

Результаты. На основании проведенного исследования в 25 наблюдениях подтвержден ПРПО, в 27 данный диагноз исключен. В трех случаях потребовалось дополнительное наблюдение и обследование в связи с сомнительной трактовкой результата вследствие ошибки теста. Чувствительность составили для нитразинового теста 64,0 и 66,7%, ПСИФР-1 – 95,8 и 92,3%, ПАМГ-1 – 95,8 и 96,3% соответственно.

Заключение. Нитразиновый тест обладает низкими показателями чувствительности и специфичности, поэтому для диагностики ПРПО следует использовать тест-системы на основе определения ПАМГ-1 и ПСИФР-1, что позволяет повысить качество диагностики, снижает риск осложнений и обеспечивает своевременное начало комплекса мероприятий, соответствующих клинической ситуации. Отрицательный результат теста позволяет избежать ненужной госпитализации и неоправданных вмешательств, что является важным как с медицинской, так и с экономической точки зрения.

Ключевые слова: преждевременное излитие околоплодных вод, нитразиновый тест, иммунохроматографический тест, AmniFluid, AmniSure ROM

Для цитирования: Баев О.Р., Бабич Д.А., Гайдарова А.Р. Сравнительная оценка тест-систем для определения преждевременного разрыва плодных оболочек. *Медицинский совет.* 2023;17(5):130–135. <https://doi.org/10.21518/ms2023-103>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative evaluation of test systems for determining premature rupture of membranes

Oleg R. Baev^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8572-1971>, o_baev@oparina4.ru
Dmitriy A. Babich¹, <https://orcid.org/0000-0002-3264-2038>, d_babich@oparina4.ru
Asiyat R. Gaydarova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1415-3318>, a_gadzhieva@oparina4.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Preterm premature rupture of the membranes (PPROM) is one of the most common pregnancy complications. PPRM as a cause of infectious complications poses the greatest danger with increasing duration of period without amniotic fluid (i.e., watchful waiting) in full-term pregnancy.

Aim. Comparative evaluation of test systems for the diagnosis of premature rupture of the membranes (PROM) based on the determination of the pH of the vaginal contents, the detection of placental alpha macroglobulin-1 (PAMG) or insulin-like growth factor-binding protein 1 (IGFBP-1).

Materials and methods. The study included 52 patients at 22–41 weeks of gestation in whom, according to the clinical examination, it is impossible to exclude/confirm PROM. All women were examined for the detection of PROM using test systems: nitrazine pH test, immunochromatographic test for the detection of IGFBP-1 or PAMG-1. The sensitivity, specificity, accuracy, predictive value of positive and negative results were calculated.

Results. As a result of the study, premature rupture of the membranes was confirmed in 25 cases, and this diagnosis was excluded in 27 cases. In three observations, additional observation and examination were required due to the questionable interpretation of the result due to a test error. Sensitivity and specificity were 64.0 and 66.7% for the nitrazine test, 95.8 and 92.3% for IGFBP-1, and 95.8 and 96.3% for PAMG-1.

Conclusion. The nitrazine test has low sensitivity and specificity, therefore, for the diagnosis of PROM, test systems based on the determination of PAMG-1 and IGFBP-1 should be used, which improves the quality of diagnosis, reduces the risk of complications and ensures the timely start of a set of measures appropriate to the clinical situation. A negative test result avoids unnecessary hospitalization and unnecessary interventions, which is important both from a medical and economic point of view.

Keywords: early amniotic fluid leak, nitrazine test, immunochromatographic test, AmniFluid, AmniSure ROM

For citation: Baev O.R., Babich D.A., Gaydarova A.R. Comparative evaluation of test systems for determining premature rupture of membranes. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(5):130–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-103>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) – спонтанный разрыв плодных оболочек и излитие околоплодных вод до начала родовой деятельности (схваток). Синонимом является преждевременное излитие околоплодных вод. ПРПО является одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства. По данным литературы, ПРПО осложняет течение 3–4% всех беременностей и до 40% – недоношенных [1], повышает риск возникновения перинатальных и материнских осложнений [2].

В недоношенном сроке беременности ПРПО почти в половине наблюдений сочетается с инфекцией [3, 4], приводит к увеличению частоты кесарева сечения (относительный риск (ОР) 1,26, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,11–1,44) и респираторного дистресс-синдрома новорожденных (ОР 1,26, 95% ДИ 1,05–1,53) [5]. В доношенном сроке беременности наибольшую опасность ПРПО представляет как причина развития инфекционных осложнений при увеличении продолжительности безводного промежутка (т. е. при выжидательной тактике). Подтвержденный диагноз ПРПО в доношенном сроке беременности позволяет применить активную тактику ведения. По данным Кокрейновской базы данных, при ПРПО на сроке 37 нед. и более активная тактика по сравнению с выжидательной снижает частоту хориоамнионита (ОР 0,74; 95% ДИ 0,56–0,97) и эндометрита (ОР 0,30; 95% ДИ 0,12–0,74) [6].

По мнению ряда авторов, точность и объективность диагностики данного осложнения является ключевым моментом для выбора дальнейшей акушерской тактики, поскольку ложноположительный диагноз приводит к необоснованным действиям, таким как неоправданная госпитализация с последующим родовозбуждением или оперативным родоразрешением, ложноотрицательный – к неоправданно долгой выжидательной тактике с риском восходящей инфекции и последующих осложнений [7, 8].

Клиническая картина ПРПО зависит от степени повреждения оболочек. Выявление небольшого разрыва плодных оболочек представляет собой значительные трудности, так же как и увеличение интервала времени от излития вод [8]. По данным исследований, в 47% наблюдений врачи испытывают затруднения при объективном обследовании, что диктует необходимость использования дополнительных методов, позволяющих в короткий срок подтвердить или опровергнуть диагноз ПРПО [9].

Для диагностики ПРПО применяют такие традиционные методы, как осмотр в зеркалах, микроскопия мазка (тест кристаллизации), измерения pH путем определения реакции на нитразин. В последние 10 лет появились современные методы диагностики ПРПО, основанные на выявлении белков, которые в большом количестве содержатся в околоплодных водах, но отсутствуют во влагалище. Среди них в практике наиболее часто используют иммунохроматографические тесты, основанные на выявлении плацентарного альфа-микроглобулина-1 (ПАМГ-1) или протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1). В настоящее время продолжается дискуссия о сравнении точности диагностики ПРПО с использованием специальных тест-систем [8]. В связи с вышеизложенным актуальным является сравнение эффективности различных тест-систем для диагностики ПРПО.

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка тест-систем, рекомендованных для практического использования в диагностике ПРПО, основанных на определении pH влагалищного содержимого, обнаружения ПАМГ-1 и ПСИФР-1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 52 беременные женщины, которые обратились в приемное отделение Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени

академика В.И. Кулакова (далее – Центр) в период с 1 января по 1 июня 2022 г. с жалобами на жидкие выделения из половых путей, которые могли быть расценены как околоплодные воды (ПРПО). В этих наблюдениях результаты клинического исследования не позволяли сделать уверенное заключение о целостности либо разрыве плодных оболочек, что явилось основанием для проведения тестов.

Критериями включения в исследование явились:

- жалобы пациентки на жидкие выделения из половых путей;
- возраст 18–45 лет;
- одноплодная беременность;
- срок беременности 22–41 нед.;
- наличие светлых жидких выделений из половых путей в незначительном количестве при осмотре влагалища и шейки матки в зеркалах;
- информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Центра.

Критериями невключения служили:

- тяжелая соматическая патология;
- хориоамнионит;
- аномалии развития матки;
- пороки развития плода;
- осложненное течение беременности.

При обращении пациенток в Центр с жалобами на жидкие выделения из половых путей и после сбора жалоб и анамнеза, осмотра влагалища и шейки матки в зеркалах, подписания информированного добровольного согласия врач проводил 3 теста. Сначала использовали тест-системы для обнаружения ПАМГ-1 (AmniSure ROM) и ПСИФР-1 (AmniFluid) во влагалищном содержимом, затем определяли pH влагалища с помощью нитразинового теста.

Тест AmniSure ROM предназначен для определения *in vitro* ПАМГ-1 – белка околоплодных вод человека в секрете влагалища беременных женщин. Для этого стерильный полиэстеровый тампон, входящий в состав набора, вводили во влагалище на 1 мин, после этого вынимали и погружали в пробирку с раствором, вращая тампон в течение 1 мин. Затем вынимали тестовую полоску AmniSure ROM и погружали белый конец (обозначенный стрелками) в пробирку с растворителем не менее чем на 5 и не более чем на 10 мин. Тестовую полоску вынимали из пробирки, если проявились обе полоски (но не ранее чем через 5 мин), или ровно через 10 мин после погружения. Выявление двух полосок свидетельствовало о положительном результате, одной – об отрицательном. Полное отсутствие полосок являлось признаком ошибки в процедуре тестирования и (или) дефекта реагента.

Тест AmniFluid предназначен для выявления антигена ПСИФР-1 в околоплодной жидкости беременных женщин с помощью качественной реакции иммунохроматографическим методом. Для проведения теста извлекали тампон из упаковки и вводили во влагалище на глубину не более 5–7 см на 10–15 сек, после этого вынимали.

Проводили экстракцию образца: помещали тампон со взятым образцом внутрь флакона. Экстрагировали пробу, вращая тампон, периодически прижимая его к стенкам и дну флакона в течение 10–15 сек. После удаляли тампон и закрывали флакон вставкой-капельницей. Извлекали иммунологический планшет из индивидуальной упаковки и наносили маркировку. Вносили подготовленный образец из флакона-капельницы в овальное окно тестового планшета (2 капли). Оценку результатов проводили в течение 15 мин после внесения образца. Выявление двух полосок свидетельствовало о положительном результате, одной – об отрицательном. Полное отсутствие окрашивания на обоих участках или наличие окрашенной полосы только на тестовом участке являлось признаком ошибки в процедуре тестирования и (или) дефекта реагента.

Для проведения теста определения pH влагалища AmnioTest тампон с нитразином желтым осторожно вводили в задний свод влагалища не менее чем на 15 сек. После извлечения тампона немедленно определяли его окрашивание с использованием стандартной палитры цветов на приложенной к тесту цветной карточке. Амниотическая жидкость (околоплодные воды) обладает pH выше 6,5.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics Trial Version (разработчик – IBM Corporation, США), MedCalc Trial Version (разработчик – MedCalc Software Ltd., Бельгия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро – Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t -критерий Стьюдента, полученные значения которого оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U -критерий Манна – Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Полученное значение точного критерия

Фишера $P > 0,05$ свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий, $P < 0,05$ – об их наличии.

Были рассчитаны чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) для каждой тест-системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст включенных в исследование пациенток составил $32,7 \pm 4,1$ года. 61,5% (32) беременных женщин были первородящими. В 16 (30,8%) наблюдениях срок беременности был менее 37 нед. (от 28 до 35), остальные 36 (69,2%) пациенток были на доношенном сроке беременности. Медиана срока беременности на момент проведения исследования составила 266 (247–275) дней. Медиана времени от момента возникновения симптомов ПРПО до момента исследования составила 162,5 (120–300) мин.

В 25 наблюдениях был подтвержден диагноз ПРПО, у 27 пациенток диагноз был снят. При сравнении показателей тест-систем по группам на недоношенном (до 37 нед.) и доношенном сроке беременности (37 нед. и более) значимых различий выявлено не было.

Результаты тестов для диагностики ПРПО были верифицированы данными клинического течения беременности и исхода родов. Высокую точность продемонстрировали тест-системы определения ПАМГ-1 и ПСИФР-1 (таблица).

При применении тест-систем в трех наблюдениях были зарегистрированы результаты, которые можно было интерпретировать как ошибку теста. В двух наблюдениях теста обнаружения ПСИФР-1 и одном ПАМГ-1 контрольная полоска, указывающая на работоспособность теста, была бледной, плохо различимой. В этих случаях продолжено клиническое наблюдение с повторным обследованием, однако эти наблюдения не были включены в анализ.

Благодаря дополнению клинических данных результатами диагностики с помощью специальных тест-систем для определения подтекания околоплодных вод 27 пациенткам (51,9%) удалось избежать необоснованной госпитализации и не показанных лечебных вмешательств. Из них пять беременных были госпитализированы в связи с наличием у них других жалоб или симптомов (угроза преждевременных родов). В 13 наблюдениях доношенного срока беременности подтверждение диагноза ПРПО послужило основанием для мероприятий по подготовке шейки матки и родовозбуждению с последующим благополучным родоразрешением.

У 12 женщин с ПРПО в недоношенном сроке беременности продолжено наблюдение в условиях стационара при антибактериальной профилактике, из них у 6 со сроком беременности менее 34 нед. проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома плода. Интервал от момента излития вод до родоразрешения в группе недоношенной беременности колебался от 7 до 27 дней, срок родоразрешения – от 32 нед. 2 дней до 36 нед. 4 дней.

● **Таблица.** Результаты показателей тестов для диагностики преждевременного разрыва плодных оболочек, % (95% ДИ)
● **Table.** Results of tests for premature rupture of membranes, % (95% CI)

Показатель		Результат тестирования					
		pH		ПСИФР-1		ПАМГ-1	
		ПР	ОР	ПР	ОР	ПР	ОР
ПРПО	Есть	16	9	23	1	23	1
	Нет	9	18	2	24	1	26
Чувствительность		64,0 (42,5–82,0)		95,8 (78,9–99,8)		95,8 (78,8–99,8)	
Специфичность		66,7 (46,0–83,4)		92,3 (74,8–99,0)		96,3 (81,0–99,9)	
Точность		65,4 (50,9–78,0)		94,0 (83,4–98,7)		96,0 (85,5–99,5)	
ПЦПР		64,0 (49,1–76,5)		92,0 (75,1–97,7)		95,8 (77,0–99,3)	
ПЦОР		66,7 (52,6–78,2)		96,0 (77,8–99,3)		96,3 (79,2–99,4)	

Примечание. ПАМГ-1 – плацентарный альфа-микроглобулин-1; ПСИФР-1 – протейн-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста; ПР – положительный результат; ОР – отрицательный результат; ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата. Количество наблюдений ПСИФР – 50, ПАМГ – 51, в двух и одном наблюдении соответственно имела место ошибка теста.

Анализ окончательных результатов показал, что в 38 (73,1%) наблюдениях произошли роды через естественные родовые пути, 14 пациенткам было произведено абдоминальное оперативное родоразрешение по показаниям, не связанным с ПРПО. Все дети от матерей, включенных в исследование, были рождены живыми с оценкой по шкале Апгар не менее 7 баллов на 5-й минуте жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тест-системы, основанные на определении ПАМГ-1 и ПСИФР-1 во влагалищном секрете, продемонстрировали высокие показатели чувствительности, специфичности и точности: 95,8; 96,3; 96,0; 95,8; 92,3; 94,0% соответственно.

ПАМГ-1 – это гликопротеин, который вырабатывается децидуальной оболочкой. Его концентрация в амниотической жидкости составляет 2000–2500 нг/мл, тогда как в крови матери – только 0,5–2 нг/мл. Порог обнаружения ПАМГ-1 (5 нг/мл) ниже, чем ПСИФР-1 (25 нг/мл). Высокая точность теста диагностики ПРПО снижает частоту осложнений, необоснованных медицинских вмешательств, что сопровождается уменьшением финансовых расходов на 58,4% по сравнению с клинической оценкой ситуации [7–9]. В исследовании 2020 г. В. Thumm et al., проведенном в группе женщин, включавшей 302 наблюдения на сроках 17–41 нед. беременности, применение ПАМГ-1 в сочетании с клинической оценкой ситуации продемонстрировало еще более высокие значения чувствительности – 98,2%, специфичности – 99,5%, ПЦПР – 100,0%, ПЦОР – 100,0% данного теста [10].

В исследовании 2012 г. В.М. Болотских и др., которое включало 72 наблюдения, чувствительность теста ПАМГ-1 составила 100%, а специфичность – 91,3% [11]. В 2015 г.

Е.Х. Тажетдинов и др. в работе со 109 наблюдениями, подобно нашим результатам, получили высокие показатели при использовании тест-системы с ПАМГ-1: чувствительность – 96,5%; специфичность – 98%; точность – 97,2%; ПЦПР – 98,2%; ПЦОР – 96,2% [9].

ПСИФР-1 – белок, который синтезируется децидуальными клетками и печенью плода и может быть определен в амниотической жидкости в течение беременности. Несмотря на то что концентрация ПСИФР-1 увеличивается на протяжении всей беременности, концентрация данного белка в сыворотке крови на порядок ниже по сравнению с его концентрацией в околоплодных водах. При этом, как было сказано выше, порог чувствительности ПСИФР-1 более чем в 5 раз выше, чем у ПАМГ-1 [8, 12].

Полученные нами данные о точности теста обнаружения ПСИФР-1 в диагностике ПРПО совпадают с данными литературы. По данным метаанализа 2014 г. М. Palacio et al. (1066 наблюдений, 10 работ), чувствительность тест-системы обнаружения ПСИФР-1 колебалась от 92,1 до 98,2%, специфичность – 90,5–95,8%, ПЦПР – 87,9–96%, ПЦОР – 93,9–98% [12].

Полученные нами результаты показали низкую способность нитразинового теста в диагностике ПРПО. По данным исследования Е.Х. Тажетдинова и др., нитразиновый тест на определение рН влажалищного содержимого также значительно уступал иммунохроматографическим тестам, наиболее выражено в показателе специфичности: чувствительность – 91,3%; специфичность – 22,5%; точность – 82,5%; ПЦПР – 79,1%; ПЦОР – 88,1% [9].

По доступным данным литературы чувствительность нитразинового теста колеблется от 90 до 91%, а специфичность составляет только 16–70%, ПЦПР – 63–75%, ПЦОР – 80–93%, что может быть обусловлено влиянием на уровень рН нарушений микрофлоры влажалища, примеси крови, спермы, антисептиков [7, 8, 13].

Высокая частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов нитразинового теста представляет повышенный риск выбора акушерской тактики, неадекватной по отношению к клинической ситуации, которая у беременных с отсутствием ПРПО будет заключаться в необоснованной госпитализации с назначением

антибактериальных препаратов и глюкокортикоидов в недоношенном сроке беременности или индукции родов в доношенном или, напротив, в отказе в проведении терапии или подготовки к родам у женщин с ПРПО.

Следует отметить, что в трех наблюдениях мы встретились с ситуацией, когда интерпретация результатов была затруднена, возможно, вследствие некачественной тест-системы (ошибок теста). Учитывая, что оценку результатов теста врач осуществляет визуально, при низком уровне содержания определяемого белка или нарушении процедуры выполнения теста могут возникать спорные ситуации. Использование систем с тест-полоской, помещенной после экстракции образца во флакон, по нашему мнению, является более удобным и простым, чем систем с экстракцией образца из тампона во флакон с последующим добавлением капель исследуемой жидкости в лунку планшета. О простоте и удобстве диагностики ПРПО с помощью тест-полосок свидетельствуют данные исследования, в котором была проведена оценка эффективности самостоятельного проведения теста пациентками (без помощи медперсонала по инструкции, представленной производителем в упаковке): все пациентки смогли провести тест самостоятельно и правильно интерпретировать результаты [8, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нитразиновый тест обладает низкими показателями чувствительности и специфичности, поэтому для диагностики ПРПО следует использовать тест-системы на основе определения ПАМГ-1 и ПСИФР-1, что позволяет повысить качество диагностики, снижает риск осложнений и обеспечивает своевременное начало комплекса мероприятий, соответствующих клинической ситуации (срок беременности, состояние матери и плода). Отрицательный результат теста позволяет избежать ненужной госпитализации и неоправданных вмешательств, что является важным как с медицинской, так и с экономической точки зрения.

Поступила / Received 06.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 11.03.2023

Принята в печать / Accepted 11.03.2023

Список литературы / References

- Menon R., Richardson L.S. Preterm prelabour rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):409–419. <https://doi.org/10.1053/j.semper.2017.07.012>.
- Ghafoor S. Current and Emerging Strategies for Prediction and Diagnosis of Pre labour Rupture of the Membranes: A Narrative Review. *Malays J Med Sci.* 2021;28(3):5–17. <https://doi.org/10.21315/mjms2021.28.3.2>.
- Tchirikov M., Schlabritz-Loutsevitch N., Maher J., Buchmann J., Naberezhnev Y., Winarno A.S., Seliger G. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med.* 2018;46(5):465–488. <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0027>.
- Kacerovsky M., Romero R., Stepan M., Stranik J., Maly J., Pliskova L. et al. Antibiotic administration reduces the rate of intraamniotic inflammation in preterm prelabour rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):114.e1–114.e20. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.043>.
- Bond D.M., Middleton P., Levett K.M., van der Ham D.P., Crowther C.A., Buchanan S.L., Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD004735. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004735.pub4>.
- Middleton P., Shepherd E., Flenady V., McBain R.D., Crowther C.A. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD005302. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005302.pub3>.
- Баев О.Р., Тысячный О.В., Климов В.А., Балашов И.С. Клинико-экономическая эффективность теста определения плацентарного альфа-микроглобулина-1 и клинической диагностики преждевременного разрыва плодных оболочек. *Акушерство и гинекология.* 2019;(8):71–76. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.8.71-76>.
- Баев О.Р., Тысячный О.В., Климов В.А., Балашов И.С. Clinical and economic effectiveness of a placental alpha-microglobulin-1 test and that of the clinical diagnosis of premature rupture of membranes. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2019;(8):71–76. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.8.71-76>.

8. Баев О.Р., Дикке Г.Б. Диагностика преждевременного разрыва плодных оболочек на основании биохимических тестов. *Акушерство и гинекология*. 2018;(9):132–136. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.132-136>.
Baev O.R., Dikke G.B. Biochemical tests for the diagnosis of premature rupture of membranes. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(9):132–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.132-136>.
9. Тажетдинов Е.Х., Апресян С.В., Бондаренко К.В., Гагаев Ч.Г. Сравнительная эффективность дополнительных методов диагностики преждевременного разрыва плодных оболочек. *Акушерство и гинекология*. 2018;(9):132–136. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Sravnitel'naya-effektivnost-dopolnitelnyh-metodov-diaagnostiki-prejde-vremennogo-razryva-plodnyh-obolochek.html>.
Tazhetdinov E.Kh., Apresyan S.V., Bondarenko K.V., Gagaev Ch.G. Comparative efficiency of additional methods for the diagnosis of premature rupture of the membranes. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(9):132–136. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Sravnitel'naya-effektivnost-dopolnitelnyh-metodov-diaagnostiki-prejde-vremennogo-razryva-plodnyh-obolochek.html>.
10. Thumm B., Walsh G., Heyborne K.D. Diagnosis of rupture of membranes: AmniSure, clinical assessment, and the Food and Drug Administration warning. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(4):100200. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100200>.
11. Болотских В.М., Захарова В.Ю., Кузьминых Т.У. Клинико-экономическое обоснование применения теста AmniSure® ROM в акушерской практике. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(4):33–39. <https://doi.org/10.17816/IOWD61433-39>.
Bolotsky V.M., Zakharova V.Yu., Kuzminykh T.U. The AmniSure® ROM test in obstetric management: clinical aspects and economic analysis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012;61(4):33–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/IOWD61433-39>.
12. Palacio M., Kühnert M., Berger R., Larios C.L., Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:183. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-183>.
13. Caughey A.B., Robinson J.N., Norwitz E.R. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(1):11–22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2492588/>.
14. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Румянцева В.П., Шахмаева А.Б., Козлова О.А. Точность диагностики преждевременного разрыва плодных оболочек и самостоятельное использование теста определения ПАМГ-1 беременной. *Акушерство и гинекология*. 2014;(3):39–43. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Tochnost-diaagnostiki-prejdevremennogo-razryva-plodnyh-obolochek-i-samostoyatelnoe-ispolzovanie-testa-opredeleniya-PAMG-1-beremennoi.html>.
Baev O.R., Vasilchenko O.N., Rumyantseva V.P., Shakhmaeva A.B., Kozlova O.A. The accurate diagnosis of premature rupture of membranes and the use of placental alpha-microglobulin-1 test by a pregnant woman without any assistance. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2014;(3):39–43. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Tochnost-diaagnostiki-prejdevremennogo-razryva-plodnyh-obolochek-i-samostoyatelnoe-ispolzovanie-testa-opredeleniya-PAMG-1-beremennoi.html>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Баев О.Р.

Написание текста – Баев О.Р., Бабич Д.А.

Обзор литературы – Бабич Д.А., Гайдарова А.Р.

Перевод на английский язык – Гайдарова А.Р.

Анализ материала – Баев О.Р., Бабич Д.А.

Статистическая обработка – Баев О.Р., Бабич Д.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Oleg R. Baev

Text development – Oleg R. Baev, Dmitriy A. Babich

Literature review – Dmitriy A. Babich, Asiyat R. Gaydarova

Translation into English – Asiyat R. Gaydarova

Material analysis – Oleg R. Baev, Dmitriy A. Babich

Statistical processing – Oleg R. Baev, Dmitriy A. Babich

Информация об авторах:

Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; o_baev@oparina4.ru

Бабич Дмитрий Александрович, к.м.н., врач – акушер-гинеколог 1-го родильного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; d_babich@oparina4.ru

Гайдарова Асият Руслановна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; a_gadzhiyeva@oparina4.ru

Information about the authors:

Oleg R. Baev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Maternity Department, National Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; o_baev@oparina4.ru

Dmitriy A. Babich, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist of the 1st Maternity Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; d_babich@oparina4.ru

Asiyat R. Gaydarova, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; a_gadzhiyeva@oparina4.ru

Современные представления о гестационном сахарном диабете

С.А. Плетнева, <https://orcid.org/0000-0002-9152-5480>, swetlana2389@yandex.ru

Е.В. Енькова , <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>, enkova@bk.ru

О.В. Хоперская, <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>, khoperskaya88@bk.ru

С.В. Шамарин, <https://orcid.org/0000-0002-9259-180X>, shamarin-med@yandex.ru

В.В. Енькова, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>, enkova_lera@mail.ru

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Резюме

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые установленной во время беременности, при этом концентрация глюкозы венозной плазмы не должна превышать 6,9 ммоль/л. Как правило, после родов заболевание регрессирует, но не проходит бесследно ни для матери, ни для ребенка. Последствия ГСД включают повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у матери и СД 2-го типа, а также диабетической фетопатии плода и осложнений во время беременности и родов: угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, преэклампсии, многоводия, высокой частоты оперативного родоразрешения и родового травматизма. Существует также долгосрочный риск развития ожирения, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний у ребенка. ГСД поражает примерно 16,5% беременных во всем мире, прогнозируется прирост заболеваемости ввиду увеличения процента женщин, страдающих ожирением. ГСД – непросто диагностируемое и слабопрогнозируемое, а следовательно, потенциально угрожающее любой беременности осложнение гестации, требующее, учитывая перечень перинатальных и отдаленных последствий для матери и ребенка, прегравидарной профилактики, тщательной диагностики и обязательного лечения с перманентным контролем уровней гликемии, кетонурии и инструментальным мониторингом: кардиотокографией и ультразвуковыми исследованиями. Грамотный подход к планированию беременности, выполнение скрининговой программы на ГСД и своевременная коррекция в случае его выявления – залог здоровья женщины и ее будущего ребенка.

Ключевые слова: диабетическая фетопатия, гликемия, беременность, ожирение, кетонурия

Для цитирования: Плетнева С.А., Енькова Е.В., Хоперская О.В., Шамарин С.В., Енькова В.В. Современные представления о гестационном сахарном диабете. *Медицинский совет*. 2023;17(5):136–141. <https://doi.org/10.21518/ms2023-112>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gestational diabetes mellitus: state of art

Swetlana A. Pletneva, <https://orcid.org/0000-0002-9152-5480>, swetlana2389@yandex.ru

Elena V. Enkova , <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>, enkova@bk.ru

Olga V. Khoperskaya, <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>, khoperskaya88@bk.ru

Stanislav V. Shamarin, <https://orcid.org/0000-0002-9259-180X>, shamarin-med@yandex.ru

Valeria V. Enkova, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>, enkova_lera@mail.ru

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a disease characterized by hyperglycemia, first established during pregnancy, while the concentration of venous plasma glucose should not exceed 6.9 mmol/L. As a rule, after childbirth, the disease regresses, but it does not pass without a trace for either the mother or the child. The consequences of gestational diabetes include an increased risk of cardiovascular diseases in the mother and type 2 diabetes, as well as diabetic fetopathy of the fetus and complications during pregnancy and childbirth: the threat of termination of pregnancy, premature birth, preeclampsia, polyhydramnios, high frequency of operative delivery and birth trauma. There is also a long-term risk of developing obesity, diabetes and cardiovascular diseases in a child. Gestational diabetes affects approximately 16.5% of pregnant women worldwide, an increase in the incidence is predicted due to an increase in the percentage of obese women. Gestational diabetes mellitus is a complication of gestation that is not easily diagnosed and poorly predicted, and therefore potentially threatening to any pregnancy, requiring, given the list of perinatal and long-term consequences for mother and child, pre-gravidar prevention, thorough diagnosis and mandatory treatment with permanent control of glycemia levels, ketonuria and instrumental monitoring: cardiotocography and ultrasound. A competent approach to pregnancy planning, the implementation of a screening program for GDM and timely correction in case of its detection is the key to the health of a woman and her unborn child.

Keywords: diabetic fetopathy, glycemia, pregnancy, obesity, ketonuria

For citation: Pletneva S.A., Enkova E.V., Khoperskaya O.V., Shamarin S.V., Enkova V.V. Gestational diabetes mellitus: state of art. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(5):136–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-112>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) представляет собой тяжелое осложнение беременности, при котором у женщин без ранее диагностированного диабета во время беременности развивается хроническая гипергликемия. В большинстве случаев повышение уровня глюкозы плазмы крови является результатом нарушения толерантности к глюкозе в связи с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы на фоне хронической инсулинорезистентности. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), 17% детей рождаются от матерей с хронической гипергликемией и в 84% случаев ее причиной является ГСД¹. Распространенность ГСД колеблется от 1 до 14%, в среднем 7%, по Российской Федерации – от 2 до 6%, хотя, по иным данным, ввиду затруднительной диагностики, может достигать 25% [1]. ГСД – заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые установленной во время беременности, при этом концентрация глюкозы венозной плазмы не должна превышать 6,9 ммоль/л [2, 3]. ГСД выделен в отдельную группу в связи с отличными от прегестационного сахарного диабета течением и последствиями для матери и плода [4–8]. ГСД – единственный тип диабета, который через короткий период времени подвергается обратному развитию, как правило после родов, но является фактором риска отсроченного формирования СД2, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний [9–11]. В большинстве случаев ГСД протекает без выраженной гипергликемии и не сопровождается практически никакой клинической симптоматикой, отсюда трудности в диагностике и поздняя выявляемость заболевания. Так, по данным Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, диагноз устанавливают с опозданием на 4–20 нед. в 60% случаев или ставят ретроспективно по фенотипическим признакам диабетической фетопатии новорожденного.

ПОСЛЕДСТВИЯ ГСД ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА

В то время как последствиями прегестационного диабета являются высокая частота формирования пороков развития со стороны плода (в 3–4 раза выше, чем в популяции) и микрососудистых осложнений диабета со стороны матери (ретинопатия, нефропатия), последствия ГСД не менее страшны [12, 13].

Для матери ГСД – предиктор угрозы прерывания настоящей беременности и преждевременных родов (до 30–50% случаев), преэклампсии (в 25–65% случаев, при этом в 3,7% тяжелой), многоводия (в 20–60% случаев), оперативного родоразрешения (в 28–46% случаев) или родового травматизма со всеми вытекающими последствиями: пролапс гениталий, недержание мочи, требующими впоследствии хирургической коррекции. При последующих беременностях вероятность повторного возникновения ГСД приближается к 50%, а спустя 16–20 лет после

окончания беременности, осложненной ГСД, в 25–75% случаев женщину ожидает манифестный сахарный диабет, что означает 7-кратное увеличение вероятности его развития в сравнении с женщинами, имевшими во время беременности нормальные показатели гликемии.

Плод же, развивающийся в условиях нарушенного метаболизма, страдает еще больше. Диабетическая фетопатия – симптомокомплекс, развивающийся вследствие срыва адаптационных механизмов, что происходит в 30–60% случаев всех беременностей, осложненных ГСД. Респираторный дистресс – синдром, обычно свойственный недоношенным новорожденным, при ГСД встречается в пять раз чаще и на доношенном сроке беременности. Высоки последствия травматизма в родах: в 42% случаев возможны травмы шейного отдела позвоночника, а в 20 – нарушения мозгового кровообращения травматического генеза. Характерны электролитные нарушения (гипогликемия, гипокалиемия, гипокальциемия), гипербилирубинемия, эритроцитоз. Перинатальная смертность в пять раз выше в сравнении с общепопуляционной [14]. К отдаленным последствиям невыявленного ГСД относится ожирение у детей и подростков [15, 16].

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГСД

Факторы риска развития ГСД включают избыточную массу тела и ожирение, поздний возраст матери, семейный анамнез или любую форму диабета. Также показательны анамнестические данные в случае повторной беременности: мертворождение, преждевременные роды, крупный плод в анамнезе, рождение ребенка с признаками диабетической фетопатии – маркеры высокого риска формирования ГСД. Любая беременность сама по себе состояние физиологической инсулинорезистентности и самостоятельный фактор риска ГСД, что означает необходимость контроля гликемии у каждой беременной согласно единым стандартам диагностики нарушений углеводного обмена во время беременности. Особое значение при прогнозировании риска возникновения ГСД уделяется весу женщины: индексу массы тела (ИМТ) до наступления беременности, а также приросту массы тела во время гестации. В то же время вышеуказанные показатели и наличие или отсутствие ГСД – три параметра, от которых зависит рост плода и исходы беременности, соответственно, их можно рассматривать как предиктивные факторы осложнений во время беременности, в родах и послеродовом периоде [17]. Чрезмерный набор веса во время беременности у женщин с ГСД связан с повышенным риском неблагоприятных исходов, в то время как недостаточный набор веса не сопряжен с гестационными осложнениями и повышением частоты рождений детей с низким весом. Ограничение по набору веса после диагностики ГСД у женщин с чрезмерным набором веса в первой половине беременности может быть полезным для предотвращения гипертензии, вызванной беременностью, и преэклампсии, снижения риска рождения крупного для гестационного возраста плода, макросомии и родов путем кесарева сечения [18, 19].

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium; 2017.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГСД

По данным, полученным при использовании системы непрерывного мониторинрования уровня глюкозы (Continuous Glucose Monitoring System), при физиологическом течении беременности концентрация глюкозы снижается на 0,5–1,0 ммоль/л, составляя натощак $4,1 \pm 0,66$ ммоль/л, а постпрандиально спустя 70 мин после употребления пищи – $6,1 \pm 0,7$ ммоль/л.

Снижение гликемии во время физиологической беременности происходит за счет значимого потребления глюкозы формирующимся фетоплацентарным комплексом, повышенного клиренса глюкозы, а также снижения продукции глюкозы печенью [20]. В то же время во второй половине беременности появляются новые гормоны и возрастает синтез стероидов, что ведет к росту инсулинорезистентности: их уровень с 20-й нед. беременности по сравнению с тем, что было на начало беременности, становится на 45–70% выше. Особенно высок прирост инсулинорезистентности при многоплодной беременности, ожирении, а также при беременности, возникшей вследствие применения вспомогательных репродуктивных технологий.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Невзирая на значимые последствия ГСД, история его изучения не превышает 100 лет с момента описания немецким ученым Н. Bennewitz случая гипергликемии у беременной [21, 22].

В 1980 г. ВОЗ вводит термин «диабет беременной женщины», в 1994 г. – «гестационные нарушения толерантности к глюкозе» и, наконец, в 1999 г. ГСД выделили отдельно от сахарного диабета беременных, однако критерии постановки диагноза ничем не отличались от таковых вне беременности.

В 2006 г. были опубликованы данные крупного исследования, посвященные неблагоприятным исходам беременности при гипергликемии [22, 23]. Работа проводилась в течение шести лет при участии пятнадцати ведущих мировых центров и включила в себя 25 500 беременных женщин. В 24–32-ю нед. каждой участнице был проведен глюкозотолерантный тест, затем проводили оценку исходов беременности. В качестве основных отслеживаемых показателей были: рождение крупного ребенка – более 90% перцентили, родоразрешение путем кесарева сечения, частота неонатальной гипогликемии и уровень С-пептида в крови новорожденного, напрямую отражающий уровень фетальной гиперинсулинемии. Все вышеперечисленные осложнения значимо возрастали при более низких концентрациях глюкозы, чем принятые на тот момент в качестве критериев постановки ГСД, благодаря чему был проведен пересмотр пороговых значений.

ДИАГНОСТИКА ГСД

Диагностика ГСД разделена на две фазы исследования. Первая фаза проводится при первичном обращении беременной женщины до 24 нед., причем исследование

может быть назначено и оценено врачом любой специальности, как правило акушером-гинекологом, терапевтом, врачом общей практики. Основной задачей оценки углеводного обмена в первой фазе является исключение манифестного сахарного диабета. При нормальном уровне глюкозы натощак (уровень ниже 5,1 ммоль/л), исключая его наличие, пациентка активно вызывается для выполнения второй фазы исследования.

Если уровень глюкозы венозной плазмы натощак в первой половине беременности больше или равен 7,0 ммоль/л, устанавливают диагноз манифестного сахарного диабета и пациентка должна быть незамедлительно направлена к эндокринологу. При концентрации от 5,1 до 7,0 ммоль/л устанавливают ГСД, пациентка также незамедлительно направляется на консультацию к эндокринологу для последующего совместного ведения.

Диагностика диабета в первой фазе, помимо определения уровня глюкозы, может также включать оценку концентрации гликированного гемоглобина: при его уровне больше или равном 6,5% устанавливают манифестный сахарный диабет.

Также диагностически значимо случайное определение гликемии в любое время суток: концентрация $\geq 11,1$ ммоль/л свидетельствует в пользу манифестного сахарного диабета.

Вторая фаза диагностики состояния углеводного обмена проводится в гестационном сроке от 24 до 28 нед. и заключается в выполнении перорального глюкозотолерантного теста с 75 г безводной глюкозы, являющегося безопасным нагрузочным диагностическим тестом.

Оптимальным является определение глюкозы венозной плазмы натощак. Перед проведением теста также следует помнить, что у 30% женщин с ГСД уровень гликемии натощак будет абсолютно нормальным. Уровень гликемии ≥ 10 ммоль/л через час после приема раствора глюкозы, а также $\geq 8,5$ ммоль/л, но $< 11,1$ свидетельствует о ГСД.

В исключительных случаях тест может быть произведен и позже – до 32-й нед., особенно в случаях наличия факторов риска: отягощенного семейного анамнеза по СД2 у родственников первой степени родства, мертворождения, преждевременных родов, крупного плода в анамнезе, ожирения, размеров плода, превышающих показатели перцентильной таблицы, соответствующие данному гестационному сроку беременности, ультразвуковых признаков диабетической фетопатии.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ГСД И СОПРЯЖЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Терапия ГСД – задача междисциплинарная, включает в себя обучение пациентов самоконтролю уровня глюкозы в крови, изменение диеты и мониторинг питания, изменения образа жизни и контроль за увеличением веса матери. До 70–85% пациенток с диагнозом «ГСД» можно избавить от патологической гипергликемии адекватной физической активностью, а также изменением

диеты и образа жизни [24]. Основа лечения – правильное питание с исключением легкоусвояемых углеводов, продуктов с высоким гликемическим индексом, трансжиров и рациональная физическая активность [25, 26]. Диетотерапия основывается на расчете калорийности питания в зависимости от ИМТ на момент наступления беременности, количество углеводов не должно быть менее 40% суточного рациона, а ограничение калоража (при ожирении и патологической прибавке массы тела во время беременности) не должно быть менее 1 800 ккал/сут для обеспечения потребностей развивающегося организма [27].

Физическая активность позволяет контролировать вес, улучшает компенсацию ГСД за счет снижения уровня гликемии и инсулинорезистентности. Рекомендуется 30–60 мин физической активности в день (ходьба, скандинавская ходьба, плавание, йога, аэробика для беременных) под контролем ЧСС [28]. Неблагоприятное влияние ГСД на исход беременности нивелируется в случае выполнения прегравидарной подготовки, направленной на нормализацию ИМТ, и исполнения беременной диетических рекомендаций и физических упражнений, предотвращающих избыточный набор веса во время беременности [29].

Немаловажен и сон. Исследования свидетельствуют, что укорочение продолжительности сна на час способствует повышению глюкозы на 0,1–0,3 ммоль/л, а увеличение продолжительности сна с 5 до 8 ч снижает вышеприведенный показатель на 0,3–1,0 ммоль/л [24, 30].

Еще одним современным трендом является дотация пробиотических добавок. Несколько метагеномных исследований показали, что микробиота кишечника, такая как *Ruminococcaceae*, *Parabacteroides distasonis* и *Prevotella*, превалирует у женщин с ГСД. Эти популяции микробиоты связаны с метаболическими путями углеводного обмена и передачи сигналов инсулина, что может говорить о потенциальной роли микробиоты в формировании ГСД. Кроме того, повышенная экспрессия сывороточного зонулина, маркера проницаемости эпителия кишечника, на ранних сроках беременности у женщин с ГСД указывает на возможную связь между микробиотой кишечника и ГСД. Тем не менее результаты противоречивы, а взаимосвязь между дисбиозом кишечной микробиоты и метаболизмом у женщин с ГСД еще предстоит выяснить: не ясно, что первично. Возможно, модулирование состава кишечной микробиоты с помощью добавок пробиотиков может быть полезным терапевтическим аспектом при ГСД. Было обнаружено, что добавки пробиотиков, особенно включающих несколько штаммов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, модулируют состав микробиоты кишечника и улучшают показатели углеводного обмена. Таким образом, синергетическая составляющая, включающая как изменение образа жизни (упражнения и диета), так и добавление пробиотиков, может стать новым подходом к предотвращению непереносимости глюкозы у женщин с ГСД [31, 32].

Во время модификации образа жизни обязательен ежедневный самоконтроль гликемии (минимум 4 раза

в сутки) и кетоновых тел в моче с отметкой беременной установленных показателей в дневнике, где также отмечается характер питания [33].

Самоконтроль проводится исключительно глюкометрами, калиброванными по венозной плазме. Целевые уровни гликемии – менее 5,1 ммоль/л натощак и менее 7,0 ммоль/л спустя час после приема пищи. При выявлении признаков диабетической фетопатии необходим дополнительный контроль уровня глюкозы капиллярной крови через два часа после еды с целью исключения смещения пика гликемии.

Если достижение целевых показателей уровней глюкозы в течение двух недель не было достигнуто: два и более превышающих норму показателя, – показана инсулинотерапия. Она подбирается индивидуально эндокринологом, терапевтом или врачом общей практики, начинают с минимальных доз под контролем гликемии [34, 35]. Доказано, что применение инсулина при ГСД ассоциировано со снижением неонатальной смертности, частоты преждевременных родов и оперативного родоразрешения, числа новорожденных с низкими баллами по Апгар и с макросомией [36, 37]. Применение же пероральных сахароснижающих препаратов во время беременности неоправданно в связи с их способностью к трансплацентарному переходу и возможному неблагоприятному воздействию на плод [38–40].

Обязательным является проведение УЗИ плода в 28–29 нед.² [41, 42]. Если признаков фетопатии не выявлено, УЗИ повторяют каждые 4 нед., в случае же их наличия – не реже 1 раза в 3 нед. или по показаниям [43]. Кардиотокографию проводят с 32 нед. один раз в 7–10 дней, а с 37 нед. – один раз в неделю или чаще, если имеются показания [43].

ТАКТИКА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

При наличии осложнений у беременной с ГСД (преэклампсия, задержка внутриутробного развития, изменения по данным кардиотокографии и доплерометрии, ультразвуковые признаки диабетической фетопатии), согласно действующему клиническому протоколу, госпитализация в стационар третьего уровня должна состояться не позднее 38 нед., родоразрешение – не позднее 39 нед., в случае же их отсутствия госпитализация – не позже 40 нед. в стационар второго или третьего уровня, а родоразрешение – не позднее 41 нед. [44, 45].

Беременным, получавшим инсулинотерапию, во время родов должен быть осуществлен контроль гликемии каждые 2–2,5 ч. Высокий риск родового травматизма, вес плода более 4,2 кг с признаками диабетической фетопатии и отсутствие в анамнезе матери успешных родов крупным плодом – показание к родоразрешению путем кесарева сечения [46]. Если имеется высокий риск развития сахарного диабета у матери, необходимо проведение двухэтапного ПГТТ через 4–8 нед. после родов.

² Лысенко С.Н. Особенности формирования диабетической фетопатии: диагностика и оптимизация акушерской тактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2019. С. 41–44. Режим доступа: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/Avtoreferat-LYSENKO-S.N..pdf>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГСД – непросто диагностируемое и слабопрогнозируемое, а соответственно, потенциально угрожающее любой беременности осложнение гестации, требующее, учитывая перечень перинатальных и отдаленных последствий для матери и ребенка, прегавидарной профилактики, тщательной диагностики и обязательного лечения с перманентным контролем уровней гликемии, кетонурии

и инструментальным мониторингом: кардиотокографией и ультразвуковыми исследованиями. Грамотный подход к планированию беременности, выполнение скрининговой программы на ГСД и своевременная коррекция в случае его выявления – залог здоровья женщины и ее будущего ребенка.



Поступила / Received 24.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 13.03.2023

Принята в печать / Accepted 13.03.2023

Список литературы / References

- Medici Dualib P., Ogassavara J., Mattar R., Mariko Koga da Silva E., Atala Dib S., de Almeida Pititto B. Gut microbiota and gestational Diabetes Mellitus: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;180:109078. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109078>.
- Chiefari E., Arcidiacono B., Foti D., Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: An updated overview. *J Endocrinol. Investig.* 2017;40:899–909. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0607-5>.
- American Diabetes Association Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care.* 2018;41(1 Suppl.):13–27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>.
- Zajdenverg L., Negrato C.A. Gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes: Same disease in a different moment of life? Maybe not. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61:208–210. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000276>.
- Gascho C.L., Leandro D.M., Ribeiro E. Silva T., Silva J.C. Predictors of cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(2):60–65. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598644>.
- Tam W.H., Ma R.C.W., Ozaki R., Li A.M., Chan M.H.M., Yuen L.Y. In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care.* 2017;40(5):679–686. <https://doi.org/10.2337/dc16-2397>.
- Lesseur C., Chen J. Adverse Maternal Metabolic Intrauterine Environment and Placental Epigenetics: Implications for Fetal Metabolic Programming. *Curr Environ Health Rep.* 2018;5(4):531–543. <https://doi.org/10.1007/s40572-018-0217-9>.
- Li J., Song L., Zhou L., Wu J., Sheng C., Chen H. et al. A MicroRNA Signature in Gestational Diabetes Mellitus Associated with Risk of Macrosomia. *Cell Physiol Biochem.* 2015;37(1):243–252. <https://doi.org/10.1159/000430349>.
- Zhu Y., Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Curr Diabetes Rep.* 2016;16:7–21. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0699-x>.
- Capula C., Chiefari E., Vero A., Arcidiacono B., Iiritano S., Puccio L. et al. Gestational diabetes mellitus: screening and outcomes in southern Italian pregnant women. *ISRN Endocrinol.* 2013;2013:387495. <https://doi.org/10.1155/2013/387495>.
- Shostrom D.C.V., Sun Y., Oleson J.J., Snetselaar L.G., Bao W. History of Gestational Diabetes Mellitus in Relation to Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors in US Women. *Front Endocrinol.* 2017;8:144. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00144>.
- Helle E., Priest J.R. Maternal Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Congenital Heart Disease in the Offspring. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(8):e011541. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.011541>.
- Saravanan P., Diabetes in Pregnancy Working Group, Maternal Medicine Clinical Study Group et al. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):793–800. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30161-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30161-3).
- Mohsin F., Khan S., Baki M.A., Zabeen B., Azad K. Neonatal management of pregnancy complicated by diabetes. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(9):81–94. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27582162>.
- Moon J.H., Jang H.C. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. *Diabetes Metab J.* 2022;46(1):3–14. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0335>.
- Choi M.J., Yu J., Choi J. Maternal Pre-Pregnancy Obesity and Gestational Diabetes Mellitus Increase the Risk of Childhood Obesity. *Children (Basel).* 2022;9(7):928. <https://doi.org/10.3390/children9070928>.
- Teshome A.A., Li Q., Garoma W., Chen X., Wu M., Zhang Y. et al. Gestational diabetes mellitus, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain predicts fetal growth and neonatal outcomes. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;42:307–312. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.01.016>.
- Zheng W., Huang W., Liu C., Yan Q., Zhang L., Tian Z. et al. Weight gain after diagnosis of gestational diabetes mellitus and its association with adverse pregnancy outcomes: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):216. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03690-z>.
- Shi P., Liu A., Yin X. Association between gestational weight gain in women with gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):508. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03982-4>.
- Plows J.F., Stanley J.L., Baker P.N., Reynolds C.M., Vickers M.H. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>.
- Bennewitz H. *De diabete mellito, graviditatis symptomate.* University of Berlin; 1824, pp. 24–29.
- Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R., Trimble E.R., Chaovarindr U., Coustan D.R. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991–2002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>.
- Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Проект Российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Проблемы эндокринологии.* 2013;59(1):23–29. <https://doi.org/10.14341/probl201359123-29>.
- Dedov I.I., Krasnopol'skii V.I., Sukhikh G.T. The Project of Russian Consensus "Gestational diabetes mellitus: diagnostics, treatment, postpartum follow-up". *Problems of Endocrinology.* 2013;59(1):23–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201359123-29>.
- Facco F.L., Grobman W.A., Reid K.J., Parker C.B., Hunter S.M., Silver R.M. et al. Objectively measured short sleep duration and later sleep midpoint in pregnancy are associated with a higher risk of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(4):447.e1–447.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.066>.
- Mijatovic-Vukas J., Capling L., Cheng S., Stamatakis E., Louie J., Cheung N.W. et al. Associations of Diet and Physical Activity with Risk for Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018;10(6):698. <https://doi.org/10.3390/nu10060698>.
- Rasmussen L., Poulsen C.W., Kampmann U., Smedegaard S.B., Ovesen P.G., Fuglsang J. Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2020;12(10):3050. <https://doi.org/10.3390/nu12103050>.
- Yamamoto J.M., Kellett J.E., Balsells M., Garcia-Patterson A., Hadar E., Solà I. et al. Gestational Diabetes Mellitus and Diet: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Examining the Impact of Modified Dietary Interventions on Maternal Glucose Control and Neonatal Birth Weight. *Diabetes Care.* 2018;41(7):1346–1361. <https://doi.org/10.2337/dc18-0102>.
- Laredo-Aguilera J.A., Gallardo-Bravo M., Rabanales-Sotos J.A., Cobo-Cuenca A.I., Carmona-Torres J.M. Physical Activity Programs during Pregnancy Are Effective for the Control of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(17):6151. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176151>.
- Teshome A.A., Li Q., Garoma W., Chen X., Wu M., Zhang Y. et al. Gestational diabetes mellitus, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain predicts fetal growth and neonatal outcomes. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;42:307–312. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.01.016>.
- Cai S., Tan S., Gluckman P.D., Godfrey K.M., Saw S.M., Teoh O.H. et al. Sleep Quality and Nocturnal Sleep Duration in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Sleep.* 2017;40(2). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw058>.
- Rold L.S., Bundgaard-Nielsen C., Niemann H.-J.J., Glud Ovesen P., Leutscher P., Hagstrøm S., Sørensen S. Characteristics of the gut microbiome in women with gestational diabetes mellitus: A systematic review. *PLoS ONE.* 2022;17(1):e0262618. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262618>.
- Hasain Z., Mokhtar N.M., Kamaruddin N.A., Mohamed Ismail N.A., Razalli N.H., Gnanou J.V. et al. Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:188. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00188>.
- Hawkins J.S., Casey B.M., Lo J.Y., Moss K., McIntire D.D., Leveno K.J. Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1307–1312. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181a45a93>.
- Kautzky-Willer A., Harreiter J., Winhofer-Stöckl Y., Bancher-Todesca D., Berger A., Repp A. et al. Gestationsdiabetes (GDM) (Update 2019) [Gestational diabetes mellitus (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.*

- 2019;131(Suppl. 1):91–102. (In German.) <https://doi.org/10.1007/s00508-018-1419-8>.
35. Selvin E. Measurements of glycemia in diabetes mellitus. *UpToDate*. 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/1807>.
 36. Weinstock R.S. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus. *UpToDate*. 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-insulin-therapy-in-diabetes-mellitus>.
 37. Ye W, Luo C., Huang J., Li C., Liu Z., Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;377:e067946. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>.
 38. McIntyre H.D., Catalano P., Zhang C., Desoye G., Mathiesen E.R., Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):47. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>.
 39. Care D. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42:81. Available at: <https://fmdiaabetes.org/wp-content/uploads/2019/01/ada-2019.pdf>.
 40. Chatzakis C., Cavoretto P., Sotiriadis A. Gestational Diabetes Mellitus Pharmacological Prevention and Treatment. *Curr Pharm Des*. 2021;27(36):3833–3840. <https://doi.org/10.2174/1381612827666210125155428>.
 41. Sacks D.A. Etiology, detection, and management of fetal macrosomia in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):980–989. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31815a6242>.
 42. Schäfer-Graf U.M., Wöckel A. Klinik für Geburtsmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln, 12351 Berlin. ute.schaefer-graf@vivantes.de [Severe diabetic fetopathy due to undiagnosed gestational diabetes mellitus]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006;131(20):1151–1154. (In German.) <https://doi.org/10.1055/s-2006-941742>.
 43. Бурмукулова Ф.Ф., Троицкая М.В., Петрухин В.А., Башакин Н.Ф., Аксенов А.Н., Котов Ю.Б. Диабетическая фетопатия и перинатальная патология при беременности, осложненной гестационным сахарным диабетом. *Лечение и профилактика*. 2013;(2):125–132. Режим доступа: <https://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=298850>.
 44. Haneda M., Noda M., Origasa H., Noto H., Yabe D., Fujita Y. et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016. *J Diabetes Investig*. 2018;9(1):657–697. <https://doi.org/10.1111/di.12810>.
 45. Андреева Е.Н., Арбатская Н.Ю., Аржанова О.Н., Башмакова Н.В., Боровик Н.В., Бурмукулова Ф.Ф. и др. *Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение: клинические рекомендации*. 2020. 53 с. Режим доступа: <https://agsd.ru/dokumenti/35-acticle14-08-2020>.
 46. Beta J., Khan N., Khalil A., Fiolna M., Ramadan G., Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(3):308–318. <https://doi.org/10.1002/uog.20279>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Енькова Е.В., Плетнева С.А., Шамарин С.В.
 Написание текста – Плетнева С.А., Енькова В.В., Хоперская О.В.
 Обзор литературы – Плетнева С.А., Енькова В.В., Хоперская О.В.
 Перевод на английский язык – Плетнева С.А., Енькова В.В.
 Анализ материала – Енькова Е.В., Енькова В.В., Шамарин С.В.
 Редактирование – Енькова Е.В., Хоперская О.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Enkova, Svetlana A. Pletneva, Stanislav V. Shamarin
 Text development – Svetlana A. Pletneva, Valeria V. Enkova, Olga V. Khoperskaya
 Literature review – Svetlana A. Pletneva, Valeria V. Enkova, Olga V. Khoperskaya
 Translation into English – Svetlana A. Pletneva, Valeria V. Enkova
 Material analysis – Elena V. Enkova, Valeria V. Enkova, Stanislav V. Shamarin
 Editing – Elena V. Enkova, Olga V. Khoperskaya

Информация об авторах:

Плетнева Светлана Анатольевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; swetlana2389@yandex.ru
Енькова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; enkova@bk.ru
Хоперская Ольга Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; smv250587@mail.ru
Шамарин Станислав Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; shamarin-med@yandex.ru
Енькова Валерия Вадимовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; enkova_lera@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana A. Pletneva, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; swetlana2389@yandex.ru
Elena V. Enkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; enkova@bk.ru
Olga V. Khoperskaya, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; smv250587@mail.ru
Stanislav V. Shamarin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; shamarin-med@yandex.ru
Valeria V. Enkova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; enkova_lera@mail.ru

Редкий клинический случай ведения беременности и родов у пациентки с имплантированным нейростимулятором по поводу торсионной дистонии Оппенгейма (DYT-1)

А.В. Ткач^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9234-3021>, v_veber00@mail.ru
А.Н. Сулима^{1,3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-2671-6985>, gslima@yandex.ru
В.В. Ткач^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0002-3455-8809>, v_veber00@mail.ru
Т.Ю. Бабич^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0003-3274-0698>, 7047715@mail.ru
С.Р. Сулейманова^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0002-9902-7726>, sabrie97@mail.ru

¹ Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

² Крымский научно-практический центр наркологии; 295034, Россия, Республика Крым, Симферополь, ул. Февральская, д. 13

³ Симферопольский клинический родильный дом №1; 295017, Россия, Республика Крым, Симферополь, ул. Воровского, д. 8

⁴ Перинатальный центр Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко; 295017, Россия, Республика Крым, Симферополь, ул. Семашко, д. 8

Резюме

Проблемы планирования, ведения беременности и родов у женщин с наследственными формами экстрапирамидных неврологических расстройств, в том числе торсионной дистонией, представлены единичными случаями и мало освещены в литературе. Дистония является редким заболеванием, встречаемость ее разных форм составляет 300–400 пациентов на 1 млн чел. (0,03%). Идиопатическая торсионная дистония объединяет группу нескольких генетически обусловленных гиперкинезов и относится к экстрапирамидной патологии центральной нервной системы с прогрессирующим течением заболевания. В данной статье представлена тактика ведения беременности и родов у пациентки с торсионной дистонией и хронической нейростимуляцией через 1,5 года после имплантации системы для нейростимуляции ActivaRC без применения лекарственной терапии. С целью снижения неблагоприятных последствий для матери и плода пациентка родоразрешена путем кесарева сечения в плановом порядке на фоне нейростимуляции системой ActivaRC. Настоящее клиническое наблюдение показывает возможность физиологического течения беременности у пациенток с данным диагнозом при ее заблаговременном планировании и коррекции программы DBS. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентки с генерализованной торсионной дистонией и хронической нейростимуляцией позволил добиться благоприятного исхода беременности как для матери, так и для плода. Ведение беременности у таких пациенток требует коррекции программы DBS и выбора оптимального срока и метода родоразрешения. Плановый динамический клинический осмотр неврологом должен проводиться как на этапе планирования, так и в течение всего периода беременности (конец I триместра, 21–23-я, 32–34-я недели), а также в послеродовом периоде.

Ключевые слова: экстрапирамидные нарушения, нейростимулятор, ActivaRC, DBS, мультидисциплинарный подход

Для цитирования: Ткач А.В., Сулима А.Н., Ткач В.В., Бабич Т.Ю., Сулейманова С.Р. Редкий клинический случай ведения беременности и родов у пациентки с имплантированным нейростимулятором по поводу торсионной дистонии Оппенгейма (DYT-1). *Медицинский совет.* 2023;17(5):142–147. <https://doi.org/10.21518/ms2023-098>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A rare clinical case of pregnancy and childbirth in a patient with an implanted neurostimulator for Oppenheim torsion dystonia (DYT-1)

Anton V. Tkach^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9234-3021>, v_veber00@mail.ru
Anna N. Sulima^{1,3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-2671-6985>, gslima@yandex.ru
Vladislav V. Tkach^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0002-3455-8809>, v_veber00@mail.ru
Tatiana Yu. Babich^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0003-3274-0698>, 7047715@mail.ru
Sabrie R. Suleymanova^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0002-9902-7726>, sabrie97@mail.ru

¹ Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky”, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russia

² Crimean Scientific and Practical Center for Narcology; 13, Fevral'skaya St., Simferopol, Republic of Crimea, 295034, Russia

³ Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 1; 8, Vorovsky St., Simferopol, Republic of Crimea, 295017, Russia

⁴ Perinatal Center of the Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 8, Semashko St., Simferopol, Republic of Crimea, 295017, Russia

Abstract

The problems of planning, follow-up of pregnancy and childbirth in women with inherited extrapyramidal neurological disorders, including torsion dystonia, are represented by isolated cases and receive little literature coverage. Dystonia is a rare disease, the incidence of its various types is 300–400 patients per million (0.03%). Idiopathic torsion dystonia is a group of genetically determined hyperkinetic disorders, which refers to an extrapyramidal pathology of the central nervous system with a progressive course of the disease. This article presents the case follow-up of pregnancy and childbirth in a patient with torsion dystonia and chronic neurostimulation 1.5 years after implantation of the ActivaRC neurostimulation system without drug therapy. The patient has given birth via elective caesarean section while receiving neurostimulation via the ActivaRC system. This clinical observation shows that the physiological course of pregnancy in patients with this diagnosis is possible in case of its advance planning and correction of the DBS programming. A multidisciplinary approach to the management of a patient with generalized torsion dystonia and chronic neurostimulation made it possible to achieve a favourable pregnancy outcome for both mother and fetus. Follow-up of pregnancy in such patients requires a correction of the DBS programming and choosing the optimal timing and method for delivery. The routine follow-up clinical examination by a neurologist should be carried out both in the planning stage and throughout the entire period of pregnancy (end of the first trimester, weeks 21–23, 32–34), as well as in the postpartum period.

Keywords: extrapyramidal disorders, neurostimulator, ActivaRC, DBS, multidisciplinary approach

For citation: Tkach A.V., Sulima A.N., Tkach V.V., Babich T.Yu., Suleymanova S.R. A rare clinical case of pregnancy and childbirth in a patient with an implanted neurostimulator for Oppenheim torsion dystonia (DYT-1). *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(5):142–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-098>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ведение беременности у женщин, страдающих торсионной дистонией, актуально в настоящий момент. Прежде всего это связано с увеличением частоты наблюдений беременностей у пациенток с торсионной дистонией. По данным современных источников литературы вопросы планирования и ведения беременности у пациенток с генерализованными формами торсионной дистонии и наличием имплантированного нейростимулятора остаются малоосвоенными и представлены единичными случаями [1–3]. Это значительно затрудняет клинический прогноз дальнейшего течения гиперкинеза на фоне возможной патологии беременности (гипертензивные расстройства), что требует динамического наблюдения, оценки неврологического статуса и его компенсации (изменение программы нейростимулятора), а также выбора способа рационального родоразрешения. В последние десятилетия используется мультидисциплинарный подход к ведению женщин с данным заболеванием [1]. В комплексном обследовании беременных с неврологическими заболеваниями обязательно должны принимать участие врачи разных специальностей: акушер-гинеколог, невролог, терапевт, офтальмолог и др.

Дистонией называют стойкие непроизвольные мышечные сокращения антагонистических групп мышц в одной области тела, приводящие к формированию патологических поз или к резким скручивающим перемежающимся спазмам [2]. Дистония является редким заболеванием, встречаемость ее разных форм составляет 300–400 пациентов на 1 млн чел. (0,03%) [3].

Идиопатическая торсионная дистония объединяет группу нескольких генетически обусловленных гиперкинезов и относится к экстрапирамидной патологии центральной нервной системы с прогрессирующим течением заболевания, клинически проявляющаяся специфическими насильственными движениями в мышцах туловища и конечностей с появлением патологических (ротационно-тонических) поз в результате изменения мышечного тонуса [4]. Большое значение в патогенезе болезни придается изменениям функциональной активности экстрапирамидных нейротрансмиттерных систем, главным образом дофаминергических, что лежит в основе дисрегуляции контроля мышечного тонуса и изменения механизма реципрокной иннервации [5].

В случае если дистония является единственным или доминирующим клиническим признаком, такое состояние называют первичной дистонией. В настоящее время выделено 6 видов первичных торсионных дистоний:

- дистония Оппенгейма (DYT-1);
- дистония с ранним началом (DYT-2);
- дистония шепота (DYT-4);
- краниоцервикальная дистония (DYT-6);
- семейный тортиколлис (DYT-7);
- цервикокраниобрахиальная дистония (DYT-13) [6–8].

Торсионная дистония Оппенгейма наследуется по аутосомно-доминантному принципу с пенетрантностью до 30%. Распространенность заболевания составляет 1 : 23 000 среди евреев-ашкенази и 1 : 160 000 по всему миру [9]. В 94% случаев симптоматика дебютирует с конечностей с двумя возрастными пиками: раннее начало – в среднем в 9 лет, позднее начало – в 45 лет. Движения при дистонии стереотипны, повторно вовлекаются одни

и те же группы мышц. В типичных случаях гиперкинез усиливается при выполнении произвольных движений, стрессе, усталости. Выраженность дистонии уменьшается после ночного сна, в положении лежа, после приема алкоголя. Часто при дистонии возникают сенсорные нарушения в виде умеренных болевых ощущений. С течением времени нарушается походка, которая может напоминать движения животных (утки, обезьяны) [10]. Более чем в 70% случаев происходит прогрессирование в генерализованную или мультифокальную дистонию с вовлечением новых частей тела, чаще всего это происходит в пределах 5 лет от начала заболевания. В далеко зашедших стадиях генерализованной дистонии могут развиваться контрактуры, фиксирующие патологические позы [11–13].

Основной целью лечения дистоний является достижение устойчивой ремиссии заболевания с сохранением трудоспособности и социальной активности. Лечение дистонии включает фармакологические и нейрохирургические методы. Препаратом первой линии в лечении дистонии является ботулинический токсин (диспорт), который в оптимальных дозах (с учетом локализации и степени выраженности гиперкинеза) является безопасным и эффективным [14]. Диспорт противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. После инъекции ботулинического токсина наступает временная денервация и снижение патологического мышечного тонуса. Для достижения стойкого миорелаксирующего и клинического эффекта при лечении синдромов мышечного гипертонуса инъекции препарата диспорт следует повторять каждые 3–6 мес. [15]. Для симптоматической терапии применяют агонисты дофамина (карбидопа, леводопа), антихолинергические препараты (циклодол, проциклидин), миорелаксанты (баклофен, мидокалм), антиконвульсанты (карбамазепин, габапентин) и антагонисты дофамина (нейролептики) [16].

Консервативное лечение первичных генерализованных или сегментарных форм дистоний не всегда эффективно, так как инъекции ботулинического токсина необходимо повторять ежегодно, и в ряде случаев их применение технически затруднено. Кроме того, данная манипуляция относится к дорогостоящей, что требует поиска альтернативных способов терапии, в том числе современных инвазивных методик [17].

При оперативном лечении дистонии используется нейрохирургическое вмешательство на глубинных структурах головного мозга – DBS (Deep Brain Stimulation), включающее использование сложной автономной имплантируемой системы для неструктивного обратимого изменения активности подкорковых структур центральной нервной системы с купированием патологических звеньев гиперкинеза. Во время оперативного вмешательства стимуляционный электрод вводится в GPi – внутренний сегмент бледного шара [18].

Пейскемер представляет собой компьютеризированный микрочип, генерирующий импульсы по установленной программе и соединенный коннектором с электродами и сменным аккумулятором. Стимулятор имплантируется подкожно в правую подключичную область. Через

1,5–2 нед. после операции начинается тестирование и подбор первичной программы нейростимуляции с использованием монополярного режима с частотой импульсов 130 Гц и шириной импульса 90–210 мкс. Спецификой установки программы нейростимуляции при данном гиперкинезе является отсутствие побочных эффектов и нивелирование клинической симптоматики насильственных движений. Возникновение у пациентов зрительных феноменов в виде ярких вспышек, кругов перед глазами (фотопсий) указывает на топическую близость расположения структур зрительного тракта, что позволяет установить границы внутреннего сегмента бледного шара.

После установления стандартно подобранной программы инициируется электростимуляция в постоянном режиме. В некоторых клинических случаях для достижения оптимального эффекта необходимы высокие значения амплитуды до 5 В и частоты до 185 Гц либо добавление второго катода.

По данным литературы после проведенной DBS отмечалось значительное уменьшение выраженности клинических проявлений дистонии с улучшением показателей произвольных моторных функций конечностей от 34 до 88% и оценки инвалидности – 40–50%. Следует отметить отсроченность эффективности DBS с постепенным развитием в течение недель или месяцев после начала нейростимуляции, а также стойкость контроля над заболеванием в сроки 5 лет и более [19].

Вопросы влияния торсионной дистонии, а также хронической нейростимуляции на течение беременности являются малоизученными. Немногочисленные сообщения содержат противоречивую информацию. Так, некоторые авторы не выявили корреляции между гормональными изменениями во время беременности и тяжестью проявлений гиперкинеза, а также указывают на благоприятные исходы беременности и родов у пациенток с торсионной дистонией и имплантированным нейростимулятором [1–3]. В другом исследовании сообщают, что у трех из семи пациенток наблюдалось ухудшение симптомов дистонии во время беременности. Четыре женщины родоразрешены через естественные родовые пути, три – путем операции кесарева сечения. Шесть из этих пациенток родили здоровых, доношенных детей, и в процессе родов не было осложнений. У одной женщины произошли преждевременные роды [20].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Х., 28 лет, инвалид второй группы. Основной диагноз: генерализованная дистония, DYT-1-положительная. Жалобы при первичном осмотре: напряжение и патологическая поза рук и ног, мешающие ходьбе и письму.

Анамнез заболевания: пациентка отмечает начало заболевания в 2002 г. (в 12 лет) с поворота правой стопы при ходьбе. В течение года присоединилось непроизвольное выкидывание и сгибание пальцев левой ноги при ходьбе, а также напряжение мышц и затруднение движений в руках, более выраженное слева. Наблюдалась по месту жительства с диагнозом «идиопатическая

мышечная дистония». Принимала баклофен, циклодол, наком, карбамазепин без положительного эффекта. Церулоплазмин и медь в сыворотке крови в норме. При секвенировании ДНК (панель «нервно-мышечные заболевания») выявлена мутация в гене DYT-1. В августе 2017 г. прошла курс инъекций диспорта 2000 Ед в мышцы ног и левой руки с положительным эффектом. Консультирована нейрохирургом Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко (НМИЦН им. Н.Н. Бурденко) – показано нейрохирургическое лечение.

Диагностическая оценка

Физикальное исследование: общее состояние удовлетворительное, нормостенического телосложения. Неврологический статус: сознание ясное, эмоциональный фон лабилен, ориентирована в месте, пространстве и времени. Менингеальных знаков нет. При ориентировочном осмотре выпадение полей зрения не выявлено. Зрачки округлой формы, диаметр 5 мм, D = S, прямая и содружественная реакция зрачков сохранена с обеих сторон, движения глазных яблок в полном объеме. Чувствительность кожи лица не изменена. Тонус жевательной мускулатуры удовлетворительный. Патологии мимической мускулатуры не выявлено. Бульбарных расстройств не выявлено. Движения конечностей в полном объеме. Сила мышц конечностей достаточная – 5 баллов, сухожильные рефлексы на руках и ногах средней живости. Чувствительность туловища и конечностей не нарушена. В позе Ромберга стоит напряженно. мозжечковые пробы выполняет удовлетворительно. Тазовые функции контролирует. Экстрапирамидная симптоматика в виде генерализованной дистонии с развитием писчего спазма, негрубого левостороннего тортиколлиса, поворота туловища влево, дистонии рук, дистальных отделов ног, усиливающейся при ходьбе. У пациентки грубый генерализованный распространенный тонический гиперкинез, выраженный в мышцах туловища и конечностей с ротацией и выгибанием вокруг продольной оси тела.

Лечебная тактика

В конце июня 2018 г. выполнена операция по имплантации внутримозговых электродов стереотаксическим методом в медиальный сегмент бледного шара и системы ActivaRC. Интраоперационных осложнений не отмечалось. Послеоперационный период протекал без осложнений. Были установлены первичные параметры программы нейростимуляции. На фоне билатеральной стимуляции GPi отмечалось снижение тяжести дистонического синдрома. Рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 7-е сутки (рис. 1).

Пациентка была обучена правилам пользования зарядным устройством и пультом пациента (рис. 2, 3).

Выписана с улучшением в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано наблюдение у невролога – специалиста по экстрапирамидным нарушениям по месту жительства, контрольный осмотр в НМИЦН им. Н.Н. Бурденко через 3 мес., регулярные физические упражнения. Пациентке категорически противопоказано пребывание в условиях интенсивного магнитного поля.

Наблюдение и исход

У пациентки Х. данная беременность вторая, диагностирована через 1,5 года после имплантации системы для нейростимуляции ActivaRC. Из анамнеза: первая беременность в 2015 г. завершилась самопроизвольным выкидышем на сроке гестации 4 нед. На учете в женской консультации состояла с 11 нед. беременности. При постановке на учет проводилась оценка факторов риска развития преэклампсии. Учитывая высокую группу риска по развитию преэклампсии, беременной был назначен пероральный прием ацетилсалициловой кислоты с 12 до 36 нед. беременности по 150 мг/день. Лабораторное исследование проводилось согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность», показатели находились в пределах референсных значений. Комплексные скрининги проведены на сроке 13 нед. 2 дня, 20–21 нед., доплерографическое исследование – 34 и 36 нед. Кардиотокография плода

● **Рисунок 1.** Внешний вид пациентки с установленной системой DBS

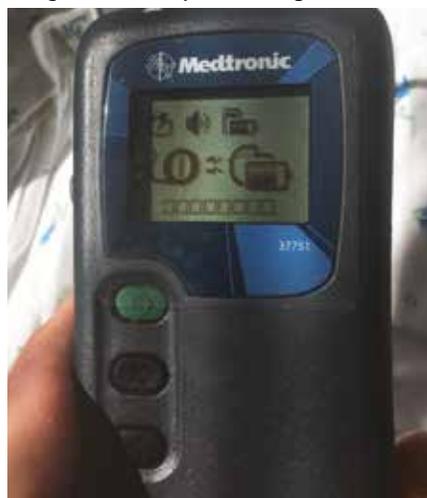
● **Figure 1.** General appearance of the patient with implanted DBS system



Черная стрелка указывает на послеоперационный рубец, соответствующий месту установки импланта, синяя – на место, соответствующее месту установки подкожных коннекторов.

● **Рисунок 2.** Зарядное устройство системы DBS

● **Figure 2.** DBS system charger



● **Рисунок 3.** Индивидуальный пульт управления системой DBS

● **Figure 3.** Individual DBS system control panel



проводилась с 33 нед. беременности с кратностью 1 раз в 2 нед. Риск наличия у плода хромосомных аномалий, гемодинамических нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока не наблюдалось. Медико-генетическое консультирование на этапе планирования и в течение настоящей беременности не проводилось. Из специалистов консультирована терапевтом, эндокринологом, стоматологом, офтальмологом, хирургом, оториноларингологом.

Беременная находилась под динамическим наблюдением у невролога: консультирована по месту жительства однократно, в Перинатальном центре – на сроке 22 и 34 нед. беременности, а также двукратно консультирована в телеметрическом онлайн-формате профильным специалистом НМИЦН им. Н.Н. Бурденко (Москва) с целью коррекции программы DBS в III триместре беременности. Специфической лекарственной терапии во время беременности не получала. На фоне постоянной нейростимуляции отмечалось снижение тяжести дистонии, улучшение ходьбы. В то же время сохранялась умеренно выраженная дистония покоя рук, значимый писчий спазм справа, умеренная дистония ног, преимущественно слева, легкая аксиальная дистония (шея, туловище). Стабилизация клинических проявлений дистонии у пациентки по мере увеличения срока беременности обеспечивалась изменением параметров программы нейростимуляции.

В 37 нед. госпитализирована для планового родоразрешения с учетом экстрагенитальной патологии в лечебное учреждение 3-го уровня оказания акушерско-гинекологической помощи Республики Крым. По заклю-

чению нейрохирурга НМИЦН им. Н.Н. Бурденко планировалось оперативное родоразрешение путем кесарева сечения. Учитывая развитие спонтанной родовой деятельности, пациентка родоразрешена абдоминально в сроке гестации 37 нед. 4 дня на фоне нейростимуляции системой ActivaRC. За головку извлечена живая доношенная девочка массой 3020 г, ростом 50 см, 10/10 баллов с оценкой по шкале Апгар. Послеоперационный период протекал без особенностей. Заживление послеоперационного шва первичным натяжением. Выписана из родильного дома на 4-е сутки послеоперационного периода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, описанная нами тактика ведения беременности и родов с использованием мультидисциплинарного подхода у пациентки с генерализованной торсионной дистонией и хронической нейростимуляцией позволила добиться благоприятного исхода беременности как для матери, так и для плода. Ведение беременности у таких пациенток требует коррекции программы DBS и выбора оптимального срока и метода родоразрешения. Плановый динамический клинический осмотр неврологом должен проводиться как на этапе планирования, так и в течение всего периода беременности (конец I триместра, 21–23-я, 32–34-я недели), а также в после родовом периоде.

Поступила / Received 02.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2023

Принята в печать / Accepted 28.02.2023



Список литературы / References

- Ozturk G., Kadiroglu P. Management of Pregnancy and Childbirth in a Cervical Dystonia Patient with an Implanted Deep Brain Stimulation System: A Case Report. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022;25(1):121–123. https://doi.org/10.4103/aian.aian_151_21.
- Paluzzi A., Bain P.G., Liu X., Yianni J., Kumarendran K., Aziz T.Z. Pregnancy in dystonic women with in situ deep brain stimulators. *Mov Disord.* 2006;21(5):695–698. <https://doi.org/10.1002/mds.20777>.
- Nageshwaran S., Nageshwaran S., Edwards M.J., Morcos M. Management of DYT1 dystonia throughout pregnancy. *BMI Case Rep.* 2011;bcf0520114214. <https://doi.org/10.1136/bcr.05.2011.4214>.
- Левин О.С., Штульман Д.Р. *Неврология*. 10-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 1024 с.
Levin O.S., Shtulman D.R. *Neurology*. 10th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2016. 1024 p. (In Russ.)
- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. *Дрожательные гиперкинезы*. М.: Атмосфера; 2011. 360 с.
Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. *Trembling hyperkineses*. Moscow: Atmosfera; 2011. 360 p. (In Russ.)
- Голубев В.Л. Дистония. *Российский медицинский журнал*. 2007;(1):22–28. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9474795>.
Golubev V.L. Dystonia. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2007;(1):22–28. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9474795>.
- Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P., Elia A.E., Elibol B., Filippini G. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol.* 2011;18(1):5–18. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x>.
- Opal P., Tintner R., Jankovic J., Leung J., Breakefield X.O., Friedman J., Ozelius L. Intrafamilial phenotypic variability of the DYT1 dystonia: from asymptomatic TOR1A gene carrier status to dystonic storm. *Mov Disord.* 2002;17(2):339–345. <https://doi.org/10.1002/mds.10096>.
- Grundmann K., Laubis-Herrmann U., Bauer I., Dressler D., Vollmer-Haase J., Bauer P. et al. Frequency and phenotypic variability of the GAG deletion of the DYT1 gene in an unselected group of patients with dystonia. *Arch Neurol.* 2003;60(9):1266–1270. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.9.1266>.
- Rostasy K., Augood S.J., Hewett J.W., Leung J.C., Sasaki H., Ozelius L.J. et al. TorsinA protein and neuropathology in early onset generalized dystonia with GAG deletion. *Neurobiol Dis.* 2003;12(1):11–24. [https://doi.org/10.1016/S0969-9961\(02\)00010-4](https://doi.org/10.1016/S0969-9961(02)00010-4).
- Dang M.T., Yokoi F., McNaught K.S., Jengelly T.A., Jackson T., Li J., Li Y. Generation and characterization of Dyt1 DeltaGAG knock-in mouse as a model for early-onset dystonia. *Exp Neurol.* 2005;196(2):452–465. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.08.025>.
- Shashidharan P., Sandu D., Potla U., Armata I.A., Walker R.H., McNaught K.S. et al. Transgenic mouse model of early-onset DYT1 dystonia. *Hum Mol Genet.* 2005;14(1):125–33. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi012>.
- Goodchild R.E., Kim C.E., Dauer W.T. Loss of the dystonia-associated protein torsinA selectively disrupts the neuronal nuclear envelope. *Neuron.* 2005;48(6):923–932. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.11.010>.
- Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B., Delong M.R., Fahn S., Fung V.S. et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 2013;28(7):863–873. <https://doi.org/10.1002/mds.25475>.
- Erro R., Rubio-Agusti I., Saifee T.A., Cordivari C., Ganos C., Batla A., Bhatia K.P. Rest and other types of tremor in adult-onset primary dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(9):965–968. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305876>.
- Batla A. Dystonia: A review. *Neurol India.* 2018;66(Suppl):S48–S58. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.226439>.
- Stamelou M., Edwards M.J., Hallett M., Bhatia K.P. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain.* 2012;135(Pt 6):1668–1681. <https://doi.org/10.1093/brain/awr224>.
- Kuyper D.J., Parra V., Aerts S., Okun M.S., Kluger B.M. Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review. *Mov Disord.* 2011;26(7):1206–1217. <https://doi.org/10.1002/mds.23709>.
- Yang J., Shao N., Song W., Wei Q., Ou R., Wu Y., Shang H.F. Nonmotor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia and blepharospasm. *Brain Behav.* 2016;7(2):e00592. <https://doi.org/10.1002/brb3.592>.
- Ziman N., Coleman R.R., Starr P.A., Volz M., Marks W.J. Jr, Walker H.C. et al. Pregnancy in a Series of Dystonia Patients Treated with Deep Brain Stimulation: Outcomes and Management Recommendations. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2016;94(1):60–65. <https://doi.org/10.1159/00044266>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ткач В.В., Сулима А.Н.

Написание текста – Ткач В.В., Сулима А.Н., Сулейманова С.Р.

Обзор литературы – Сулима А.Н., Ткач В.В., Бабич Т.Ю.

Перевод на английский язык – Сулима А.Н., Сулейманова С.Р.

Анализ материала – Сулима А.Н., Ткач В.В., Бабич Т.Ю., Ткач А.В., Сулейманова С.Р.

Ведение пациентки – Ткач В.В., Ткач А.В., Сулейманова С.Р.

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladislav V. Tkach, Anna N. Sulima

Text development – Vladislav V. Tkach, Anna N. Sulima, Sabrie R. Suleymanova

Literature review – Anna N. Sulima, Vladislav V. Tkach, Tatiana Yu. Babich

Translation into English – Anna N. Sulima, Sabrie R. Suleymanova

Material analysis – Anna N. Sulima, Vladislav V. Tkach, Tatiana Yu. Babich, Anton V. Tkach, Sabrie R. Suleymanova

Patient management – Vladislav V. Tkach, Anton V. Tkach, Sabrie R. Suleymanova

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing his data.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Ткач Антон Владиславович, студент 1-го медицинского факультета, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; медицинский брат, Крымский научно-практический центр наркологии; 295034, Россия, Республика Крым, Симферополь, ул. Февральская, д. 13; v_veber00@mail.ru

Сулима Анна Николаевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; врач-репродуктолог, акушер-гинеколог, Симферопольский клинический родильный дом №1; 295017, Россия, Республика Крым, Симферополь, ул. Воровского, д. 8; gsulima@yandex.ru

Ткач Владислав Владиславович, к.м.н., доцент, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; врач-невролог, Перинатальный центр Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко; 295017, Россия, Республика Крым, Симферополь, ул. Семашко, д. 8; v_veber00@mail.ru

Бабич Татьяна Юрьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; врач – акушер-гинеколог, Перинатальный центр Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко; 295017, Россия, Республика Крым, Симферополь, ул. Семашко, д. 8; 7047715@mail.ru

Сулейманова Сабрие Рефатовна, врач-ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; врач – акушер-гинеколог, Перинатальный центр Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко; 295017, Россия, Республика Крым, Симферополь, ул. Семашко, д. 8; sabrie97@mail.ru

Information about the authors:

Anton V. Tkach, Student of the 1st Faculty of Medicine, Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky”, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russia; Nurse, Crimean Scientific and Practical Center for Narcology; 13, Fevral'skaya St., Simferopol, Republic of Crimea, 295034, Russia; v_veber00@mail.ru

Anna N. Sulima, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky”, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russia; Reproductive Specialist, Obstetrician-Gynecologist, Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 1; 8, Vorovsky St., Simferopol, Republic of Crimea, 295017, Russia; gsulima@yandex.ru

Vladislav V. Tkach, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky”, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russia; Neurologist, Perinatal Center of the Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 8, Semashko St., Simferopol, Republic of Crimea, 295017, Russia; v_veber00@mail.ru

Tatiana Yu. Babich, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky”, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Perinatal Center of the Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 8, Semashko St., Simferopol, Republic of Crimea, 295017, Russia; 7047715@mail.ru

Sabrie R. Suleymanova, Resident Physician of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky”, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Perinatal Center of the Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 8, Semashko St., Simferopol, Republic of Crimea, 295017, Russia; sabrie97@mail.ru

Эффекты менопаузальной гормональной терапии: окно возможностей для сердечно-сосудистой системы

О.В. Якушевская, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Ишемическая болезнь сердца и инсульт составляют большую часть структуры сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Их распространенность увеличивается в первую очередь вследствие снижения показателя летальности и увеличения продолжительности жизни населения. Однако ССЗ остаются основной причиной смерти как в странах с высоким/средним, так и с низким уровнем дохода (ВОЗ, 2008 г.). Бремя ишемической болезни сердца и инсульта определяется как значимым снижением качества жизни пациентов, так и экономическими затратами здравоохранения, направленными на лечение данных состояний и коррекцию их осложнений. Общий риск ССЗ примерно одинаков у мужчин и женщин, но при детальном анализе можно отметить четкую зависимость от возраста пациента. Риск ССЗ у мужчин сопоставим с риском ССЗ у женщин более молодых возрастных групп, т. е. показатели заболеваемости ССЗ у женщин отстают примерно на десять лет от показателей мужчин. ССЗ вызывают серьезную озабоченность у женщин, вступающих в менопаузу. Изменяющийся гормональный фон предрасполагает к повышению частоты сердечно-сосудистых событий из-за совокупности таких факторов риска, как висцеральное ожирение, атерогенная дислипидемия, нарушение регуляции уровня глюкозы, нарушения гомеостаза, сосудистая дисфункция. Однако независимая связь возрастных дегенеративных изменений в яичниках с риском ССЗ была установлена в первую очередь у женщин с преждевременной и ранней менопаузой (<40–45 лет). Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) значительно снижает большинство рисков ССЗ. Эффективность профилактики необратимых последствий дефицита эстрогенов обеспечивается при условии своевременного старта МГТ в период самых первых патологических изменений в женском организме или в позднюю фазу менопаузального перехода/раннюю фазу постменопаузы (<60 лет или в течение десяти лет после последней менструации). Концепция назначения МГТ в рамках «терапевтического окна возможностей» обеспечивает благоприятное соотношение пользы и рисков для пациенток.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, сердечно-сосудистые заболевания, менопауза, сердечно-сосудистые риски, дефицит эстрогенов

Для цитирования: Якушевская О.В. Эффекты менопаузальной гормональной терапии: окно возможностей для сердечно-сосудистой системы. *Медицинский совет.* 2023;17(5):148–154. <https://doi.org/10.21518/ms2023-072>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The effects of hormone replacement therapy: a window of opportunity for the cardiovascular system

Oksana V. Yakushevskaya, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Coronary artery disease and stroke make up the greater part of the pattern of cardiovascular diseases (CVD). Their prevalence is increasing primarily due to death rates decline and life expectancy increase. However, CVDs remain the leading cause of death in both high/middle and low income countries (WHO, 2008). The burden of coronary heart disease and stroke is determined both by a significant decrease in patients' quality of life and the economic expenditures of healthcare aimed at treating these conditions and managing their complications. The overall CVD risk is more or less the same in men and women, but a detailed analysis shows a clear dependence on the patient age. The CVD risk in men is comparable to the CVD risk in women of younger age groups, i.e. CVD incidence rates in women are about ten years behind such rates in men. CVDs are of major concern for women who enter menopause. The changing endocrine profile predisposes to an increase in the cardiovascular event rates due to a combination of risk factors such as visceral obesity, atherogenic dyslipidemia, impaired glucose regulation, homeostasis disorders, and vascular dysfunction. However, an independent association between age-related degenerative changes in the ovaries and CVD risk has been established primarily in women with premature and early menopause (<40–45 years). Menopause hormone therapy (MHT) significantly reduces most CVD risks. The effectiveness of the prevention of irreversible effects of oestrogen deficiency is ensured by the timely MHT start during the very first pathological changes in female health or in the late stage of the menopausal transition/early postmenopausal stage (<60 years or within ten years after the last menstrual period). The concept of prescribing MHT within the "window of therapeutic opportunity" produces a favourable benefit-risk ratio for patients.

Keywords: hormone replacement therapy, cardiovascular disease, menopause, cardiovascular risks, estrogen deficiency

For citation: Yakushevskaya O.V. The effects of hormone replacement therapy: A window of opportunity for the cardiovascular system. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(5):148–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-072>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на общее снижение смертности за последние 40 лет во всем мире, ССЗ остаются основной причиной смерти с гендерным неравенством. У женщин сердечно-сосудистые события проявляются на 10 лет позже, чем у мужчин. Скорректированные по возрасту показатели смертности от ССЗ у женщин аналогичны мужским. Поскольку ожидаемая продолжительность жизни у женщин больше, чем у мужчин, на их долю приходится большая частота смертельных исходов, чем в результате другой причины. Повышение показателей смертности от ССЗ наблюдается у женщин с 55 лет [1]. Гендерные различия в факторах риска, этиологии и исходах ССЗ хорошо известны. У женщин выявлена уникальная группа специфичных для пола факторов риска, связанных с репродуктивным здоровьем, – раннее менархе или менопауза [2]. До 10% женщин имеют раннюю менопаузу, что указывает на необходимость выделения потенциально целевой группы пациенток для проведения ранней и индивидуальной стратификации соответствующих рисков [3].

ДЕФИЦИТ ЭСТРОГЕНОВ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Широкая экспрессия рецепторов (ER) практически во всех органах и тканях определяет палитру влияния эстрогенов. Поэтому дефицит последних ошибочно рассматривать только лишь в рамках инволютивных изменений со стороны органов репродуктивной системы. Примерно с 35 лет у женщин начинается постепенное угасание функции яичников, которое со временем прогрессирует. Критически низкие уровни эстрогенов являются благоприятным фоном для формирования климактерических расстройств и заболеваний, ассоциированных с возрастом (остеопороз, атеросклероз, когнитивная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания). Длительный дефицит эстрогенов сопровождается уменьшением плотности ER и их функциональной активности. В связи с чем после длительной гипозэстрогемии реэстрогенизация экзогенными эстрогенами может оказаться неэффективной. В условиях временного дефицита эстрогенов ER способны оптимально реагировать в ответ на взаимодействие с собственным лигандом [4–6].

Исследование D. Zhu et al. дополняет результаты систематического обзора, включающего 32 исследования, в которых были выявлены ключевые пробелы в доказательствах влияния ранней менопаузы на риск ССЗ. В проведенных работах не учитывались важность возраста наступления менопаузы, сочетание

традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, динамика изменения величины риска ССЗ (связанных с ранней менопаузой) по мере старения женщины [7]. D. Zhu et al. объединили индивидуальные данные пациенток о репродуктивном здоровье и хронических заболеваниях из 15 исследований, включенных в программу консорциума «Подход к репродуктивному здоровью и хроническим заболеваниям» (InterLACE). В это крупномасштабное обсервационное исследование были включены 301 438 женщин из пяти разных стран и регионов [8]. Была выявлена зависимость риска ССЗ от возраста наступления менопаузы: 45–49 лет (относительно ранняя менопауза; отношение рисков [HR] 1,12, 95% ДИ 1,07–1,18); 40–44 года (ранняя менопауза; HR 1,30, 95% ДИ 1,22–1,39); и < 40 лет (преждевременная менопауза; HR 1,55, 95% ДИ 1,38–1,73). Результаты не менялись даже после анализа ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта отдельно. Разделение пациенток по возрасту дебюта ССЗ продемонстрировало, что максимальный риск возникновения сердечно-сосудистых событий связан с наступлением менопаузы до 60 лет (ОР 1,40, 95% ДИ 1,27–1,54 – для женщин с ранней менопаузой; ОР 1,88, 95% ДИ 1,62–2,20 – для женщин с преждевременной менопаузой). После 60–69 лет указанный риск постепенно снижался, и после 70 лет значимой связи уже не наблюдалось. После стратификации по основным ключевым переменным связь между возрастом наступления менопаузы и риском ССЗ была сильнее у курящих женщин, женщин с недостаточным весом или ожирением, а также у женщин с низким уровнем образования. Полученные результаты имеют важное значение для общественного здравоохранения и клинической практики [8].

СТАДИИ СТАРЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Рабочей группой экспертов по изучению стадий старения репродуктивной системы STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) была разработана терминология и система критериев, которые широко применяются как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Система оценки позволяет клиницистам, независимо от хронологического возраста пациентки, своевременно выявлять гормональные и метаболические изменения, сопровождающие угасание функции яичников.

Согласно критериям STRAW 2011 г., жизнь взрослой женщины фактически разделена на три долгосрочных периода: I – репродуктивный, II – менопаузальный переход, III – постменопауза. Эти три периода включают семь фаз, нулевой точкой отсчета которых является последняя менструация (стадия 0). Репродуктивный период

разделен на три фазы: раннюю (-5), фазу расцвета репродуктивной функции (-4) и позднюю репродуктивную фазу (-3). Период менопаузального перехода делится на две фазы: раннюю (-2) и позднюю (-1). Период постменопаузы включает раннюю (+1) и позднюю (+2) фазы. Критерии были рассчитаны для популяции практически здоровых женщин с учетом массы тела, образа жизни и состояния здоровья женщин.

В период поздней фазы менопаузального перехода (фаза 1) менструальный цикл может продолжаться от 60 дней и более. Концентрация фолликулостимулирующего гормона может достигать значений, характерных для постменопаузы, а иногда соответствует значениям репродуктивного периода в сочетании с повышением уровня эстрадиола. Поздняя фаза менопаузального перехода продолжается в среднем от 1 до 3 лет. Первые признаки дефицита эстрогенов открывают «окно терапевтических возможностей» и требуют решения вопроса о целесообразности назначения МГТ [9].

В 2020 г. было обновлено руководство Американского колледжа кардиологов (American College of Cardiology, ACC)/Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА), посвященное профилактике ССЗ у женщин. По мнению экспертов, женщины имеют уникальные факторы риска ССЗ, такие как синдром поликистозных яичников (СПЯ), состояния, связанные с беременностью (пре-/эклампсия, HELLP-синдром, гестационный сахарный диабет, возраст первородящей > 40 лет, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты), ранняя менопауза, ожирение, верификация которых имеет решающее значение в снижении риска сердечно-сосудистых событий в будущем. Преждевременная менопауза (возраст < 40 лет) отнесена к факторам риска ССЗ в руководстве по холестерину 2018 г. В период менопаузы увеличивается риск ССЗ вследствие цепочки патофизиологических реакций на угасание яичников, среди которых можно выделить изменения в распределении жира в организме, снижение толерантности к глюкозе, аномальные уровни липидов, повышение артериального давления (АД), повышение симпатического тонуса, эндотелиальную дисфункцию сосудов. Кардиологи отмечают, что связь между ССЗ и менопаузой является сложной и двунаправленной: у женщин с высоким риском ССЗ менопауза часто наступает в более раннем возрасте [10].

В объединенных исследованиях с участием 177 131 женщины была изучена ассоциация возраста первых сердечно-сосудистых событий (ИБС и инсульт) с возрастом наступления естественной менопаузы. У женщин с дебютом сердечно-сосудистого события после 40 лет менопауза наступила в ожидаемом возрасте (около 51 года). Эти ассоциации были устойчивы к поправке на статус курения, ИМТ, уровень образования, расу/этническую принадлежность, возраст наступления менархе, паритет, артериальную гипертензию и семейный анамнез по ССЗ. Для женщин в пременопаузе первый случай ССЗ в возрасте до 35 лет был связан с удвоением риска ранней менопаузы [11].

По мнению кардиологов, назначение МГТ только лишь с целью кардиопротекции не рекомендовано. У пациенток, которые рассматриваются для коррекции вазомоторных симптомов (ВМС) с помощью МГТ, необходимо проводить оценку личного и семейного риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [12].

В многоцентровом продольном когортном исследовании SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) участвовало 3 302 женщины в возрасте 42–52 лет, которые имели интактную матку и по крайней мере один яичник. За период первого года наблюдения в исследовании зафиксировано резкое повышение уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и аполипопротеина (Апо) В. При последующем анализе был выявлен высокий риск образования атеросклеротических бляшек в более позднем возрасте. Анализ данных пациенток в SWAN по стадиям репродуктивного старения продемонстрировал, что вероятность развития метаболического синдрома была самой высокой в период перименопаузы независимо от возраста. Кроме того, обнаружена связь между композиционным составом тела, распределением жира и массой тела. Изменения в композиционном составе тела начинаются примерно за 9 лет до и продолжают в течение 9 лет после последней менструации. Примерно за 2 года до менопаузы увеличивается скорость набора жировой массы, а мышечная масса наоборот снижается с последующим развитием саркопении. В работе у пациенток прибавка жировой и потеря мышечной массы продолжались в течение 2 лет после менопаузы. Общий вес увеличивался линейно в фазу менопаузального перехода с постепенной стабилизацией в период поздней постменопаузы.

В дополнительном исследовании SWAN Heart женщины в постменопаузе имели большие объемы кардиального жира внутри и снаружи перикардиального мешка. Причем наличие паракардиального жира было связано с высоким риском кальцификации коронарных артерий и риском различных сердечно-сосудистых событий. Вазомоторные симптомы (приливы, приступы озноба, ночная потливость) можно отнести к факторам риска ССЗ независимо от возраста или уровня половых гормонов. Сообщения о ВМС в период менопаузального перехода были связаны с более высоким уровнем ХС-ЛПНП, Апо В, триглицеридов (ТГ), резистентностью к инсулину, а также с сосудистой дисфункцией и развитием артериальной гипертензии. У пациенток с приливами отмечалась меньшая способность сосудистой стенки к дилатации и высокая скорость пульсовой волны за счет кальцификации аорты независимо от факторов риска ССЗ и уровня эстрадиола (Е2) в сыворотке крови. Более того, частота ВМС была прямо пропорциональна толщине интимедиа сонных артерий (ТИМ). Женщины с ранним началом ВМС имели большую ТИМ в постменопаузе независимо от других факторов риска ССЗ. Увеличение ТИМ сонных артерий, изменение маркеров атеросклероза и ремоделирования сонных артерий ускорялось на стадии поздней перименопаузы независимо от хронологического возраста.

Структурированный дизайн SWAN и обширность информации, собранная примерно за два десятилетия наблюдения, позволили проанализировать влияние менопаузального перехода на процессы старения в нескольких физиологических системах и областях здоровья. Сообщенные результаты SWAN, наряду с результатами других исследований, подтверждают, что перименопаузальный переход – «окно возможностей» поддержания здоровья или протекции возраст-ассоциированной патологии, связанной с дегенеративными изменениями в яичниках [13].

В когортном исследовании (UK Biobank) при участии 144 260 пациенток в возрасте 40–69 лет изучалось влияние возраста наступления менопаузы на формирование сердечно-сосудистых рисков. Участниц разделили на 3 группы: естественная преждевременная менопауза (менопауза до 40 лет без овариэктомии), хирургическая преждевременная менопауза (двусторонняя овариэктомия до 40 лет). Группу сравнения составили пациентки со своевременной менопаузой. Естественная и хирургическая преждевременная менопауза (до 40 лет) были статистически значимо связаны с повышенным риском ССЗ [14].

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ ЗДОРОВЬЕ

МГТ, назначенная в период «окна терапевтических возможностей», обеспечивает оптимальный уровень функциональной плотности и чувствительности ER, а также эффективную протекцию возраст-ассоциированной патологии [6]. Ранее существовало множество дискуссий относительно «временной гипотезы» назначения МГТ. В комбинированном анализе 2 исследований WHI (Women's Health Initiative) и HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replace Study) женщины, начавшие МГТ в позднюю фазу менопаузального перехода, имели более низкий риск развития субклинического атеросклероза и ССЗ [15].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ELITE (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) постменопаузальные женщины без клинических признаков ССЗ были отнесены в группу МГТ или в группу плацебо в зависимости от времени, прошедшего после наступления менопаузы. В работе было продемонстрировано, что при условии старта МГТ в перименопаузальном периоде среди пациенток снижается частота ИБС и показатель общей смертности. Полученные результаты согласуются с данными обсервационных исследований, в которых большинство женщин начинали МГТ в течение 6 лет после менопаузы. В работе была отмечена значительная положительная связь ХС-ЛПНП и отрицательная связь ХС-ЛПВП и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПП) с исходным уровнем ТИМ в группе ранней постменопаузы. Снижение уровня ХС-ЛПНП и повышение уровня ХС-ЛПВП лежало в основе замедления прогрессирования атеросклероза на 30%. Статистически значимая обратная связь общего уровня E2 в сыворотке крови (в относительно ограниченном

диапазоне постменопаузальных уровней) с ТИМ в группе ранней постменопаузы подтверждает прогноз о том, что повышение уровня E2 может замедлить прогрессирование атеросклероза. В группе поздней постменопаузы уровни общего E2 в сыворотке не были связаны с ТИМ. По мнению авторов, МГТ может быть эффективным средством первичной профилактики ССЗ (на ранних стадиях прогрессирования атеросклероза). В качестве вторичной профилактики, когда атеросклероз уже сформирован, МГТ использовать нецелесообразно [16].

В исследовании REPLENISH проводился анализ связи доз экзогенного E2 и уровней эндогенного E2 в сыворотке крови с метаболическими показателями (ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ и глюкозы по результатам шести визитов в течение 12 мес.) женщин в фазе ранней (< 6 лет) и поздней (\geq 10 лет) постменопаузы. Протестированы четыре дозы комбинации E2 с гестагенами, которые сравнили с группой плацебо. Анализ включал 1 216 женщин в ранней и 297 – в поздней постменопаузе. У пациенток, получающих высокие дозы экзогенного E2, отмечались более низкие уровни ОХС ($p = 0,02$) и ХС-ЛПНП ($p = 0,002$) и более высокие уровни ХС-ЛПВП ($p = 0,002$) в раннюю, но не в позднюю постменопаузу. С увеличением времени продолжительности постменопаузы наблюдалось ослабление обратной связи дозы E2 с ОХС и ХС-ЛПНП и положительной связи с ХС-ЛПВП ($p < 0,05$). Более высокие уровни эндогенного E2 в сыворотке были значительно связаны с более низкими уровнями ОХС ($p = 0,004$), ХС-ЛПНП ($p = 0,0001$), глюкозой крови натощак ($p = 0,003$) и более высокими уровнями ТГ ($p = 0,002$) в ранней постменопаузе. По мнению авторов исследования, доза E2 дифференцировано влияет на метаболические показатели у женщин в ранней и поздней постменопаузе. Поскольку изученные метаболические параметры являются факторами риска ССЗ, результаты исследования подтверждают гипотезу о сроках назначения МГТ и ее преимуществах для сердечно-сосудистой системы [17].

Важность своевременного старта МГТ была также подтверждена в исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Определена взаимосвязь ранней менопаузы 2 509 пациенток с риском сердечно-сосудистых событий и показателями смертности от ИБС. Своевременный старт МГТ в период ранней постменопаузы сопровождается благоприятным влиянием последней на суррогатные маркеры ССЗ (показатели липидного спектра крови, глюкозы) и показатели смертности от ССЗ (ОШ 0,61 95%ДИ 0,39–0,95) [18].

В систематическом обзоре 2015 г. 19 испытаний с участием 40 410 женщин в постменопаузе были представлены результатами анализа сердечно-сосудистых рисков в подгруппах пациенток в зависимости от менопаузального статуса. В группе пациенток, начавших МГТ в течение 10 лет после последней менструации, отмечались более низкие показатели смертности (ОР 0,70, 95% ДИ 0,52–0,95) и частоты ИБС (ОР 0,52, 95% ДИ 0,29–0,96). У женщин данной группы регистрировали повышенный риск ВТЭ (ОР 1,74, 95% ДИ 1,11–2,73) по сравнению с плацебо [19].

Результаты многих когортных исследований продемонстрировали снижение заболеваемости ИБС при приеме МГТ на 40–50%. Эпидемиологическое исследование Women's Health Initiative (WHI) с участием 16 608 женщин с интактной маткой и 10 739 человек после гистерэктомии в возрасте 50–79 лет было проведено с целью определения эффективности и безопасности комбинированной МГТ. Работа была остановлена досрочно в результате выявления увеличения частоты ИБС на 29%. В группах исследования WHI также было обнаружено увеличение частоты ишемического, но не геморрагического инсульта, а риск развития тромбоза легочной артерии у женщин 50–59 лет увеличился на 6 дополнительных случаев на 10 тыс. женщин в год при комбинированной эстроген-прогестагенной терапии и на 3 дополнительных случая на 10 тыс. женщин при монотерапии эстрогенами. Эпизод ВТЭ в анамнезе в 3–4 раза увеличивал риск его повторения у больных, перенесших инсульт. Повторный анализ выявил ряд ошибок: в исследовании WHI не были учтены возраст пациенток, факторы риска, соматический анамнез, предшествующее использование МГТ и т. д. Определяющим фактором, способствующим увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений в WHI, оказался возраст участниц исследования. Большинство (80%) женщин на старте исследования были старше 60 лет и уже имели ИБС и/или атеросклеротическое поражение коронарных сосудов. Исходно 38% обследованных имели артериальную гипертензию, из них только у 1/3 она эффективно контролировалась [6]. Критическая переоценка результатов исследования WHI продемонстрировала значительное снижение сердечно-сосудистых событий у женщин, начавших прием МГТ в возрасте моложе 60 лет, с продолжительностью менопаузы менее 10 лет. Таким образом, абсолютный риск ВТЭ у женщин < 60 лет в целом низкий. Эксперты IMS (International menopause society, 2016) считают, что проведение популяционного скрининга на выявление тромбофилических мутаций перед применением МГТ не показано [20].

Основные принципы назначения МГТ основаны на использовании биоидентичных эстрогенов в минимально эффективных дозах, сочетание эстрогенов с гестагенами позволяет осуществлять протекцию эндометрия от гиперпластических процессов. В настоящее время разработано более 20 гестагенов, характеризующихся гетерогенным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем. «Окно терапевтических возможностей» приходится на позднюю фазу менопаузального перехода. Соответственно, к схеме выбора можно отнести двухфазные препараты для МГТ, которые назначаются в прерывистом циклическом или непрерывном циклическом режиме. Кандидатами для назначения двухфазной МГТ также являются молодые женщины с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) [6].

Более 15 лет в клинической практике используется двухфазный препарат для МГТ циклического режима, гестагенным компонентом которого является левоноргестрел (ЛНГ). Последний относится к синтетическому прогестагену, активному изомеру норгестрела. ЛНГ (0,15 мг)

даже в малых дозах обеспечивает выраженный антипролиферативный эффект на уровне эндо- и миометрия, тормозит выработку гипофизом лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Протекция гиперпластических процессов эндометрия осуществляется за счет 21-дневной схемы использования Е2 (2 мг) и комбинацией последних 12 таблеток ЛНГ 0,15 мг. Минимально эффективная доза ЛНГ при приеме внутрь не подвергается первичному метаболизму в печени и обеспечивает его 100%-ную биодоступность. ЛНГ отличается высоким аффинитетом к прогестероновым рецепторам в ткани эндометрия – в 2 раза выше, чем у норэтистерона. Высокая антимитотическая активность ЛНГ идеально подходит для пациенток, имеющих в анамнезе эндометриоз и гиперпластические процессы эндометрия. Пероральный прием комбинации Е2 с ЛНГ позволяет эффективно купировать менопаузальные расстройства с нормализацией качества жизни при отсутствии негативного влияния на сердечно-сосудистую систему и ткань молочной железы [21].

В работах отечественных ученых было продемонстрировано формирование гипоандрогенного состояния у пациенток с ПНЯ. Уровень тестостерона у них был в 2 и более раза ниже по сравнению с женщинами репродуктивного возраста с сохраненной функцией яичников. Авторы считают, что пациенткам с ПНЯ предпочтительнее отдавать препаратам с гестагенным компонентом – производным 19-норстероидов со слабым андрогенным эффектом – левоноргестрелом [21].

Препарат ДляЖенс® Климо (DlyJens climo), ООО «Фармасинтез-Тюмень» (Россия) (Эстрадиола гемигидрат 2 мг + левоноргестрел 0,15 мг + 2 мг эстрадиола гемигидрат) отвечает всем основным концепциям назначения МГТ. Минимально эффективные дозы препарата обеспечивают благоприятное соотношение «польза/риск» для пациентки. Прием указанной комбинации обеспечивает надежную защиту от гиперпластических процессов эндометрия, эффективную коррекцию менопаузальных расстройств, протекцию возраст-ассоциированной патологии. Идеально подходит для пациенток с ПНЯ, а также для пациенток, имеющих эндометриоз и гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе.

Удвоение риска ССЗ у женщин в возрасте до 60 лет, особенно при преждевременной менопаузе, вызывает беспокойство и указывает на настоятельную необходимость пристального внимания клиницистов к таким пациенткам [22]. Тот факт, что риск ССЗ, связанный с ранней менопаузой, увеличивается у курильщиц, женщин с недостаточным весом или ожирением, а также у женщин с более низким социально-экономическим статусом указывает на потенциальное взаимодействие менопаузы с традиционными факторами риска ССЗ [23, 24]. В клинических рекомендациях кардиологов по первичной профилактике ССЗ отмечено, что переходный период и перименопауза являются решающими факторами для формирования сердечно-сосудистой патологии. Менопаузальный переход можно отнести к событию, которое определяет кардиометаболическое здоровье в будущем. Гендерные особенности рисков

ССЗ необходимо учитывать при разработке профилактических и терапевтических стратегий [10, 25].

МГТ позволяет поддерживать оптимальный уровень функциональной плотности и чувствительности ER, а ее своевременное начало в период «окна терапевтических возможностей» гарантирует протективный эффект в отношении возраст-ассоциированных заболеваний. С 2000 г. накоплен большой клинический опыт, убедительно подтверждающий гипотезу о важности сроков назначения МГТ. Уровень системного ответа организма пациенток на гормональную терапию зависит от стадий репродуктивного старения. В настоящее время в арсенале клиницистов имеется широкий арсенал препаратов для МГТ. Залогом успешной коррекции климактерических расстройств и протекции необратимых последствий дефицита эстрогенов является своевременный старт и индивидуальный подход к выбору того или иного препарата МГТ.

Ключевые положения рекомендаций кардиологов по профилактике ССЗ у женщин [26]

- Более ранний возраст естественной/индуцированной менопаузы считается фактором риска ССЗ.
- Вазомоторные симптомы связаны с риском ССЗ и субклинического атеросклероза. Величина риска зависит от времени появления ВМС.
- Нарушения сна связаны с повышенным риском субклинических ССЗ у женщин среднего возраста.
- Депрессия чаще возникает в перименопаузальный и постменопаузальный периоды и связана как с ВМС, так и с ССЗ.
- Увеличение массы центрального/висцерального жира в сочетании со снижением мышечной массы более выражены в период менопаузального перехода. Центральное ожирение ассоциировано с высоким риском смертности даже при нормальных значениях ИМТ.
- После менопаузы объем паракардиального жира увеличивается независимо от возраста. МГТ может тормозить данный патологический процесс.
- Повышение уровня липидов (ХС-ЛПНП и аполипопротеина В), риска метаболического синдрома и ремоделирования сосудов в зрелом возрасте в большей степени зависит от менопаузального статуса. Повышение артериального давления, инсулина и глюкозы в большей степени зависит от хронологического старения.
- Старт использования МГТ до 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы ассоциирован со снижением риска ССЗ.

Ключевые положения рекомендаций международных обществ по менопаузе [27]

- У здоровых женщин с менопаузальными расстройствами в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после начала менопаузы следует учитывать благоприятное влияние МГТ на ИБС и смертность от всех причин на фоне потенциально редкого повышения риска рака молочной железы, ВТЭ и инсульта (Уровень I).
- МГТ не одобрена только для проведения первичной или вторичной кардиопротекции (Уровень I).
- Эффекты МГТ на риск ИБС могут различаться в зависимости от времени старта, возраста последней менструации (Уровень I).
- Начало МГТ у женщин в постменопаузе уменьшает или не влияет на прогрессирование субклинического атеросклероза и процесс кальцификации коронарных артерий (Уровень I).
- Снижение риска ИБС наблюдается при начале МГТ в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после наступления менопаузы (Уровень II).
- Начало МГТ в возрасте > 60 лет или через 10–20 лет после менопаузы сопровождается высоким абсолютным риском ИБС, ВТЭ и инсульта (Уровень I).
- У женщин с ПНЯ своевременное начало МГТ сопровождается снижением риска остеопороза, ССЗ, когнитивных нарушений, деменции и показателя общей смертности (Уровень II).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перименопаузальный переход является важной вехой в жизни женщин, влияние которого выходит далеко за рамки нарушения репродуктивной функции. Дефицит эстрогенов, связанный с возрастной деградацией яичников, начинается задолго до последней менструации. Первые клинические признаки дефицита эстрогенов (вазомоторные симптомы, дисфорические расстройства, нарушения сна) носят, как правило, обратимый характер. Именно в период начальных проявлений климактерических расстройств (или в позднюю фазу менопаузального перехода) эффективно проводить профилактику поздних необратимых последствий дефицита эстрогенов возраст-ассоциированной патологии (ССЗ, остеопороза, атеросклероза, когнитивных нарушений).



Поступила / Received 22.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2023
Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

1. Arora S., Stouffer G., Kucharska-Newton A., Qamar A., Vaduganathan M., Pandey A. et al. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2019;139(8):1047–1056. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137>.
2. Peters S., Woodward M. Women's reproductive factors and incident cardiovascular disease in the UK Biobank. *Heart*. 2018;104(13):1069–1075. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312289>.
3. Golezar S., Tehrani F., Khazaei S., Ebadi A., Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2019;22(4):403–411. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1574738>.
4. Turner R.J., Kerber J.J. A theory of eu-estrogenemia: a unifying concept. *Menopause*. 2017;24(9):1086–1097. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000895>.
5. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Балан В.Е. и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. М.; 2021. 85 с. Режим доступа: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenschiny-kr-2021.pdf>.
Adamyan L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A., Artymuk N.V., Ashrafyan L.A., Balan V.E. et al. *Menopause and menopausal condition in women: clinical recommendations*. Moscow; 2021. 85 p. (In Russ.) Available at: <https://geropharm.ru/>

- uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenschinykr-2021.pdf.
6. Юренева С.В., Якушевская О.В., Комедина В.И. Перименопауза – золотое время для профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;(13):36–45. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/perimenopauza_zolotoe_vremya_dlya_profilaktiki_zabolevaniy_assotsirovannykh_s_vozrastom.html. Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V., Komedina V.I. Perimenopause is a golden time for the prevention of age – related diseases. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;(13):36–45. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/perimenopauza_zolotoe_vremya_dlya_profilaktiki_zabolevaniy_assotsirovannykh_s_vozrastom.html.
 7. Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S., Laven J.S., Fauser B.C., Chowdhury R. et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiology*. 2016;1:767–776. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2415>.
 8. Zhu D., Chung H.-F., Dobson A.J., Pandeya N., Giles G.G., Bruinsma F. et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019;4(11):e553–e564. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30155-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30155-0).
 9. Woods N.F., Mitchell E.S., Coslov N., Richardson M.K. Transitioning to the Menopausal Transition: A Scoping Review of Research on the Late Reproductive Stage in Reproductive Aging. *Menopause*. 2021;28(4): 447–466. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001707>.
 10. Grundy S.M., Stone J.N., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S. et al. АНА/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285–e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>.
 11. Zhu D., Chung H.F., Pandeya N., Dobson A.J., Hardy R., Kuh D. et al. Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(3):235–246. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00490-w>.
 12. Cho L., Davis M., Elgendy I., Epps K., Lindley K.J., Mehta P.K. et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2602–2618. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.060>.
 13. El Khoudary S.R., Greendale G., Crawford S.L., Avis N.E., Brooks M.M., Thurston R.C. et al. The menopause transition and women's health at mid-life: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*. 2019;26(10):1213–1227. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001424>.
 14. Honigberg M.C., Zekavat S.M., Aragam K., Finneran P., Klarin D., Bhatt D.L. et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA*. 2019;322(24):2411–2421. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19191>.
 15. Manson J.E., Allison M.A., Rossouw J.E., Carr J.J., Langer R.D., Hsia J. et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2591–2602. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071513>.
 16. Hodis H.N., Mack W.J., Shoupe D., Azen S.P., Stanczyk F.Z., Hwang-Levine J. et al. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause*. 2015;22(4):391–401. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000343>.
 17. Sriprasert I., Hodis H.N., Bernick B., Mirkin S., Mack W.J. et al. Effects of estradiol dose and serum estradiol levels on metabolic measures in early and late postmenopausal women in the REPLENISH trial. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(8):1052–1058. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.8238>.
 18. Bild D.E., Bluemke D.A., Burke G.L., Detrano R., Diez Roux A.V., Folsom A.R. et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2002;156(9):871–881. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf113>.
 19. Boardman H.M.P., Eisinga A., Main C., Roqué i Figuls M., Bonfill Cosp X. et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD002229. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>.
 20. Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
 21. Марченко Л.А., Табеева Г.И., Габидуллаева З.Г. Индивидуальный подход при назначении ЗГТ у больных с преждевременной недостаточностью яичников с учетом андрогенного статуса. *Эффективная фармакотерапия*. 2009;(3):4–6. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/1e4/1e4d7202e6b43b5c0be1eb85403b667a.pdf>. Marchenko L.A., Tabeeva G.I., Gabidullayeva Z.G. An individual approach to the appointment of HRT in patients with premature ovarian insufficiency, taking into account the androgenic status. *Effective Pharmacotherapy*. 2009;(3):4–6. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/1e4/1e4d7202e6b43b5c0be1eb85403b667a.pdf>.
 22. Lundberg G., Mehta L., Sanghani R., Patel H.N., Aggarwal N.R., Aggarwal N.T. et al. Heart centers for women. *Circulation*. 2018;138(11):1155–1165. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035351>.
 23. Young L., Cho L. Unique cardiovascular risk in women. *Heart*. 2019;105(21):1656–1660. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314268>.
 24. Malek A., Vladutiu C., Meyer M., Cushman M., Newman R., Lisabeth L.D. et al. The association of age at menopause and all-cause and cause-specific mortality by race, postmenopausal hormone use, and smoking status. *Prev Med Rep*. 2019;15:100955. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.100955>.
 25. Maffei S., Guiducci L., Cugusi L., Cadeddu C., Deidda M., Gallina S. et al. Women-specific predictors of cardiovascular disease risk—new paradigms. *Int J Cardiol*. 2019;286:190–197. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.02.005>.
 26. El Khoudary S.R., Aggarwal B., Beckie T.M., Hodis H.N., Johnson A.E., Langer R.D. et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506–e532. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>.
 27. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>.

Информация об авторе:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aluckyone777@gmail.com

Information about the author:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Oncologist, Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; aluckyone777@gmail.com

Опыт применения эстриола у пациенток с пролапсом гениталий в периоперационном периоде

А.З. Хашукоева^{1✉}, azk05@mail.ru, Л.А. Носова¹, Т.Е. Дмитрашко^{1,2}, З.А. Беслангурова³, Д.М. Ляфишева⁴, З.Х. Шокулова¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

³ Майкопский государственный технологический университет; 385000, Россия, Республика Адыгея, Майкоп, ул. Первомайская, д. 191

⁴ Медицинский центр «Мой Доктор»; 385008, Россия, Республика Адыгея, Майкоп, ул. Школьная, д. 196

Резюме

Введение. Пациентки в постменопаузальном периоде, находясь в состоянии эстрогенного дефицита, нередко сталкиваются с пролапсом тазовых органов, который протекает на фоне генитоуринарного менопаузального синдрома, где на первый план выходит прогрессирование атрофических процессов в слизистой оболочке влагалища.

Цель. Оценить результаты применения местной гормональной терапии в периоперационном периоде с целью улучшения состояния вагинального эпителия у женщин в постменопаузе, нуждающихся в хирургической коррекции пролапса тазовых органов.

Материалы и методы. В сравнительное проспективное рандомизированное клиническое исследование было включено 60 пациенток в возрасте от 60 до 69 лет в постменопаузе длительностью от 10 до 20 лет, страдающих пролапсом тазовых органов II–IV степени по классификации POP-Q (ICS, 1996 г.). Всем пациенткам рекомендовано оперативное лечение влагалитным доступом. Основную группу (1-я группа) составили 30 пациенток, которые в течение 1 мес. перед выполнением реконструктивно-пластических операций получали локальную гормональную терапию препаратом, содержащим эстриол (крем Овестин 1 мг/г). В группу сравнения (2-я группа) включено 30 пациенток, которым в периоперационном периоде гормональное лечение не проводилось.

Результаты. В раннем и позднем послеоперационном периодах у пациенток основной группы осложнений после проведения реконструктивно-пластических операций не отмечено. В группе сравнения на 2-й день после операции самостоятельное мочеиспускание не было достигнуто у 9/30 (35,0%) женщин, на 3-й день – у 4/30 (13,3%) пациенток. Также в этой группе у 4/30 (13,3%) пациенток в послеоперационном периоде наблюдались инфекционно-воспалительные осложнения, у 5/30 (16,6%) – заживление слизистой оболочки проходило длительно, более 1 мес.

Выводы. Применение в периоперационном периоде локальной гормональной терапии препаратом, содержащим эстриол, у пациенток, нуждающихся в хирургической коррекции пролапса тазовых органов, приводит к устранению проявлений вульвовагинальной атрофии и адекватной регенерации слизистой оболочки влагалища, что способствует снижению вероятности развития осложнений как в раннем, так и позднем послеоперационных периодах.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, вульвовагинальная атрофия, реконструктивно-пластическая операция, гормональная терапия, менопауза

Для цитирования: Хашукоева А.З., Носова Л.А., Дмитрашко Т.Е., Беслангурова З.А., Ляфишева Д.М., Шокулова З.Х.

Опыт применения эстриола у пациенток с пролапсом гениталий в периоперационном периоде. *Медицинский совет.* 2023;17(5):156–167. <https://doi.org/10.21518/ms2023-101>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The estriol use in the perioperative period by patients with genital prolapse

Asiyat Z. Khashukoeva^{1✉}, azk05@mail.ru, Lilia A. Nosova¹, Tatyana E. Dmitrashko^{1,2}, Zarema A. Beslangurova³, Dzhemila M. Lyafisheva⁴, Zarina Kh. Shokulova¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia

³ Maikop State Technological University; 191, Pervomayskaya St., Maikop, Republic of Adygea, 385000, Russia

⁴ Medical Center “My Doctor”; 196, Shkolnaya St., Maikop, Republic of Adygea, 385008, Russia

Abstract

Introduction. Postmenopausal women in a state of oestrogen deficiency often experience pelvic prolapse with underlying genitourinary menopausal syndrome, when the progression of atrophic processes in the vaginal mucosa comes to the forefront.

Aim. To evaluate the results of the use of topical hormonal therapy in the perioperative period to improve the vaginal epithelial surface appearance in postmenopausal women who need surgical treatment of pelvic prolapse.

Materials and methods. A comparative prospective randomized clinical trial included 60 postmenopausal patients aged 60 to 69 years with a postmenopausal period of 10 to 20 years, suffering from POP-Q stage II–IV pelvic prolapse (ICS, 1996). All patients were recommended surgical treatment using vaginal approach. The treatment group (Group 1) included 30 patients who received topical hormonal therapy with an estriol drug (Ovestin cream, 1 mg/g) within 1 month before reconstructive plastic surgery.

The comparison group (Group 2) included 30 patients who did not receive hormonal treatment in the perioperative period.

Results. No complications were observed in the treatment group after reconstructive plastic surgery in the early and late postoperative periods. In the comparison group, natural urination was not achieved in 9 of 30 (35.0%) women on Day 2 after surgery, in 4 of 30 (13.3%) patients on Day 3. Also in that group, 4 of 30 (13.3%) patients experienced infectious and inflammatory complications in the postoperative period, the mucous membrane healing in 5/30 (16.6%) patients took a long time, over 1 month.

Conclusions. The use of topical hormonal therapy with an estriol drug in the perioperative period in patients who require surgical treatment of pelvic prolapse results in the relief of vulvovaginal atrophy symptoms and adequate regeneration of the vaginal mucosa, which helps reduce the likelihood of complications in both early and late postoperative periods.

Keywords: pelvic prolapse, vulvovaginal atrophy, reconstructive plastic surgery, hormonal therapy, menopause

For citation: Khashukoeva A.Z., Nosova L.A., Dmitrashko T.E., Beslangurova Z.A., Lyafisheva D.M., Shokulova Z.Kh. The estriol use in the perioperative period by patients with genital prolapse. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(5):156–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-101>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Улучшение качества жизни, обусловленное развитием экономических, социальных и медицинских отраслей, привело к закономерному увеличению возраста населения, что, несомненно, является положительным достижением. Однако если изолированно рассматривать медицинскую сферу, можно отметить, что, несмотря на современные лечебные и диагностические возможности, частота встречаемости многих заболеваний находится на высоком уровне. Принципиальная разница заключается в том, что большая распространенность ряда патологий ранее отмечалась в более молодом возрасте, тогда как в настоящее время аналогичные состояния регистрируются у старшего поколения [1, 2]. Безусловно, профилактическая составляющая, наряду с лечебными и диагностическими мероприятиями, оказывает положительное влияние на поддержание здоровья населения. Тем не менее далеко не всегда удается предупредить развитие заболеваний, особенно тех, которые обусловлены физиологической перестройкой организма [3, 4].

Основная задача, стоящая сегодня перед специалистами различных медицинских направлений, заключается в достижении максимально возможной коррекции тех заболеваний, которые по различным причинам не удалось своевременно профилактить [5]. Особенного внимания врачей заслуживает женское население в период физиологического старения, проявления которого весомо ухудшают качество жизни [6].

Как правило, клиницисты имеют дело с совокупностью патологических изменений, вызванных дефицитом эстрогенов [7]. Особенного внимания заслуживают пациентки с тяжелыми проявлениями климактерического синдрома, которые негативно влияют на общее

состояние и приводят к затруднению в определении тактики лечения [8].

На фоне стойкого снижения уровня эстрогенов пациенток в постменопаузальном периоде часто беспокоят урогенитальные расстройства (сухость, зуд и жжение во влагалище, нарушения мочеиспускания, рецидивирующие урогенитальные инфекции), которые могут манифестировать уже в перименопаузе [9, 10]. Урогенитальные нарушения совместно с сексуальной дисфункцией, которую также рассматривают как проявление гипоэстрогении, объединяют в понятие «генитоуринарный синдром» (ГУМС) [11–14]. Симптомы ГУМС обусловлены тем, что ткани вульвы, влагалища и тазового дна содержат большое количество эстрогеновых рецепторов типа α и β (ER- α , ER- β) [15]. Рецепторный аппарат локализуется на уровне базальных и парабазальных клеточных элементов вагинального эпителия, в коже и поперечнополосатых мышцах промежности, эндотелии сосудов влагалища [16]. Он также располагается в уретелии, в стенке мочевого пузыря и уретры [17]. При снижении уровня эстрогенов происходит ухудшение трофики и замедление микроциркуляции во всех тканях, имеющих ER- α и ER- β [18, 19]. Вследствие недостаточности эстрогенов митотическая активность клеток базальных и парабазальных слоев влагалищного эпителия резко замедляется, что влияет на скорость пролиферативных процессов. Последнее потенцирует исчезновение гликогена, что приводит к ослаблению защитных свойств слизистой оболочки влагалища [20, с. 138–144; 21]. Поскольку гликоген является основным питательным субстратом для лактобацилл, при недостатке полисахарида колонизация влагалища лактобактериями, соответственно, снижается, значительно уменьшается количество молочной кислоты и повышается кислотность влагалищного содержимого

до 5,5–6,8, что способствует активации и размножению условно-патогенной микрофлоры [20, с. 138–144; 22]. Эпителий истончается, становится более подверженным травматизации, вследствие чего могут возникать петехиальные кровоизлияния, эрозии и другие виды поврежденной слизистой оболочки [14]. При прогрессировании ГУМС происходит потеря эластичности влажной стенки вплоть до развития фиброза и облитерации влажной [19].

На фоне всех вышеописанных изменений в постменопаузальном периоде нередко возникает или же прогрессирует пролапс тазовых органов (ПТО), степень выраженности которого напрямую зависит от ряда факторов, одним из которых является длительность постменопаузы. ПТО представляет собой полиэтиологичную патологию, одним из декомпенсирующих аспектов, провоцирующих развитие заболевания, является как раз гипоестрогенное состояние. В результате стойкого снижения уровня эстрогенов возникают хроническая гипоксия, ишемия и нарушения трофики эпителия влажной и соединительной ткани тазового дна [23]. Наблюдается снижение активности пролиферативных процессов, эластические волокна подвергаются фрагментации, а коллагеновые волокна – гиалинозу. Прогрессивно уменьшается соотношение коллагена I/III типа, а также его общее количество, что приводит к потере прочности тканей [24]. Согласно данным гистологического исследования приблизительно в трети случаев ПТО, помимо дистрофических изменений стенок влажной, выявляются воспалительные инфильтраты в подэпителиальном слое, формирующиеся вследствие замедления обменных процессов коллагена и снижения эластичности соединительной ткани [25]. Аналогичные события происходят и в мышечной ткани. Каскад взаимосвязанных патологических процессов влечет за собой снижение тонуса мышц тазового дна, что в конечном итоге приводит к пролабированию тканей.

В настоящее время невозможно представить точные данные по распространенности ПТО в связи с отсутствием единых критериев диагностики и классификации, а также низкой комплаентностью пациенток к профилактике заболеваний, что может объяснять малую обращаемость за медицинской помощью [26]. Тем не менее, согласно мировой статистике, от 2,9 до 53% женщин отмечают те или иные проявления ПТО [27]. В нашей стране различные виды пролапса гениталий диагностируют примерно у половины женщин старше 50 лет, из которых в 18% случаев выявляют тяжелые формы, а в 20% наблюдений может потребоваться оперативное лечение [23, 28]. Однако наиболее часто ПТО диагностируют у пациенток в возрасте 70–79 лет [29].

В зависимости от типа пролапса гениталий, степени его выраженности, а также от наличия сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний в настоящее время применяют различные подходы в коррекции ПТО [23]. Однако консервативное лечение не всегда дает желаемый результат, что обуславливает необходимость проведения хирургической коррекции ПТО [30].

Несмотря на высокую эффективность хирургического лечения, в послеоперационном периоде могут возникать различного рода осложнения, наиболее значимым из которых является рецидив ПТО. По данным ряда авторов, его частота может достигать до 40% [23, 31]. Столь высокие показатели рецидивирования, а также вероятность развития других послеоперационных осложнений, имеющих непосредственную взаимосвязь с ГУМС, определяют принципиальную важность разработки тактики ведения пациенток в периоперационном периоде, которая будет направлена на коррекцию вульвовагинальной атрофии для улучшения результатов хирургического вмешательства.

Цель исследования – оценить результаты применения локальной гормональной терапии в периоперационном периоде с целью улучшения состояния вагинального эпителия у женщин в постменопаузе, нуждающихся в хирургической коррекции ПТО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сравнительное проспективное рандомизированное клиническое исследование включено 60 пациенток в возрасте от 60 до 69 лет в постменопаузе длительностью от 10 до 20 лет с ПТО II–IV степени по классификации POP-Q (ICS, 1996). Всем пациенткам рекомендовано оперативное лечение влажной доступом в гинекологическом отделении обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (РГНКЦ). Исследование проведено в период с 2021 по 2022 г. Перед его началом от каждой пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии включения в исследование: женщины в возрасте от 60 до 69 лет в постменопаузе длительностью от 10 до 20 лет с ПТО II–IV степени по классификации POP-Q (ICS, 1996 г.), которым рекомендовано оперативное лечение влажной доступом.

Критерии исключения из исследования: тяжелые формы экстрагенитальной патологии, нарушение свертываемости крови, злокачественные новообразования любой локализации, индивидуальная непереносимость используемых лекарственных препаратов, синдром приобретенного иммунодефицита.

Все пациентки, включенные в исследование, случайным образом распределены на две группы. Основную группу (1-я группа) составили 30 пациенток, которые в течение 1 мес. перед реконструктивно-пластической операцией ежедневно получали локальную гормональную терапию препаратом, содержащим эстриол (крем Овестин 1 мг/г). После проведения оперативного вмешательства все пациентки данной группы, начиная с 8 сут. послеоперационного периода, применяли эстриол (суппозитории Овестин 0,5 мг) вагинально по 1 суппозиторию на ночь в течение 4 нед. ежедневно.

В группу сравнения (2-я группа) включено 30 пациенток, которым в периоперационном периоде гормональное лечение не проводилось.

Согласно протоколу предоперационного обследования всем пациенткам проводили общеклиническое обследование, гинекологический осмотр при помощи зеркал, бимануальное влагалищно-абдоминальное исследование, цитологическое исследование соскобов с экзо- и эндоцервикса (с оценкой полученных препаратов в соответствии с классификацией Bethesda – The Bethesda System, TBS 2014), микроскопическое исследование отделяемого из половых путей, ультразвуковое исследование органов малого таза. Определяли индекс вагинального здоровья (ИВЗ), включающий 5 параметров: количество и качество отделяемого влагалища, pH, увлажненность, эластичность влагалищного эпителия, его толщина (табл. 1).

Каждый параметр оценивали по 5-балльной шкале, после чего суммировали полученные данные и определяли состояние вагинального эпителия по количеству полученных баллов следующим образом: 20–25 баллов – норма, 15–20 баллов – незначительные атрофические изменения, 15 баллов и меньше – вульвовагинальная атрофия [34, 35]. Подсчет ИВЗ осуществляли за 1 мес. до оперативного лечения, за 1 день до операции, а также через 1 мес. и через 6 мес. после хирургической коррекции ПТО.

Всем женщинам обеих клинических групп выполнены различные реконструктивно-пластические операции влагалищным доступом: передняя и задняя кольпорафия, кольпоперинеолеваторопластика проведена у 8/60 (13,3%) пациенток, манчестерская операция с передней и задней кольпорафией и кольпоперинеолеваторопластикой – 22/60 (36,7%) женщинам, влагалищная гистерэктомия без придатков, передняя и задняя кольпорафия, кольпоперинеолеваторопластика – 20/60 (33,3%) пациенткам и влагалищная гистерэктомия с придатками с лапароскопической ассистенцией, передняя и задняя кольпорафия, кольпоперинеолеваторопластика – 10/60 (16,7%) пациенткам (табл. 2).

Статистических различий между группами не выявлено, $p = 0,876$ (M-L Chi-square (критерий максимального правдоподобия Хи-квадрат)).

В послеоперационном периоде проводилась оценка восстановления спонтанного мочеиспускания на 2-е и 3-и сут., а также заживления слизистой влагалища через 1 мес. после хирургического вмешательства.

Длительность наблюдения за пациентками составила 12 мес.

Всем пациенткам 30/30 (100%) основной группы проведена локальная гормональная терапия эстриолом (крем и суппозитории Овестин), побочных эффектов не наблюдалось.

● **Таблица 1.** Оценка индекса вагинального здоровья по шкале Бахман [32, 33]

● **Table 1.** Evaluation of vaginal health index score according to the Bachmann scale [32, 33]

Выделения	pH	Увлажненность	Эластичность	Характеристика эпителия	Баллы ИВЗ
Отсутствуют	>6,1	Выраженная сухость, воспаление	Отсутствует	Петехии, кровоточивость без контакта	1 балл – максимальная выраженность атрофии
Скудные, желтоватые	5,6–6,0	Выраженная сухость, отсутствие воспаления	Слабая	Кровоточивость при контакте	2 балла – выраженная атрофия
Скудные, белые	5,1–5,5	Минимальная	Средняя	Кровоточивость при взятии мазка	3 балла – умеренная атрофия
Умеренные, белые	4,7–5,0	Умеренная	Хорошая	Тонкий эпителий	4 балла – незначительная атрофия
Обильные, белые и слизистые	<4,6	Нормальная	Отличная	Нормальный эпителий	5 баллов – норма

● **Таблица 2.** Распределение выполненных операций среди групп

● **Table 2.** Distribution of surgeries performed among the groups

Виды выполненных реконструктивно-пластических операций	Группы обследованных (n = 60)			
	1-я (основная) группа (n = 30)		2-я (сравнения) группа (n = 30)	
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)
Передняя и задняя кольпорафия, перинеолеваторопластика	5	16,67	3	10,0
Манчестерская операция с передней и задней кольпорафией, кольпоперинеолеваторопластикой	10	33,3	12	40,0
Влагалищная гистерэктомия без придатков, передняя и задняя кольпорафия, кольпоперинеолеваторопластика	10	33,3	10	33,3
Влагалищная гистерэктомия с придатками с лапароскопической ассистенцией, передняя и задняя кольпорафия, кольпоперинеолеваторопластика	5	16,67	5	16,67
Итого	30		30	

Статистическая обработка данных выполнялась на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica V10, StatSoft Inc. (США). Количественные показатели в работе представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q_1 ; Q_3). Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных величин. Сравнение характеристик и исходов по группам проводилось для количественных переменных с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни; для качественных показателей применяли тест хи-квадрат, а также двухсторонний точный критерий Фишера. Анализ изменений показателей в ходе лечения оценивался с помощью парного критерия Вилкоксона. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток, вошедших в исследование, составил $63,3 \pm 3,2$ года. В результате анализа соматической патологии пациенток из обеих групп исследования получены следующие данные: нормальный индекс массы тела зафиксирован у 30/60 (50,0%) женщин, ожирение 1-й степени диагностировано у 22/60 (36,7%) пациенток, ожирение 2-й степени – у 8/60 (13,3%) исследуемых. Гипертоническая болезнь выявлена у 27/60 (45,0%) женщин, варикозное расширение вен нижних конечностей – у 31/60 (51,7%), миопия – у 29/60 (48,3%) пациенток. Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявлены у 31/60 (51,7%) исследуемых, хронические заболевания бронхолегочной системы – у 10/60 (16,7%) пациенток.

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика пациенток обеих групп

● **Table 3.** Comparative analysis of patients in both groups

Параметры	Группы обследованных (n = 60)				P
	1-я (основная) группа (n = 30)		2-я (сравнения) группа (n = 30)		
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)	
Возраст, годы	63 (60; 65)		62 (60; 66)		0,99*
Ожирение	13	43,3	17	56,7	0,3017
Гипертоническая болезнь	11	36,7	16	53,3	0,1933
Варикозная болезнь	16	53,3	15	50,0	0,7969
Миопия	16	53,3	13	43,3	0,4392
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	14	46,7	15	50,0	0,7969
Хронические заболевания бронхолегочной системы	5	16,7	5	16,7	1,0000
Сахарный диабет 2-го типа	3	10,0	1	3,3	0,3006
ИВЗ за 1 мес. до операции	12 (8; 15)		12 (10; 14)		0,39*
ИВЗ за 1 день до операции	18,5 (17; 20)		12,5 (11; 15)		<0,001*
pH содержимого влагалища за 1 мес. до операции	5,6 (5,2; 6,1)		5,5 (5,2; 5,8)		0,14*
pH содержимого влагалища за 1 день до операции	4,9 (4,8; 5,1)		5,46 (5,2; 5,6)		<0,001*

Примечание. *U-тест Манна – Уитни.

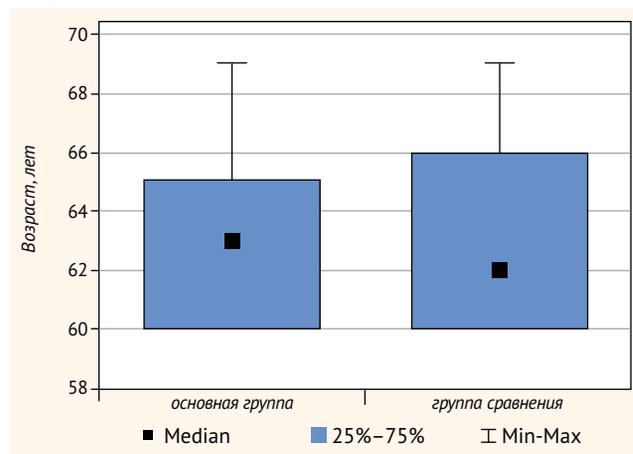
Сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 4 (6,7%) обследуемых женщин.

Группы пациенток по всем показателям сопоставимы, статистически значимых различий между исходными показателями за 1 мес. до операции не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 1, табл. 3).

Анализ жалоб пациенток обеих клинических групп проводился за 1 мес. до оперативного вмешательства. В ходе сбора анамнестических данных по предъявляемым жалобам получены результаты, которые также не имели существенных различий в обеих группах исследования. Наиболее часто пациенток беспокоили диспареуния и/или невозможность половой жизни – у 56/60 (93,3%). Жалобы на сухость во влагалище предъявляли 53/60 (86,3%) женщин, на затрудненное мочеиспускание с необходимостью

● **Рисунок 1.** Распределение в группах по возрасту

● **Figure 1.** Age-distribution of patients



● **Таблица 4.** Распределение жалоб пациенток по группам
● **Table 4.** Distribution of patient complaints by group

Предъявляемые жалобы	Группы обследованных (n = 60)				p
	1-я (основная) группа (n = 30)		2-я (сравнения) группа (n = 30)		
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)	
Сухость влагалища	26	86,7	27	90,0	0,6887
Диспаурения и/или невозможность половой жизни	56	93,3	53	86,3	0,5850
Затрудненное мочеиспускание с необходимостью применения ручного пособия	11	36,7	9	30,0	0,5850
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	11	36,7	9	30,0	0,5850
На чувство инородного тела в промежности	17	56,7	18	60,0	0,7942
Недержание мочи при кашле, смехе, чихании	5	16,7	1	3,3	0,0827
Потеряли интерес к жизни	14	46,7	16	53,3	0,6067
Жалобы на эпизоды недержания газов	2	6,7	1	3,3	0,5548
Неполного опорожнения кишечника после дефекации	1	3,3	2	6,7	0,5548
Чувство давления в нижних отделах живота и необходимость сильного натуживания для опорожнения кишечника	5	16,7	10	33,3	0,1342
Недержание мочи вследствие сильного позыва к мочеиспусканию	1	3,3	2	6,7	0,5548

применения ручного пособия – 20/60 (33,3%) пациенток, на чувство инородного тела в промежности – 36/60 (58,3%) пациенток. Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря отметили 20/60 (33,3%) женщин, боль или дискомфорт в нижних отделах живота или области половых органов были выявлены у 28/40 (46,7%), на чувство давления в нижних отделах живота и необходимость сильного натуживания для опорожнения кишечника жаловалось 15/60 (25,0%) женщин (*табл. 4*).

В ходе клинического исследования проводилось изучение динамики ИВЗ (измерения проводились за 1 мес. до операции, накануне операции, через 1 и 6 мес. после операции) у всех женщин обеих клинических групп. Во время первичного определения ИВЗ вульвовагинальная атрофия диагностирована у всех женщин обеих клинических групп. При повторном определении индекса, которое проводилось накануне выполнения оперативного лечения (2-я контрольная точка), что соответствовало 4 нед. применения эстриола в основной группе, отмечены существенные различия полученных показаний между пациентками основной группы и группы сравнения. Согласно анализу индивидуальных данных, у многих пациенток 1-й группы состояние влагалищного эпителия оценивалось как нормальное или с незначительными атрофическими явлениями. Во 2-й группе у всех пациенток выявлялась вульвовагинальная атрофия.

К началу операции у пациенток основной группы показатели ИВЗ и pH значительно улучшались по сравнению с пациентками 2-й группы (*табл. 5*).

Так, увеличение ИВЗ в 1-й группе составило $7,67 \pm 2,19$ 95% д.и. (-8,48; -6,86) баллов ($p < 0,001$ T-test for Dependent Samples), в то время как во 2-й группе ИВЗ остался на прежнем уровне. Показатель pH уменьшился

в 1-й группе на 13,4% ($0,76 \pm 0,37$ 95% д.и. (0,62; 0,90) ($p < 0,001$ T-test for Dependent Samples)), во 2-й группе pH уменьшился на 1,2%.

При повторном определении ИВЗ через 1 и 6 мес. после проведения оперативного лечения намеченные положительные тенденции сохранялись. Данные, полученные в 4 контрольных точках исследования, были проанализированы, и на их основании построены графики, отражающие изменения ИВЗ (*рис. 2*).

На *рис. 2* отображено изменение ИВЗ для каждой группы исследования, наглядно продемонстрирована значительная эффективность применения эстриола у пациенток основной группы уже через 1 мес. после начала гормональной терапии. Несмотря на то что в послеоперационном периоде лечение продолжалось всего 4 нед. посредством применения вагинальных суппозиторий, положительные изменения влагалищного

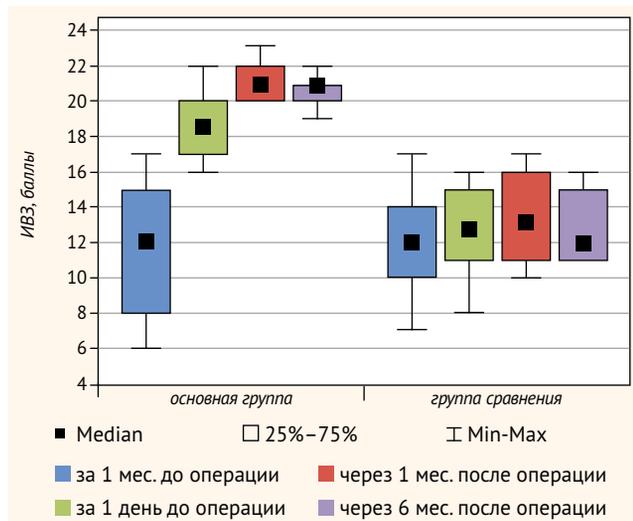
● **Таблица 5.** Динамика дооперационных показателей в обследованных группах

● **Table 5.** Changes in preoperative values in the examined groups

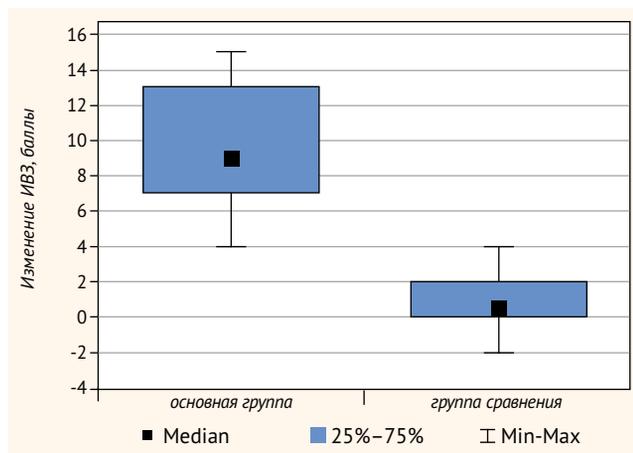
Изученные параметры	1-я (основная) группа (n = 30)	2-я (сравнения) группа (n = 30)	p*
ИВЗ за 1 мес. до операции	12 (8; 15)	12 (10; 14)	0,39
ИВЗ за 1 день до операции	18,5 (17; 20)	12,5 (11; 15)	<0,001
p**	<0,001	0,215	
pH за 1 мес. до операции	5,6 (5,2; 6,1)	5,5 (5,2; 5,8)	0,14
pH за 1 день до операции	4,9 (4,8; 5,1)	5,46 (5,2; 5,6)	<0,001
p**	<0,001	0,014	

Примечание. *U-тест Манна – Уитни; **Парный тест Вилкоксона.

● **Рисунок 2.** Изменения индекса вагинального здоровья
● **Figure 2.** Changes in vaginal health index scores



● **Рисунок 3.** Изменение индекса вагинального здоровья через 6 мес. после операции по сравнению со значениями за 1 мес. до операции ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни)
● **Figure 3.** Changes in vaginal health index scores 6 months after surgery compared with scores 1 month before surgery ($p < 0.001$, Mann – Whitney test)



эпителия стабилизировались и сохранялись длительное время – до 6 мес. наблюдения, когда проводился очередной подсчет ИВЗ (табл. 6).

В начале исследования предполагалось, что показатель ИВЗ в группе пациенток, получавших гормональный препарат (1-я группа), превысит показатель ИВЗ во 2-й группе не больше чем на 3 балла. Однако в результате исследований получено более значительное превышение ИВЗ в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (на 6–7 баллов), что свидетельствует об эффективности применения предоперационной подготовки с использованием препарата (рис. 3).

В результате исследования динамики изменения pH влагалищной среды как одного из объективных показателей ИВЗ установлено, что у пациенток группы сравнения кислотность оставалась практически неизменной на протяжении всего периоперационного периода. Однако в основной группе отмечалось значительное снижение pH в течение месяца применения эстриола перед

● **Таблица 6.** Сравнение и изменение клинико-лабораторных показателей (индекс вагинального здоровья и pH) в группах
● **Table 6.** Comparison and changes in clinical and laboratory findings (vaginal health index and pH) in the groups

Параметры	1-я (основная) группа (n = 30)	2-я (сравнения) группа (n = 30)	p*
ИВЗ за 1 мес. до операции	12 (8; 15)	12 (10; 14)	0,39
ИВЗ за 1 день до операции	18,5 (17; 20)	12,5 (11; 15)	<0,001
ИВЗ через 1 мес. после операции	21 (20; 22)	13 (11; 16)	<0,001
ИВЗ через 6 мес. после операции	21 (20; 21)	12 (11; 15)	<0,001
p** за 1 мес. до операции – 1 день до операции	<0,001	0,215	-
p** за 1 день до операции – через 1 мес. после операции	<0,001	<0,001	-
p** за 1 день до операции – через 6 мес. после операции	<0,001	0,0004	-
p** за 1 мес. до операции – через 1 мес. после операции	<0,001	0,033	-
p** за 1 мес. до операции – через 6 мес. после операции	<0,001	0,028	-
p** через 1 мес. после операции – через 6 мес. после операции	0,52	0,885	-
pH за 1 мес. до операции	5,6 (5,2; 6,1)	5,5 (5,2; 5,8)	0,14
pH за 1 день до операции	4,9 (4,8; 5,1)	5,46 (5,2; 5,6)	<0,001
pH через 1 мес. после операции	4,8 (4,7; 4,9)	5,46 (5,2; 5,6)	<0,001
pH через 6 мес. после операции	4,7 (4,6; 4,8)	5,46 (5,2; 5,6)	<0,001
p* за 1 мес. до операции – за 1 день до операции	<0,001	0,014	
p** за 1 день до операции – через 1 мес. после операции	<0,001	0,660	
p** за 1 день до операции – через 6 мес. после операции	<0,001	0,262	
p** за 1 мес. до операции – через 1 мес. после операции	<0,001	0,017	
p** за 1 мес. до операции – через 6 мес. после операции	<0,001	0,012	
p** через 1 мес. после операции – через 6 мес. после операции	0,52	0,115	

Примечание. *U-тест Манна – Уитни; **Парный тест Вилкоксона.

операцией с последующей стабилизацией его значений на фоне приема эстриола в течение 4 нед. после хирургической коррекции ПТО (рис. 4).

На рис. 4 отображена динамика значения pH влагалищного содержимого для обеих групп исследования, которая демонстрирует положительное влияние применения эстриола в основной группе на степень изменения pH и отсутствие такового в группе сравнения. Так же как

и с ИВЗ, отмечается длительное сохранение терапевтического эффекта у пациенток основной группы после отмены гормональной терапии вплоть до последней контрольной точки наблюдения.

Интраоперационная кровопотеря в 1-й группе составила 100 мл (60; 100), во 2-й группе – 100,1 мл (100; 156). Статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,13$) (рис. 5).

Одним из показателей, который оценивали в ходе исследования, было восстановление самостоятельного мочеиспускания. Так, в основной группе самостоятельное мочеиспускание восстановилось у всех пациенток на 2-й день после проведенного оперативного вмешательства. В группе сравнения в соответствующий день послеоперационного периода самостоятельное мочеиспускание отсутствовало у 9/30 (30,0%) женщин, а на 3-й день – у 4/30 (13,3%) пациенток (табл. 7).

Кроме того, в послеоперационном периоде проводилась оценка степени заживления слизистой влагалища после проведения реконструктивно-пластических операций. Через 1 мес. проведен гинекологический осмотр, в ходе которого отмечено, что у пациенток основной группы заживление слизистой проходило без особенностей, тогда как в группе сравнения у 4/30 (13,3%) пациенток в послеоперационном периоде наблюдались инфекционно-воспалительные осложнения, а у 5/30 (16,6%) женщин заживление слизистой оболочки проходило длительно (более 1 мес.).

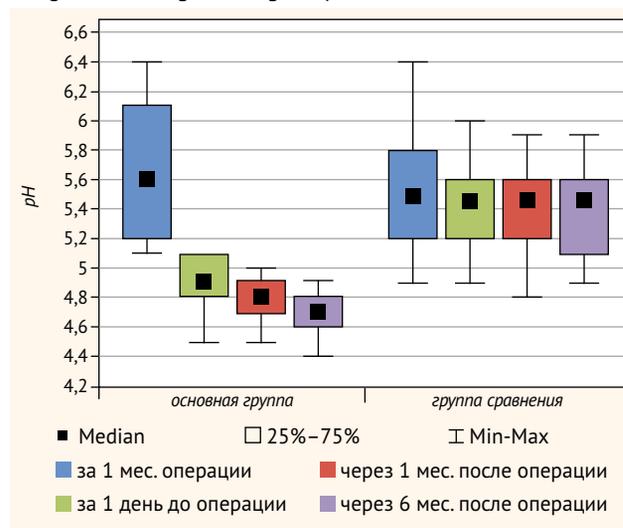
При проведении контрольных осмотров пациенток из обеих групп исследования через 12 мес. после хирургической коррекции ПТО отмечено отсутствие рецидивов у всех пациенток основной группы. В группе сравнения отмечен рецидив пролапса гениталий у 3/30 пациенток (10,0%) ($p = 0,459$).

ОБСУЖДЕНИЕ

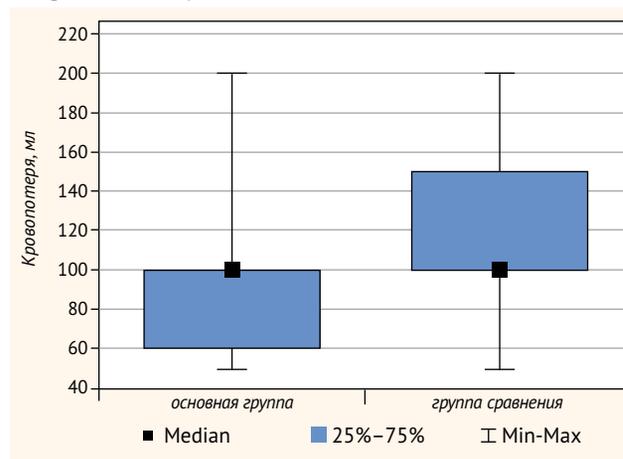
Несмотря на совершенствование методов лечения, частота осложнений после хирургической коррекции ПТО требует разработки более эффективной тактики периоперационного ведения пациенток с учетом влияния патогенетических аспектов ГУМС на состояние всех слоев стенок влагалища. Анализируя клинико-лабораторные данные пациенток, вошедших в исследование, ГУМС диагностирован у 100% женщин.

В проведенном исследовании пациентки основной группы в качестве предоперационной подготовки применяли препарат Овестин в виде крема, поскольку данная форма являлась наиболее оптимальной и удобной для использования при ПТО. В послеоперационном периоде эстриол использовали в виде вагинальных суппозиторий. В ходе наблюдения за пациентками после проведенных операций (передняя и задняя кольпорафия, кольпоперинеолеваторопластика, манчестерская операция, влагалищная гистерэктомия без придатков и влагалищная гистерэктомия с придатками с лапароскопической ассистенцией) в основной группе исследования отмечено положительное влияние локальной

● **Рисунок 4.** Изменение pH содержимого влагалища
● **Figure 4.** Changes in vaginal pH values



● **Рисунок 5.** Интраоперационная кровопотеря
● **Figure 5.** Intraoperative blood loss



● **Таблица 7.** Восстановление мочеиспускания в группах исследования

● **Table 7.** Recovery of urination in the study groups

Дни послеоперационного периода	Группы обследованных (n = 60)				p
	1-я (основная) группа (n = 30)		2-я (сравнения) группа (n = 30)		
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)	
2-й день после операции	30	100,0	21	70,0	0,0478
3-й день после операции	30	100,0	26	86,7	0,335

гормональной терапии с эстриолом на пролиферацию эпителия влагалища. На фоне терапии эстриолом происходило своевременное заживление слизистой влагалища после хирургического вмешательства, нормализация и стабилизация показателей ИВЗ, таких как количество и качество отделяемого влагалища, увлажненность, эластичность и толщина влагалищного эпителия, pH влагалищной среды, что подтверждено результатами

исследования. После использования эстриола в периоперационном периоде у пациенток основной группы отсутствовали какие-либо симптомы ГУМС, на которые женщины ранее предъявляли жалобы. Отмечена также долгосрочная эффективность местной гормональной терапии, состоящая в отсутствии рецидивов ПТО в основной группе через 12 мес. наблюдения.

Ряд проведенных исследований по оптимизации ведения женщин в постменопаузе с реконструктивно-пластическими операциями на органах малого таза также отмечает положительные результаты применения локальной гормональной терапии с эстриолом в периоперационном периоде [36, 37]. Показано, что локальная терапия эстриол-содержащих препаратов обуславливает уменьшение количества инфекционно-воспалительных осложнений, экономическую эффективность использования препарата в периоперационном периоде, улучшение сексуального здоровья и качества жизни женщин в постменопаузе, оперированных по поводу пролапса гениталий [38–44].

Кроме того, помимо эффективности, локальная терапия эстриолом имеет высокий коэффициент безопасности [45]. Так, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что препараты, содержащие эстриол, при их местном применении не оказывают

системного влияния на организм, в частности на развитие гиперпластических процессов эндометрия [21, 46].

В ходе исследования никаких побочных явлений при использовании препарата Овестин нами выявлено не было.

Выводы

Применение локальной гормональной терапии эстриолом в качестве предоперационной подготовки и послеоперационного ведения пациенток с ПТО, нуждающихся в хирургической коррекции пролапса, приводит к устранению проявлений вульвовагинальной атрофии. Благодаря использованию препарата, содержащего эстриол (Овестин крем), происходит нормализация состояния влагалищного эпителия, что способствует адекватной регенерации слизистой оболочки влагалища после оперативного лечения и улучшению качества жизни женщин в постменопаузе при наличии сочетанной патологии.

Наши данные подтвердили целесообразность локального применения эстриола (Овестин крем) в периоперационном периоде у женщин в постменопаузе при отсутствии противопоказаний.



Поступила / Received 13.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2023

Принята в печать / Accepted 07.03.2023

Список литературы / References

1. Городнова Н.В., Самарская Н.А. Повышение качества жизни населения в современных экономических условиях России. *Дискуссия*. 2019;(3):48–58. <https://doi.org/10.24411/2077-7639-2019-10031>.
Gorodnova N.V., Samarskaya N.A. Improving the quality of life of the population in the current economic conditions of Russia. *Diskussiya*. 2019;(3):48–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2077-7639-2019-10031>.
2. Макацария А.Д., Блинов Д.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе: обновление научных данных 2014–2018 гг. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;(3):227–238. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.3.227-238>.
Makatsariya A.D., Blinov D.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.K. Treatment of postmenopausal vulvovaginal atrophy with estriol: a scientific update for 2014–2018. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;(3):227–238. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.3.227-238>.
3. Усольцева Е.Н., Ионова Т.И. Особенности качества жизни женщин в постменопаузе. *Вестник Межнационального центра исследования качества жизни*. 2019;(33–34):55–67. Режим доступа: <https://iaget.ru/wp-content/uploads/2022/02/%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D1%89%D0%8%D0%BD-%D0%B2-%D0%BF%D0%BE%D1%81.pdf>.
Usoltseva E.N., Ionova T.I. Quality of life peculiarities in women during postmenopause period. *Bulletin of the Multinational Center of Quality of Life Research*. 2019;(33–34):55–67. (In Russ.) Available at: <https://iaget.ru/wp-content/uploads/2022/02/%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D1%89%D0%8%D0%BD-%D0%B2-%D0%BF%D0%BE%D1%81.pdf>.
4. Гаспарян С.А., Василенко И.А., Папикова К.А., Дросова Л.Д. Менопауза: вверх по лестнице, ведущей вниз. *Медицинский совет*. 2020;(13):76–83. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-76-83>.
Gasparyan S.A., Vasilenko I.A., Papikova K.A., Drosova L.D. Menopause: up the stairs leading down. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(13):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-76-83>.
5. Козлов П.В., Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Современные подходы к медикаментозной коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома. *Лечебное дело*. 2021;(2):58–62. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12331>.
Kozlov P.V., Dobrokhotova Yu.Eh., Ilina I.Yu. Modern approaches to drug correction of genitourinary menopausal syndrome. *Lechebnoe Delo*. 2021;(2):58–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12331>.
6. Волоцкая Н.И., Сулима А.Н., Румянцева З.С. Менопауза: современные стандарты диагностики и коррекции нарушений. *Врач*. 2021;(3):66–72. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-03-12>.
Volotskaya N.I., Sulima A.N., Rumyantseva Z.S. Menopause: modern standards of diagnosis and correction of disorders. *Vrach*. 2021;(3):66–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-03-12>.
7. Якушевская О.В. Возможности применения фитоэстрогенов в терапии климактерического синдрома. *Медицинский совет*. 2020;(13):99–104. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-99-104>.
Yakushevskaya O.V. Possibilities of using phytoestrogens in the treatment of menopausal syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(13):99–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-99-104>.
8. Зайдиева Я.З. Альтернативная терапия менопаузальных расстройств у женщин в климактерии. *РМЖ*. 2017;(12):873–877. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Alyternativnaya_terapiya_menopauzalnyh_rasstroystv_u_ghenschin_v_klimakterii/?ysclid=lg3ts3ibxd422741418.
Zaydieva Y.Z. Alternative therapy of menopausal disorders in women of climacterical age (literature review). *RMJ*. 2017;(12):873–877. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Alyternativnaya_terapiya_menopauzalnyh_rasstroystv_u_ghenschin_v_klimakterii/?ysclid=lg3ts3ibxd422741418.
9. Ермакова Е.И. Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения. *Медицинский совет*. 2019;(13):106–111. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-106-111>.
Ermakova E.I. Genitourinary menopausal syndrome: diagnosis and treatment principles. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(13):106–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-106-111>.
10. Ермакова Е.И. Алгоритм ведения пациенток с симптомами вульвовагинальной атрофии/генитоуринарного менопаузального синдрома. *Акушерство и гинекология*. 2022;(6 Прил.):17–20. Режим доступа: <https://en.aig-journal.ru/articles/ALGORITM-VEDENIYA-PACIENTOK-S-SIMPOTOMAMI-VULVOVAGINALNOI-ATROFII-GENITOURINARNOGO-MENOPAUZALNOGO-SINDROMA.html>.
Ermakova E.I. Algorithm of management of patients with symptoms of vulvovaginal atrophy/genitourinary menopausal syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(6 Suppl.):17–20. (In Russ.) Available at: <https://en.aig-journal.ru/articles/ALGORITM-VEDENIYA-PACIENTOK-S-SIMPOTOMAMI-VULVOVAGINALNOI-ATROFII-GENITOURINARNOGO-MENOPAUZALNOGO-SINDROMA.html>.
11. 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):976–992. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>.
12. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Балан В.Е. и др. *Менопауза и климактерическое состояние у женщины*:

- клинические рекомендации. М.; 2021. 86 с. Режим доступа: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr117.pdf?ysclid=lg4s6kbhqr516867489>.
- Adamyan L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A., Artyumuk N.V., Ashrafyan L.A., Balan V.E. et al. *Menopausal and menopausal condition in women: clinical recommendations*. Moscow; 2021. 86 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr117.pdf?ysclid=lg4s6kbhqr516867489>.
13. Nappi R.E., Martini E., Cucinella L., Martella S., Tiranini L., Inzoli A. et al. Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Healthy Aging in Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:561. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00561>.
 14. Phillips N.A., Bachmann G.A. The genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2021;28(5):579–588. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001728>.
 15. Яшук А.Г., Мусин И.И., Нафтулович Р.А., Даутова Л.А., Попова Е.М., Берг П.А. и др. Перспективы менопаузальной гормональной терапии у женщин с генитальным пролапсом. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2022;(3):36–40. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-3-36-40>.
 16. Salvatore S., Benini V., Ruffolo A.F., Degliuomini R.S., Redaelli A., Casiraghi A., Candiani M. Current challenges in the pharmacological management of genitourinary syndrome of menopause. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(1):23–28. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2152326>.
 17. Балан В.Е., Ковалева Л.А., Тихомирова Е.В. Генитоуринарный или урогенитальный синдром возможности длительной терапии. *Медицинский совет*. 2016;(12):98–101. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-98-101>.
 18. Балан В.Е., Ковалева Л.А., Тихомирова Е.В. Генитоуринарный или урогенитальный синдром: возможности of long-term therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(12):98–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-98-101>.
 19. Михельсон А.А., Лазукина М.В., Мелкозерова О.А., Полянин Д.В. Трехкомпонентная локальная терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у женщин с хирургической коррекцией пролапса гениталий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;(2):76–82. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191902176>.
 20. Mikhelson A.A., Lazukina M.V., Melkozerova O.A., Polyanin D.V. Three-component local therapy for genitourinary syndrome of menopause in women with surgical correction of genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;(2):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20191902176>.
 21. Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Фомина-Нилова О.С. Методы лечения генитоуринарного синдрома на современном этапе. *Медицинский совет*. 2020;(13):91–96. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-91-96>.
 22. Tikhomirova E.V., Balan V.E., Fomina-Nilova O.S. Current treatment options for genitourinary syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(13):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-91-96>.
 23. Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е., Ульянова И.О., Колобан И.А. Атрофический вульвовагинит как симптом генитоуринарного синдрома у женщин в постменопаузе. В: *Актуальные вопросы дерматовенерологии, косметологии и репродуктивного здоровья: сборник научных трудов региональной конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной 75-летию образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. Красноярск, 20 октября 2017 года*. Красноярск: КААС; 2017. 324 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/zxbxst>.
 24. Makarenko T.A., Nikiforova D.E., Ulyanova I.O., Koloban I.A. Atrophic vulvovaginitis as a symptom of genitourinary syndrome in postmenopausal women. In: *Topical issues of dermatovenerology, cosmetology and reproductive health: collection of scientific papers of the regional conference of dermatovenerologists and cosmetologists dedicated to the 75th anniversary of the Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky. Krasnoyarsk, October 20, 2017*. Krasnoyarsk: KAAS; 2017. 324 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/zxbxst>.
 25. Smith T., Sahni S., Thacker H.L. Postmenopausal Hormone Therapy-Local and Systemic: A Pharmacologic Perspective. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(2 Suppl):S74–S85. <https://doi.org/10.1002/jcph.1740>.
 26. Еприкян Е.Г., Юренева С.В., Донников А.Е., Ежова Л.С. Взаимосвязь между симптомами вульвовагинальной эпителиальной атрофии и микробиотой влагалища у женщин в постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2019;(11):152–159. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.152-159>.
 27. Eprikyan E.G., Yureneva S.V., Donnikov A.E., Ezhova L.S. Relationship between the symptoms of vulvovaginal epithelial atrophy and the vaginal microbiota in postmenopausal women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(11):152–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.152-159>.
 28. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Зубова Е.С., Сибряева В.А., Рижинашвили И.Д. Проплапс гениталий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;(1):37–45. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717137-45>.
 29. Buianova S.N., Shchukina N.A., Zubova E.S., Sibryaeva V.A., Rizhinashvili I.D. Genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;(1):37–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush201717137-45>.
 30. Гречканев Г.О., Мотовилова Т.М., Клементе Х.М., Никишов Н.Н., Крупнинова Д.С., Гагаева Ю.А. и др. Патогенез и патогенетическое лечение менопаузального генитоуринарного синдрома (обзор литературы). *Медицинский альманах*. 2020;(3):6–14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-i-patogeneticheskoe-lechenie-menopauzalnogo-genitourinarnogo-sindroma-obzor-literatury>.
 31. Grechkanev G.O., Motovilova T.M., Clemente H.M., Nikishov N.N., Krupinova D.S., Gagaeva Yu.A. et al. Pathogenesis and pathogenetic treatment of genitourinary menopausal syndrome (literature review). *Medical Almanac*. 2020;(3):6–14. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-i-patogeneticheskoe-lechenie-menopauzalnogo-genitourinarnogo-sindroma-obzor-literatury>.
 32. Безменко А.А., Берлев И.В. Этиология и патогенез генитального пролапса. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011;(1):129–138. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/etiologiya-i-patogenez-genitalnogo-prolapsa>.
 33. Bezmenko A.A., Berlev I.V. Aetiology and pathogenesis prolaps of genitals (point of view). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2011;(1):129–138. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/etiologiya-i-patogenez-genitalnogo-prolapsa>.
 34. Weintraub A.Y., Gliner H., Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int Braz J Urol*. 2020;46(1):5–14. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2018.0581>.
 35. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Артыумук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Беженарь В.Ф., Гвоздев М.Ю. и др. *Выпадение женских половых органов: клинические рекомендации*. 2021. М.; 49 с. Режим доступа: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr647.pdf?ysclid=lg5343irjw174421056>.
 36. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Refugee V.F., Gvozdev M.Yu. et al. *Female genital prolapse: clinical recommendations*. Moscow; 2021. 49 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr647.pdf?ysclid=lg5343irjw174421056>.
 37. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Носенко Е.Н., Силантьева Е.С., Кампос Е.С. Патогенетические механизмы формирования пролапса тазовых органов. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017;(3):108–116. Режим доступа: https://acu-gin-journal.ru/jarticles_acu/310.html?SSr=390134b10620ffffff72c_07e70406142724-7d60.
 38. Orazov M.R., Khamoshina M.B., Nosenko E.N., Silantjeva E.S., Campos E.S. Pathogenetic mechanisms of pelvic organ prolapse formation. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2017;(3):108–116. (In Russ.) Available at: https://acu-gin-journal.ru/jarticles_acu/310.html?SSr=390134b10620ffffff72c_07e70406142724-7d60.
 39. Luber K.M., Boero S., Choe J.Y. The demographics of pelvic floor disorders: current observations and future projections. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(7):1496–1503. <https://doi.org/10.1067/mb.2001.114868>.
 40. Болдырева Ю.А., Цхай В.Б., Полстяной А.М., Полстяная О.Ю. Современные возможности профилактики пролапса тазовых органов. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;(2):7–17. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-7-17>.
 41. Boldyreva Yu.A., Tskhay V.B., Polstyanyo A.M., Polstyanyaya O.Yu. Modern possibilities for the prevention of pelvic organ prolapse. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;(2):7–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-7-17>.
 42. Надточий А.В., Крутова В.А., Гордон К.В., Филиппов Ф.Е. Значение биологической обратной связи и электроимпульсной стимуляции мышц тазового дна в профилактике рецидива перинеального пролапса у женщин в менопаузе после оперативного лечения (литературный обзор). *Современные вопросы биомедицины*. 2021;(2):9–27. https://doi.org/10.51871/2588-0500_2021_05_02_1.
 43. Nadtochij A.V., Krutova V.A., Gordon K.V., Filippov F.E. The importance of biofeedback and electric pulse stimulation of the pelvic floor muscles in the prevention of recurrent perineal ptosis in women in the menopause after surgical treatment (literature review). *Modern Issues of Biomedicine*. 2021;(2):9–27. (In Russ.) https://doi.org/10.51871/2588-0500_2021_05_02_1.
 44. Аполихина И.А., Горбунова Е.А. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии. *Медицинский совет*. 2014;(9):110–117. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/643>.
 45. Apolikhina I.A., Gorbunova E.A. Clinical and morphological aspects of vulvovaginal atrophy. *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(9):110–117. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/643>.
 46. Bachmann G.A., Notelovitz M., Kelly S.J. Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sexuality*. 1992;8:3–8.
 47. Аполихина И.А., Юренева С.В., Малышкина Д.А. Генитоуринарный менопаузальный синдром: современные подходы к диагностике и лечению. *Акушерство и гинекология*. 2020;(12 (Прил.):4–8. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/GENITOURINARNYI-MENOPAUAZALNYI-SINDROM-SOVMENNYE-PODHDODY-K-DIAGNOSTIKE-I-LECHENIU.html>.
 48. Apolikhina I.A., Yureneva S.V., Malysheva D.A. Genitourinary syndrome of menopause: contemporary approaches to diagnosis and management. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(12 Suppl.):4–8. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/articles/>

- GENITOURINARY-MENOPAUSALNYI-SINDROM-SOVREMENNYE-PODHODY-K-DIAGNOSTIKE-I-LEChENIU.html.
35. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Венедиктова М.Г., Морозова К.В., Суворова В.А. Локальная негормональная терапия больных с генитоуринарным менопаузальным синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;(3):88–94. <https://doi.org/10.17116/rosakush201818288-94>. Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu., Venediktova M.G., Morozova K.V., Suvorova V.A. Local nonhormonal therapy in patients with genitourinary menopausal syndrome. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;(3):88–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush201818288-94>.
 36. Глазунова А.В., Юренева С.В., Ежова Л.С., Ермакова Е.И., Еприкян Е.Г. Возможности использования низкодозированного режима локальной терапии эстриолом в лечении вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2016;(10):91–96. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.10.91-96>. Glazunova A.V., Yureneva S.V., Ezhova L.S., Ermakova E.I., Eprikyann E.G. Possibilities of low-dose local estriol therapy in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(10):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.10.91-96>.
 37. Шатунова Е.П., Линева О.И., Спиридонова Н.В. Оптимизация предоперационной подготовки больных к пластическим операциям в менопаузе. *Лечащий врач*. 2019;(7):60. Режим доступа: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/342>. Shatunova E.P., Lineva O.I., Spiridonova N.V. Optimization of pre-operative preparation for plastic surgeries of patients in menopause. *Lechaschiy Vrach*. 2019;(7):60. (In Russ.) Available at: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/342>.
 38. Caruso S., Cianci S., Vitale S.G., Matarazzo M.G., Amore F.F., Cianci A. Effects of ultralow topical estriol dose on vaginal health and quality of life in postmenopausal women who underwent surgical treatment for pelvic organ prolapse. *Menopause*. 2017;24(8):900–907. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000851>.
 39. Caruso S., Cianci A., Sarpietro G., Matarazzo M.G., Panella M., Cianci S. Ultralow 0.03mg vaginal estriol in postmenopausal women who underwent surgical treatment for stress urinary incontinence: effects on quality of life and sexual function. *Menopause*. 2020;27(2):162–169. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001446>.
 40. Апресян С.В., Димитрова В.И., Слюсарева О.А. Профилактика развития эстрогензависимых осложнений в предоперационной подготовке женщин с пролапсом гениталий, стрессовым недержанием мочи. *Медицинский совет*. 2016;(2):96–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-96-99>. Apresyan S.V., Dimitrova V.I., Slysareva O.A. Prevention of complications of estrogen-dependent complications in preoperative preparation of women with genital prolapse and stress urinary incontinence. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(2):96–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-96-99>.
 41. Прилепская В.Н. Генитоуринарный менопаузальный синдром: возможности эстриола. *Гинекология*. 2018;(1):5–8. https://doi.org/10.26442/2079-5696_20.1.5-8. Prilepskaya V.N. Genitourinary menopausal syndrome: the potential of estriol. *Gynecology*. 2018;(1):5–8. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2079-5696_20.1.5-8.
 42. Рогожина И.Е., Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н. Профилактика послеоперационных гнойно-септических осложнений при пролапсе гениталий у женщин перименопаузального возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013;(2):43–48. Режим доступа: <https://medi.ru/info/4935>. Rogozhina I.E., Stolyarova U.V., Khvorostukhin N.F., Stepanova N.N. Prevention of post-operative suppurative-septic complications in genital prolapse in perimenopausal women. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2013;(2):43–48. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/4935>.
 43. Лазукина М.В., Михельсон А.А., Башмакова Н.В., Мелкозерова О.А., Чистякова Г.Н., Гришкина А.А. Влияние предоперационной подготовки на архитектуру влагалища женщин с пролапсом гениталий тяжелой степени в постменопаузе. *Гинекология*. 2020;(4):33–38. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200155>. Lazukina M.V., Mikhelson A.A., Bashmakova N.V., Melkozherova O.A., Chistyakova G.N., Grishkina A.A. Influence of preoperative preparation on the vaginal architectonics of postmenopausal women with severe genital prolapse. *Gynecology*. 2020;(4):33–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200155>.
 44. Vodegel E.V., Zwolsman S.E., Vollebregt A., Duijnhoven R.G., Bosmans J.E., Speksnijder L. et al. Cost-Effectiveness of perioperative Vaginally Administered estrogen in postmenopausal women undergoing prolapse surgery (EVA trial): study protocol for a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):439. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01587-9>.
 45. Дикке Г.Б., Гурская Т.Ю., Прокофьева С.В., Стольников И.И., Андреева А.С., Репина Н.Б. и др. Эффективность и безопасность вагинального эстриола в ультранизкой дозе в терапии генитоуринарного менопаузального синдрома: многоцентровое рандомизированное контролируемое испытание III фазы. *Акушерство и гинекология*. 2022;(12):146–156. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.303>. Dikke G.B., Gurskaya T.Yu., Prokofieva S.V., Stolnikova I.I., Andreeva A.S., Repina N.B. et al. Efficacy and safety of ultra-low dose vaginal estriol in the therapy of genitourinary syndrome of menopause: a phase III multicenter randomized controlled trial. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(12):146–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.303>.
 46. Tyagi T., Alarab M., Leong Y., Lye S., Shyntlova O. Local oestrogen therapy modulates extracellular matrix and immune response in the vaginal tissue of post-menopausal women with severe pelvic organ prolapse. *J Cell Mol Med*. 2019;23(4):2907–2919. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14199>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Хашукоева А.З., Носова Л.А., Беслангурова З.А.
 Написание текста – Дмитрашко Т.Е., Носова Л.А., Ляфисшева Д.М., Шокулова З.Х.
 Сбор и обработка материала – Дмитрашко Т.Е., Носова Л.А., Ляфисшева Д.М.
 Обзор литературы – Хашукоева А.З., Носова Л.А., Беслангурова З.А.
 Перевод на английский язык – Носова Л.А., Шокулова З.Х.
 Анализ материала – Хашукоева А.З., Носова Л.А., Ляфисшева Д.М., Дмитрашко Т.Е.
 Статистическая обработка – Носова Л.А., Шокулова З.Х.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Хашукоева А.З., Беслангурова З.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Asiyat Z. Khashukoeva, Lilia A. Nosova, Zarema A. Beslangurova
 Text development – Tatyana E. Dmitrashko, Lilia A. Nosova, Dzhemila M. Lyafisheva, Zarina Kh. Shokulova
 Collection and processing of material – Tatyana E. Dmitrashko, Lilia A. Nosova, Dzhemila M. Lyafisheva
 Literature review – Asiyat Z. Khashukoeva, Lilia A. Nosova, Zarema A. Beslangurova
 Translation into English – Lilia A. Nosova, Zarina Kh. Shokulova
 Material analysis – Asiyat Z. Khashukoeva, Lilia A. Nosova, Dzhemila M. Lyafisheva, Tatyana E. Dmitrashko
 Statistical processing – Lilia A. Nosova, Zarina Kh. Shokulova
 Approval of the final version of the article – Asiyat Z. Khashukoeva, Zarema A. Beslangurova

Информация об авторах:

Хашукоева Асият Зильчифовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9654-9668>; azk05@mail.ru
Носова Лилия Андреевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0925-3755>; karelina_lilia@mail.ru

Дмитрашко Татьяна Евгеньевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач – акушер-гинеколог, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; <https://orcid.org/0000-0002-0523-846X>; lesnoy_elf@list.ru

Беслангурова Зарема Аслановна, к.м.н., декан лечебного факультета, Майкопский государственный технологический университет; 385000, Россия, Республика Адыгея, Майкоп, ул. Первомайская, д. 191; <https://orcid.org/0000-0001-6261-6781>; beszarema@mail.ru

Ляфишева Джемил Мухамедовна, к.м.н., акушер-гинеколог, Медицинский центр «Мой Доктор»; 385008, Россия, Республика Адыгея, Майкоп, ул. Школьная, д. 196; <https://orcid.org/0000-0001-5812-3490>; dzhemila91@gmail.com

Шокулова Зарина Хасановна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0006-0372-2967>; zarina.shokulova.97@mail.ru

Information about the authors:

Asiyat Z. Khashukoeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9654-9668>; azk05@mail.ru

Lilia A. Nosova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0925-3755>; karelina_lilia@mail.ru

Tatyana E. Dmitrashko, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0523-846X>; lesnoy_elf@list.ru

Zarema A. Beslangurova, Cand. Sci. (Med.), Dean of the Faculty of Medicine, Maikop State Technological University; 191, Pervomayskaya St., Maikop, Republic of Adygea, 385000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6261-6781>; beszarema@mail.ru

Dzhemila M. Lyafisheva, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Medical Center "My Doctor"; 196, Shkolnaya St., Maikop, Republic of Adygea, 385008, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5812-3490>; dzhemila91@gmail.com

Zarina Kh. Shokulova, Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-0372-2967>; zarina.shokulova.97@mail.ru

Психоэмоциональное состояние женщин в период перименопаузального перехода

Э.А. Маркова, <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>, markova.eleonora@mail.ru

А.З. Хашукоева , <https://orcid.org/0000-0001-7591-6281>, azk05@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Здоровье женщины в период перименопаузального перехода не теряет своей актуальности ввиду того риска, которому подвергается данная категория женщин. У пациенток зрелого возраста часто возникают жалобы, ассоциированные с климактерическим синдромом. Увеличение продолжительности жизни женщины, активный образ жизни, который она хочет, но не всегда может поддерживать по причине наличия ряда неблагоприятных факторов, таких как экология, стрессовые факторы, наличие хронических заболеваний, имеющих тенденцию к частым обострениям, – все это усугубляет общее состояние женщины и в первую очередь негативно сказывается на ее психоэмоциональном здоровье. Климактерический синдром, который может дебютировать в периоде перименопаузального перехода, еще больше осложняет состояние женщины. Работа врача-гинеколога заключается в ведении таких пациенток и помощи им. Казалось бы, в клинических рекомендациях и протоколах четко прописаны алгоритмы ведения и терапии таких пациенток, сказано о назначении менопаузальной гормональной терапии, которая является патогенетической и обоснованной при развитии климактерического синдрома и жалобах, ассоциированных с ним. Но назначение данной терапии связано с совокупностью рисков и побочных эффектов. Негормональная терапия – хорошая альтернатива при лечении климактерических расстройств, учитывая, что гормональные препараты противопоказаны ряду женщин. В данной статье представлен обзор литературных данных по результатам назначения биологически активной добавки Менсе® у женщин с психоэмоциональным напряжением в период менопаузы. Комплекс Менсе® содержит внушительное количество компонентов: β-аланин, 5-гидрокситриптофан, фитоэстрогены – изофлавоны сои, витамины группы В, фолиевая кислота, витамины Е и С, благоприятно воздействующих на организм женщины и повышающих качество ее жизни в период перименопаузы. Данный комплекс может быть рекомендован пациенткам с климактерическим синдромом как эффективное терапевтическое средство на период подбора менопаузальной гормональной терапии или при наличии противопоказаний к ней. Менсе® – эффективная помощь в повышении качества жизни женщин в перименопаузе на фоне психоэмоционального напряжения.

Ключевые слова: климактерический синдром, перименопауза, фитоэстрогены, негормональная терапия, биологически активная добавка

Для цитирования: Маркова Э.А., Хашукоева А.З. Психоэмоциональное состояние женщин в период перименопаузального перехода. *Медицинский совет.* 2023;17(5):168–175. <https://doi.org/10.21518/ms2023-081>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psycho-emotional state of women during the perimenopausal transition

Eleonora A. Markova, <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>, markova.eleonora@mail.ru

Asiyat Z. Khashukoeva , <https://orcid.org/0000-0001-7591-6281>, azk05@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

A woman's health during the perimenopausal transition is not irrelevant because of the risk zone in which this category of women falls. Mature patients often have complaints associated with the menopausal syndrome. The increase in life expectancy of women, their active lifestyle that they want to maintain, which is not always possible due to the presence of a number of adverse factors such as the environment, stress factors, the presence of chronic diseases that tend to frequent exacerbations, all this aggravates the overall condition of women and primarily has a negative impact on their psycho-emotional health. The menopausal syndrome, which can debut during the perimenopausal transition, further complicates the woman's condition. The job of a specialist gynaecologist is to help and manage these patients. It would seem that there is no question: the clinical guidelines and protocols are clearly prescribed algorithms for the management and therapy of such patients, where it is stated in black and white about the prescription of menopausal hormone therapy, which is pathogenetic and justified in the development of the menopausal syndrome and the complaints associated with it. But the prescription of this therapy is associated with a set of risks and side effects. Non-hormonal therapy is a good alternative in the treatment of menopausal disorders, given that hormonal treatment is contraindicated in a number of women. This article presents a cross-section of the literature data on the results of prescribing a dietary supplement MENSE® (Aquion JSC, Russia) in women with psycho-emotional tension during menopause. MENSE® complex contains an impressive range of components (β-alanine, 5-hydroxytryptophan, phytoestrogens – soy isoflavones, B vitamins,

follic acid, vitamins E and C) favorably affecting the female body and improves the quality of her life during perimenopause. This complex can be recommended for patients with menopausal syndrome as an effective therapeutic agent for the period of selection of menopausal hormonal therapy or the presence of contraindications to it. MENSE® is an effective complex for improving the quality of life of perimenopausal women against the background of psycho-emotional conditions.

Keywords: menopausal syndrome, perimenopause, phytoestrogens, non-hormonal therapy, dietary supplement

For citation: Markova E.A., Khashukoeva A.Z. Psycho-emotional state of women during the perimenopausal transition. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(5):168–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-081>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы сохранения здоровья женщины на всех этапах ее жизни, снижения развития заболеваний и их профилактики, борьбы за спад темпов старения, поддержания женщины в ее профессиональном плане – весь пул данных вопросов находит свою нишу в актуальных научных исследованиях в области биологии, общей медицины, геронтологии, психологии и гинекологии [1–6].

Не вызывает сомнения тот факт, что стремительное изменение окружающей среды, быстрый темп жизни женщины, безусловно, оказывают влияние на ее организм, который становится мишенью для воздействия совокупности стрессоров, являющихся предикторами к изменению ее психоэмоционального статуса и провоцирующих различные психофизиологические патологии, на фоне которых возникают те самые актуальные проблемы женщины в XXI в. [4, 5].

Период перименопаузального перехода сам по себе для женщины – сложный этап, когда она не может отвечать на все стрессовые факторы по физиологическим причинам: регулярные обострения хронических заболеваний, ухудшение общего здоровья, снижение и прекращение репродуктивной функции [6, 7]. Важно отметить, что именно инволютивные процессы, происходящие в органах малого таза: ослабление функции яичников, снижение овариального резерва, сексуальная дисфункция ассоциированы с возрастными изменениями в эндокринной системе. Гипоэстрогения в период перименопаузы приводит к ряду нарушений в обменных процессах, нервной и вегетативной системе, потенцирует психоэмоциональные нарушения [8]. Первостепенную важность для женщины в периоде перименопаузального перехода представляют гипоэстрогенные состояния в рамках климактерического синдрома [9]. На фоне общих возрастных изменений недостаток эстрогенов приводит к развитию климактерического синдрома, и возникает комплекс метаболических, нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений [10–12]. Принимая во внимание, что период менопаузы – это стрессовый этап в жизни женщины, когда повышены пороги тревоги, тоски, страха, организм женщины перестает справляться с эмоциональной составляющей, что негативно отражается на всех аспектах ее жизни.

Коррекция и терапия климактерического синдрома, в особенности его психоэмоциональной составляющей, вне всякого сомнения, являются на сегодняшний день одним из актуальных вопросов, требующих обсуждения

и решения [7, 13, 14]. Не ново для практикующих гинекологов, что решением данной проблемы будет назначение менопаузальной гормональной терапии, о чем четко написано в клинических рекомендациях Минздрава РФ «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте», утвержденных в 2015 г. [15], и обновленных рекомендациях Российского общества акушеров гинекологов «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» от 2021 г. [16]. Ясно и понятно для специалиста любой квалификации в протоколах прописаны показания к назначению менопаузальной гормональной терапии: вазомоторные симптомы, резкое изменение настроения и нарушения сна, клинические проявления урогенитальной атрофии, профилактика и терапия остеопороза и остеопении, проблемы в сексуальной сфере, когнитивные расстройства, а также коррекция психоэмоционального статуса, тревожности и нервно-психического напряжения [15, 16]. Таким образом, менопаузальная гормональная терапия – эффективный инструмент в лечении симптомов менопаузы, но всегда находится камень преткновения в назначении данной терапии. Врач-специалист, назначая традиционную гормональную терапию для нормализации уровня эстрогенов и коррекции клинических симптомов климактерического синдрома, всегда держит руку на пульсе: появление побочных эффектов [17–19] и недостаточная клиническая эффективность того или иного препарата всегда будут приводить к поиску новых методов терапии дефицита эстрогенов для повышения качества жизни женщины во всех сферах ее жизни. Вновь обращаясь к тексту клинического протокола [15], где рассмотрен весь спектр возможной терапии климактерического синдрома, достаточно внимания уделено негормональным методам лечения. Крупные исследования последних лет показывают рост тенденций отказа от назначения гормональной терапии в период перименопаузального перехода [20–25] у пациенток с нетяжелой формой климактерических расстройств. В клиническом протоколе упоминается о другой группе препаратов терапии легкой и средней степени тяжести гипоэстрогении в период менопаузы – это фитоэстрогены, которые в настоящее время активно занимают свою нишу в лечении женщин с климактерическим синдромом и превалированием психоэмоциональных нарушений [26–28]. Изучение альтернативной фармакотерапии фитоэстрогенами при вышеуказанных состояниях у пациенток в период менопаузы – новое и перспективное направление клинических исследований последних лет.

ФИТОЭСТРОГЕНЫ

Фитоэстрогены – это фитопрепараты, содержащие сою, клевер, клопогон кистевидный (цимицифугу) и другие травянистые растения, также такие комплексные негормональные препараты имеют в своем составе некоторые аминокислоты, в частности β-аланин, и ряд микроэлементов и витаминов (витамины Е, С, группы В и др.) [23, 26, 29]. По своей структуре фитоэстрогены – это не стероиды, при этом они способны проявлять свойства эстрогенов и связываться с рецепторами эстрогенов [26]. Фармакологически фитоэстрогены действуют как селективные модуляторы рецепторов к эстрогенам и оказывают легкое андрогенное и эстрогенное воздействие [30–34]. Именно такой эффект будет оптимальным для организма тех женщин, у которых превалирует психоэмоциональное напряжение и доминирует психогенная симптоматика на фоне климактерического синдрома.

Большое количество публикаций в доступной литературе знакомит специалистов из разных областей медицины с фитоэстрогенами. Н. Roberts и А. Lethaby [23] в своей работе, посвященной обзору фитоэстрогенов в терапии вазомоторных симптомов, выделяют изофлавоны, лигнаны, куместаны, лактонаны, стилбены. Химическая и молекулярная структура фитоэстрогенов сходна с эстрадиолом [23, 34], и сами по себе фитоэстрогены представляют большой интерес для изучения для здоровья женщины в период менопаузы [22, 23].

Наиболее известные и изученные фитоэстрогены – это изофлавоны (дайдзеин, генистеин, биоханин А, формонетин и глицитеин) [35]. Особая специфичность к β-рецепторам эстрогенов в сравнении с α-рецепторами играет ключевую роль в патогенетическом механизме их действия с целью купирования симптомов гипострогении [36]. L. Křížová et al. [27] в своем обзоре, посвященном растительным флавоноидам изофлавонам, характеризуют их как хемопротекторы, которые можно использовать в качестве альтернативной терапии при широком спектре гормональных нарушений, в том числе для коррекции климактерических симптомов.

J.F. Rodríguez-Landa et al. [37] изучали фитоэстрогенный эффект генистеина на животных моделях у крыс в хирургической менопаузе, оценивали потенциальный терапевтический эффект генистеина в сравнении с 17β-эстрадиолом – основным эстрогеном, используемым в менопаузальной гормональной терапии у женщин. Было получено, что генистеина и 17β-эстрадиол (0,09 и 0,18 мг/кг) одинаково снижали тревожно-подобное поведение у крыс. Исследователи заключили, что фитоэстроген генистеин имеет сходный поведенческий профиль с 17β-эстрадиолом у крыс через 12 нед. после овариэктомии благодаря действию на рецептор эстрогена-β. Таким образом, генистеин обладает значимым потенциалом для снижения тревожно-подобного поведения, связанного с гипострогенией, которая обычно сопровождает хирургическую менопаузу.

J. Li et al. [38] опубликовали обзор по эффективности и безопасности применения фитоэстрогенов в пери-

и постменопаузе у пациенток с психоэмоциональными и депрессивными нарушениями как одной из актуальных проблем, ассоциированных с периодом менопаузы у женщин. Именно психоэмоциональное напряжение и развитие депрессии на фоне гипострогении – те важные направления, которые требуют внимания, учитывая возникновение личностных и семейных проблем у женщины, а также возникающие экономические трудности, причиной которых является потеря женщины для общества в связи с ее психологическими проблемами. J. Li et al. в своем метаанализе оценили 2183 исследования, в которые были включены 10 исследований с 15 независимыми отчетами, в них приняли участие 1248 чел. Анализ, проведенный по модели случайных эффектов, показал значительный положительный эффект на симптомы депрессии у женщин в постменопаузе по сравнению с плацебо. Ими обозначены выводы: фитоэстрогены могут облегчить симптомы депрессии у пациенток в менопаузе, особенно у женщин в период постменопаузального перехода, которые принимают низкие дозы (25–100 мг/сут) фитоэстрогенов в течение длительного времени. Несмотря на слабые побочные реакции, фитоэстрогены можно рассматривать как дополнительное средство лечения постменопаузальной депрессии.

Как мы видим, фитоэстрогены (изофлавоны), помимо благоприятного воздействия на организм при психоэмоциональном напряжении в период менопаузы, также эффективны в лечении широкого спектра климактерических симптомов: профилактика старения кожи, остеопороза, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, иммунных, метаболических и онкологических заболеваний. Безусловно, для достижения максимальной клинической эффективности требуется более длительный прием фитоэстрогенов в сравнении с менопаузальной гормональной терапией.

МНОГОКОМПОНЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Существующий спектр многокомпонентных препаратов негормональной терапии психоэмоциональных расстройств периода менопаузы достаточно разнообразен, и состав таких комплексов очень разный. Обратим внимание на другие компоненты такой терапии.

Так, β-аланин всегда рекомендуется к приему у пациенток с клинической реализацией климактерического синдрома и большой вариабельностью жалоб [29, 39, 40]. Психоэмоциональная составляющая климактерического синдрома всегда выходит на первый план именно по причине наличия приливов жара, являющихся частым состоянием у женщин в менопаузе [41–44]. Приливы связаны с заметным снижением качества жизни и способности выполнять повседневную деятельность, а также с возникающими нарушениями сна [45, 46]. Бесспорно, наиболее эффективным методом терапии считается менопаузальная гормональная терапия, но эта стратегия ассоциируется с высокими рисками побочных эффектов

и прежде всего с развитием гиперплазии в тканях-мишенях (молочная железа, эндометрий) с возможной последующей трансформацией в онкологический процесс [47], что настораживает врача и пациентку. Поэтому необходимо учитывать риски возможных отрицательных аспектов менопаузальной гормональной терапии у пациенток с факторами онкологического или тромботического риска. Таким женщинам будет предпочтительна негормональная лекарственная терапия. Страх потенциальных побочных эффектов заставляет врача-клинициста искать новые методы терапии. Аминокислота β-аланин широко используется для улучшения энергетического метаболизма и, как известно, лишена каких-либо соответствующих побочных эффектов.

Е. Andreeva и В. Tkeshelashvili [39] в своем обзоре дают положительную фармакологическую оценку β-аланину в качестве терапии приливов: оптимальное назначение β-аланина в дозе 400 мг/сут, прописанное в клинических рекомендациях, эффективно купирует клинику приливов и тем самым стабилизирует психоэмоциональное состояние женщины. Аминокислота β-аланин уменьшает вероятность приливов и повышает тонус, и такой клинический эффект является достаточно долговременным [29, 48–50].

Исследования наших соотечественников Н.В. Зароченцевой и Л.К. Джиджихии [51] по дополнительным эффектам β-аланина: частота и тяжесть нарушения сна, утомляемость, концентрация внимания и нарушение памяти у пациенток в период менопаузы показали, что у 95% женщин отмечалось улучшение общего самочувствия, сна и работоспособности. Субъективное улучшение когнитивных функций отметили 75% женщин после 2 мес. терапии.

Еще одна аминокислота, которая входит в состав препаратов негормональной терапии психоэмоциональных расстройств периода менопаузы, – это триптофан [52, 53]. Частые расстройства эмоциональной сферы: лабильность настроения, эмоциональное недержание, плаксивость, астенодисфорические оттенки настроения и ряд других нарушений в психоэмоциональной сфере нередки в период менопаузы [6, 8, 14]. Обеспечить профилактику вышеуказанных расстройств и не допустить дисфункцию структур головного мозга, связанных с выработкой серотонина, возможно назначением препаратов, содержащих аминокислоту 5-гидрокситриптофан – буферное звено синтеза серотонина [52].

R.R. Freedman в своей статье [53] характеризует 5-гидрокситриптофановую аминокислоту как слабый антидепрессант и активатор синтеза эндорфинов. Ее регулярный прием дает женщине стрессоустойчивость, повышает общее настроение, и окружающая действительность воспринимается с положительными эмоциями. Триптофан (5-гидрокситриптофановая аминокислота) в комбинации с фитоэстрогенами и витаминами облегчает всю совокупность вазомоторных симптомов: уменьшается частота и длительность приливов жара, улучшается сон, повышаются когнитивные функции, уходят тревога и депрессия [54].

P. Jangid et al. [55] исследовали эффективность L-5-гидрокситриптофана и флуоксетина у пациентов с первичным эпизодом депрессии. Рандомизированное двойное слепое исследование включало 70 пациентов с первым эпизодом депрессии, получавших L-5-гидрокситриптофан и флуоксетин в течение 8 нед. По результатам исследования были сделаны выводы, что L-5-гидрокситриптофан определенно обладает антидепрессивным действием у пациентов с депрессией. Антидепрессивный эффект проявлялся в течение 2 нед. после начала лечения и был очевиден при всех степенях депрессии. Терапевтическая эффективность L-5-гидрокситриптофана была сопоставима по эффективности с флуоксетином.

Из курса нормальной физиологии известно, что для правильного функционирования центральной нервной системы необходимы витамины группы В [56]. Физиологические механизмы действия 5-гидрокситриптофана на совокупность нервных структур разного уровня центральной нервной системы требуют участия витаминов этой группы, которые вносят свой вклад как агенты в работе нейронных процессов и реакций, а также нормального течения метаболизма [57]. Витамины группы В (В₂, В₆, В₁₂) в комплексе с фолиевой кислотой важны в работе нервной системы. Недостаток фолатов и витаминов группы В обуславливают накопление гомоцистеина с развитием гомоцистеинемии, а это прямая корреляция повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний и катастроф в период менопаузы, особенно при наличии ряда мутаций генов гемостаза [58].

J.R. Araújo из Института Пастера, Франция, с коллегами из других европейских стран проводили исследование [59] по влиянию фолатного статуса на риск развития нервно-психических расстройств у пожилых людей. Было выявлено, что распространенность дефицита фолатов высока среди людей в возрасте 65 лет и старше главным образом из-за снижения их потребления с пищей и кишечной мальабсорбции. Популяционные исследования показали, что низкий фолатный статус связан с легкими когнитивными нарушениями, деменцией (особенно болезнью Альцгеймера) и депрессией у здоровых и страдающих психоневрологическими заболеваниями пожилых людей. Предполагаемые механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, включают гипергомоцистеинемии, снижение реакций метилирования и уровня тетрагидробиоптерина, а также чрезмерное неправильное встраивание урацила в ДНК. Исследователи установили, что дефицит фолатов вносит важный вклад в возникновение и прогрессирование нервно-психических заболеваний, особенно в период менопаузы и в гериатрической популяции.

Группа исследователей из Оксфордского университета, Великобритания, и Университета фундаментальных медицинских наук, Осло, изучали эффекты гомоцистеина в плазме крови как предиктора сосудистой деменции и болезни Альцгеймера [60]. Повышенный уровень гомоцистеина связан со снижением когнитивных

способностей, повреждением белого вещества, атрофией мозга, нейрофибрилярными клубками и деменцией. Несомненно, данные органические нарушения будут потенцировать всю совокупность психоэмоциональных нарушений у женщин в менопаузе. Исследования по терапии гипергомоцистеинемии с помощью фолатов и витаминов В₆ и (или) В₁₂, которые рассматривались как факторы защиты от снижения когнитивных функций, показали замедление снижения когнитивных способностей и атрофии в критических областях мозга. Такие патологии, бесспорно, важно выявлять и профилактировать в период перименопаузального перехода, учитывая, что с прогрессированием гипергомоцистеинемии и недостаточности витаминов группы В психосоматические нарушения в климактерическом периоде будут только усугубляться [61].

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ПЕРИОД ПЕРИМENOПАЗУАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

Принимая во внимание все вышесказанное, несомненно, что менопаузальная гормональная терапия будет оптимальной к назначению только у тщательно обследованной группы женщин, не имеющих рисков гемостазиологических нарушений и ряда других патологических состояний, при которых возможна реализация побочных эффектов гормональной терапии, что обычно напрягает врача и пугает пациенток, поэтому приходится искать альтернативные методы лечения климактерического синдрома и его психоэмоциональной составляющей, когда психосоциальные факторы старения женщины только усугубляют ситуацию. Такой альтернативой является негормональный комплексный препарат Менсе® (АО «Аквион», Россия), который содержит β-аланин, фитоэстрогены (изофлавоны сои), 5-гидрокситриптофан, витамины группы В и фолиевую кислоту. Оптимальный состав препарата обладает широким диапазоном протективных эффектов в пери- и постменопаузальном периоде. Его можно рекомендовать к использованию у пациенток с клиническими проявлениями климактерического синдрома, в особенности при наличии психоэмоционального напряжения, а также если пациентка обратилась на прием с типичными жалобами на приливы, нарушения сна, появление тревожности, депрессии и снижения работоспособности, в том случае, когда врач сразу не может назначить менопаузальную гормональную терапию, а пациентке необходимо немедленное назначение лечения, или в тех случаях, когда существуют высокие риски в назначении гормональной терапии и есть ряд противопоказаний к ней. Эффективный комплексный препарат Менсе® принимается по схеме 1–2 раза в сутки курсом в течение 3 мес.¹ с коррекцией по дальнейшему приему и увеличением продолжительности терапии по назначению врача. Назначение Менсе® в гинекологической практике будет весьма эффективно при климактерических расстройствах

с психосоматическими нарушениями. Яркие психоэмоциональные проявления климактерического синдрома заставляют страдать женщину и ее окружение. Она теряет себя и выпадает из жизни семьи и общества, что, несомненно, является актуальной проблемой в современной гинекологии.

Исследования, проведенные Е.В. Ших и др. [62] по клинической эффективности Менсе® у пациенток с климактерическим синдромом, показали, что при его приеме нормализуется психоэмоциональное состояние и снижается уровень тревожности у женщин по данным нейропсихологических тестов. Ученые оценивали динамику изменения степени тяжести течения климактерического синдрома на фоне применения Менсе® и получили, что трехмесячный курс терапии снижал степень тяжести течения клинических проявлений гипоестрогении: у 80% пациенток наблюдали легкое течение климактерического синдрома после терапии в сравнении со средней тяжестью течения до начала приема, которая была отмечена у 60% женщин.

Другая группа исследователей под руководством А.Л. Тихомирова [63] дает положительную оценку возможности применения биологически активных добавок к пище в лечении менопаузальных нарушений как альтернативы менопаузальной гормональной терапии. Комплексные препараты фитоэстрогенов, витаминов и аминокислот обладают широким протективным диапазоном в пери- и постменопаузальном периоде и обладают минимальными побочными эффектами.

И.В. Кузнецова и др. [57] проводили систематический анализ литературных данных по применению фитоэстрогенов для улучшения качества жизни и сохранению здоровья женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузы. Авторы приводят данные об эффективности фитоэстрогенов в облегчении симптомов климактерического синдрома. Анализ результатов клинических исследований показал, что фитоэстрогены с высокой эффективностью могут быть применены в терапии менопаузальных психоэмоциональных расстройств и облегчении других симптомов климактерического синдрома.

В целом широкий диапазон нутрицевтических препаратов негормональной терапии дает большие возможности для врача-клинициста в его рутинной клинической практике. При назначении Менсе® в качестве монотерапии все компоненты препарата будут стимулировать скрытые и нереализованные резервы организма женщины и поддерживать необходимый гормональный баланс, корректируя гипоестрогению, приводя к нормализации менопаузальных расстройств и психоэмоциональных нарушений, возникающих на неблагоприятном гормональном фоне, что клинически будет проявляться в исчезновении симптомов климактерического синдрома, и пациентка почувствует торможение репродуктивного старения и улучшение качества жизни, а ее семья и общество вновь обретут здоровую женщину, готовую жить полной, активной, счастливой жизнью и приносить им пользу.

¹ Менсе – инструкция по применению. Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/mense_3135/.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, как для пациентки, так и для врача всегда есть выход: персонифицированный подход к назначению терапии климактерического синдрома в менопаузе дает возможность рекомендовать негормональную терапию с фитоэстрогенами, при которой врачу не нужно делать остановку для обследования женщины и назначения ей следующего этапа терапии. Обзор литературных данных показал, что обоснованное применение

комплексного препарата Менсе® для коррекции вазомоторных симптомов и психосоматических нарушений будет оптимальным. «Жизнь без паузы – полноценная жизнь для каждой женщины» – такова цель каждого практикующего гинеколога и смежных специалистов, занимающихся данной возрастной категорией женщин с клиникой психоэмоциональных состояний на фоне гипозестрогении.



Поступила / Received 13.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 06.03.2023

Принята в печать / Accepted 06.03.2023

Список литературы / References

1. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159–1168. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362>.
2. Балан В.Е., Елисеева Н.А. Эпидемиология климактерического синдрома. *Акушерство и гинекология.* 1995;71(3):5. Balan V.E., Eliseeva N.A. Epidemiology of the climacteric syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 1995;71(3):5. (In Russ.)
3. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. Постменопауза. Физиология и патология. *Вестник Российской ассоциации акушерства и гинекологии.* 1998;(2):45–49. Savelyeva G.M., Breusenko V.G., Kappusheva L.M. Postmenopause. Physiology and pathology. *Vestnik Rossiyskoy Assotsiatsii Akusherstva i Ginekologii.* 1998;(2):45–49. (In Russ.)
4. Антонова А.А., Бачило Е.В., Барыльник Ю.Б. Современный взгляд на проблему развития психических расстройств у женщин в перименопаузе (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2012;8(2):379–383. Режим доступа: <https://ssmj.ru/system/files/archive/ssmj-2012-2-suppl1-full.pdf>. Antonova A.A., Vachilo E.V., Baryl'nik J.B. Modern approach to the problem of mental disorders in perimenopausal females (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2012;8(2):379–383. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/system/files/archive/ssmj-2012-2-suppl1-full.pdf>.
5. Барбараш Н.А., Чичиленко М.В., Тарасенко Н.П., Барбараш Л.С. Экстрагенитальные особенности биологии и физиологии женского организма (обзор). *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2003;23(3):53–58. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9126361>. Barbarash N.A., Chichilenko M.V., Tarasenko N.P., Barbarash L.S. Extragenital features of the biology and physiology of the female body (review). *Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2003;23(3):53–58. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9126361>.
6. Хашукоева А.З., Дмитрашко Т.Е., Носова Л.А., Маркова Э.А., Оверко А.В. Современная терапия вазомоторных симптомов климактерического синдрома. *Медицинский совет.* 2022;(16):116–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-116-122>. Khashukoeva A.Z., Dmitrashko T.E., Nosova L.A., Markova E.A., Overko A.V. Modern therapy for vasomotor symptoms of climacteric syndrome. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(16):116–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-116-122>.
7. Ramezani Tehrani F., Amiri M. The association between chronic diseases and the age at natural menopause: a systematic review. *Women Health.* 2021;61(10):917–936. <https://doi.org/10.1080/03630242.2021.1992067>.
8. Hall J.E. Endocrinology of the Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):485–496. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.010>.
9. Santoro N., Roeca C., Peters B.A., Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):1–15. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764>.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Никонов А.А. Патфизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия β-аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция. *Гинекология.* 2010;12(2):29–36. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28093>. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Nikonov A.A. Pathophysiology of vegetative-vascular paroxysms (hot flashes) in women during menopause and the mechanism of action of β-alanine. New clinical and pharmacological concept. *Gynecology.* 2010;12(2):29–36. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28093>.
11. El Hajj A., Wardy N., Haidar S., Bourgi D., Haddad M.E., Chammas D.E. et al. Menopausal symptoms, physical activity level and quality of life of women living in the Mediterranean region. *PLoS ONE.* 2020;15(3):e0230515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230515>.
12. Gracia C.R., Freeman E.W. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):585–597. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.002>.
13. Zhang L., Ruan X., Cui Y., Gu M., Mueck A.O. Menopausal Symptoms and Associated Social and Environmental Factors in Midlife Chinese Women. *Clin Interv Aging.* 2020;15:2195–2208. <https://doi.org/10.2147/CIA.S278976>.
14. Сметник В.П., Сухих Г.Т., Андреева Е.Н., Балан В.Е., Гависова А.А., Григорян О.Р. и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте: клинические рекомендации (протоколы): проект. М.; 2014. 57 с. Режим доступа: <https://minzdrav.gov-murman.ru/activities/akusherstvo/poryadki/menopauza.pdf>. Smetnik V.P., Sukhikh G.T., Andreeva E.N., Balan V.E., Gavisova A.A., Grigoryan O.R. et al. *Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women in adulthood: clinical guidelines (protocols): draft.* Moscow; 2014. 57 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.gov-murman.ru/activities/akusherstvo/poryadki/menopauza.pdf>.
15. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н., Балан В.Е., Гависова А.А., Григорян О.Р. и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте: клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. 54 с. Режим доступа: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/01/menopauzalnaya-gormonoterapiya.pdf>. Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Andreeva E.N., Balan V.E., Gavisova A.A., Grigoryan O.R. et al. *Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women in adulthood: clinical guidelines (treatment protocol).* Moscow; 2015. 54 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/01/menopauzalnaya-gormonoterapiya.pdf>.
16. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Артымух Н.В., Ашрафян Л.А., Балан В.Е. и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. М.; 2021. 80 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/117_2. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A., Artyumuk N.V., Ashrafyan L.A., Balan V.E. et al. *Menopause and climacteric state in a woman: clinical guidelines.* Moscow; 2021. 80 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/117_2.
17. Deli T., Orosz M., Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(1):63–78. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-00569-x>.
18. Rozenberg S., Di Pietrantonio V., Vandromme J., Gilles C. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(6):101577. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101577>.
19. Maas A.H.E.M. Hormone therapy and cardiovascular disease: Benefits and harms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(6):101576. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101576>.
20. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Куликов И.А. Клиническая эффективность негормональных методов терапии у женщин в перименопаузе. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2013;7(3):26–29. Режим доступа: <https://www.gynecology.su/jour/article/view/22>. Ovsyannikova T.V., Makarov I.O., Kulikov I.A. Clinical efficacy of non-hormonal methods of therapy in perimenopausal women. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2013;7(3):26–29. (In Russ.) Available at: <https://www.gynecology.su/jour/article/view/22>.
21. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Тофизопам: возможность негормональной терапии нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме. *Медицинский совет.* 2017;(2):88–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-88-91>.

- Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V. Tofisopam: prospects for non-hormonal therapy of neuro-vegetative and psycho-emotional disorders associated with menopausal syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(2):88–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-88-91>.
22. Thomas A.J., Ismail R., Taylor-Swanson L., Cray L., Schnall J.G., Mitchell E.S., Woods N.F. Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: a systematic review. *Maturitas*. 2014;78(4):263–276. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.05.007>.
 23. Roberts H., Lethaby A. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms: a Cochrane review summary. *Maturitas*. 2014;78(2):79–81. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.004>.
 24. Gencler V.B., Benjamin M.M., Bahou S.N., Khalil R.A. Vascular effects of phytoestrogens and alternative menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Mini Rev Med Chem*. 2012;12(2):149–174. <https://doi.org/10.2174/138955712798995020>.
 25. Johnson A., Roberts L., Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J Evid Based Integr Med*. 2019;24:1–14. <https://doi.org/10.1177/2515690X19829380>.
 26. Sirotkin A.V., Harrath A.H. Phytoestrogens and their effects. *Eur J Pharmacol*. 2014;741:230–236. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.057>.
 27. Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules*. 2019;24(6):1076. <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>.
 28. Rietjens I.M.C.M., Louise J., Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1263–1280. <https://doi.org/10.1111/bph.13622>.
 29. Bellinger P.M. β -Alanine supplementation for athletic performance: an update. *J Strength Cond Res*. 2014;28(6):1751–1770. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000000327>.
 30. Hairi H.A., Shuid A.N., Ibrahim N.I., Jamal J.A., Mohamed N., Mohamed I.N. The Effects and Action Mechanisms of Phytoestrogens on Vasomotor Symptoms During Menopausal Transition: Thermoregulatory Mechanism. *Curr Drug Targets*. 2019;20(2):192–200. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170816123740>.
 31. Rowe J.J., Baber R.J. The effects of phytoestrogens on postmenopausal health. *Climacteric*. 2021;24(1):57–63. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1863356>.
 32. Li H., Jia E., Jiao J. Phytoestrogens in NAFLD: Potential Mechanisms of Action. *Horm Metab Res*. 2020;52(2):77–84. <https://doi.org/10.1055/a-1089-7710>.
 33. Krishnan V., Heath H., Bryant H.U. Mechanism of action of estrogens and selective estrogen receptor modulators. *Vitam Horm*. 2000;60:123–147. [https://doi.org/10.1016/s0083-6729\(00\)60018-3](https://doi.org/10.1016/s0083-6729(00)60018-3).
 34. Kuiper G.G., Lemmen J.G., Carlsson B., Corton J.C., Safe S.H., van der Saag P.T. et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*. 1998;139(10):4252–4263. <https://doi.org/10.1210/endo.139.10.6216>.
 35. Chen L.R., Chen K.H. Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3212. <https://doi.org/10.3390/ijms22063212>.
 36. Okekunte A.P., Gao J., Wu X., Feng R., Sun C. Higher dietary soy intake appears inversely related to breast cancer risk independent of estrogen receptor breast cancer phenotypes. *Heliyon*. 2020;6(7):e04228. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04228>.
 37. Rodríguez-Landa J.F., Cueto-Escobedo J., Puga-Olguín A., Rivadeneyra-Domínguez E., Bernal-Morales B., Herrera-Huerta E.V., Santos-Torres A. The Phytoestrogen Genistein Produces Similar Effects as 17 β -Estradiol on Anxiety-Like Behavior in Rats at 12 Weeks after Ovariectomy. *Biomed Res Int*. 2017;9073816. <https://doi.org/10.1155/2017/9073816>.
 38. Li J., Li H., Yan P., Guo L., Li J., Han J. et al. Efficacy and safety of phytoestrogens in the treatment of perimenopausal and postmenopausal depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14360. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14360>.
 39. Andreeva E., Tkeshelashvili B. Women dealing with hot flushes: the role of β -alanine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(9):5148–5154. https://doi.org/10.26355/eurrev_202005_21209.
 40. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. «Быстрый эффект» β -аланина при приливах: сравнительное исследование взаимодействий β -аланина, таурина и глицина с глициновыми рецепторами. *Гинекология*. 2012;14(2):65–69. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/33323>.
Torshin I.Yu., Gromova O.A., Limanova O.A. "Rapid effect" of β -alanine on hot flashes: a comparative study of the interactions of β -alanine, taurine and glycine with glycine receptors. *Gynecology*. 2012;14(2):65–69. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/33323>.
 41. Li R.X., Ma M., Xiao X.R., Xu Y., Chen X.Y., Li B. Perimenopausal syndrome and mood disorders in perimenopause: prevalence, severity, relationships, and risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4466. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004466>.
 42. Maki P.M., Kornstein S.G., Joffe H., Bromberger J.T., Freeman E.W., Athappilly G. et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause*. 2018;25(10):1069–1085. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001174>.
 43. Suav G.M., Normandia R., Rodriguez R., Romaguera J., Segarra L. Depressive symptoms and risk factors among perimenopausal women. *P R Health Sci J*. 2005;24(3):207–210. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16329684>.
 44. Gallicchio L., Miller S.R., Kiefer J., Greene T., Zacur H.A., Flaws J.A. Risk factors for hot flashes among women undergoing the menopausal transition: baseline results from the Midlife Women's Health Study. *Menopause*. 2015;22(10):1098–1107. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000434>.
 45. Gava G., Orsili I., Alvisi S., Mancini I., Seracchioli R., Meriggiola M.C. Cognition, Mood and Sleep in Menopausal Transition: The Role of Menopause Hormone Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):668. <https://doi.org/10.3390/medicina55100668>.
 46. Bonanni E., Schirru A., Di Perri M.C., Bonuccelli U., Maestri M. Insomnia and hot flashes. *Maturitas*. 2019;126:51–54. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.05.001>.
 47. Sjögren L.L., Mørch L.S., Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas*. 2016;91:25–35. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.013>.
 48. Derave W., Everaert I., Beeckman S., Baguet A. Muscle carnitine metabolism and beta-alanine supplementation in relation to exercise and training. *Sports Med*. 2010;40(3):247–263. <https://doi.org/10.2165/11530310-000000000-00000>.
 49. Blancquaert L., Everaert I., Derave W. Beta-alanine supplementation, muscle carnitine and exercise performance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(1):63–70. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000127>.
 50. Seino Y., Ohashi N., Kohno T. The endogenous agonist, β -alanine, activates glycine receptors in rat spinal dorsal neurons. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;500(4):897–901. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.183>.
 51. Зароченцева Н.В., Дзиджихия Л.К. Возможности применения клималина при вазомоторных пароксизмах у женщин в климактерическом периоде. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(3):92–97. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2012/3/031726-61222012320>.
Zarochentseva N.V., Dzidzhikhiya L.K. Possibilities of using klimalanin in obstetrician women with vasomotor paroxysms. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012;12(3):92–97. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2012/3/031726-61222012320>.
 52. Jacobsen J.P.R., Oh A., Bangle R., Roberts W.L., Royer E.L., Modesto N. et al. Slow-release delivery enhances the pharmacological properties of oral 5-hydroxytryptophan: mouse proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(12):2082–2090. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0400-1>.
 53. Freedman R.R. Treatment of menopausal hot flashes with 5-hydroxytryptophan. *Maturitas*. 2010;65(4):383–385. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.11.025>.
 54. Milart P., Woźniakowska E., Wrona W. Selected vitamins and quality of life in menopausal women. *Prz Menopausalny*. 2018;17(4):175–179. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.81742>.
 55. Jangid P., Malik P., Singh P., Sharma M., Gulia A.K. Comparative study of efficacy of l-5-hydroxytryptophan and fluoxetine in patients presenting with first depressive episode. *Asian J Psychiatr*. 2013;6(1):29–34. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2012.05.011>.
 56. Агаджанян Н.А., Смирнов В.М. *Нормальная физиология*. 3-е изд. М.: МИА; 2009. 520 с. Режим доступа: https://ysmubooks.am/uploads/Нормальная_физиология.pdf.
Agadzhanyan N.A., Smirnov V.M. *Normal physiology*. 3rd ed. Moscow: MIA; 2009. 520 p. (In Russ.) Available at: https://ysmubooks.am/uploads/Нормальная_физиология.pdf.
 57. Кузнецова И.В. Применение фитоэстрогенов для улучшения качества жизни и сохранения здоровья женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы. *Акушерство и гинекология*. 2020;(10):182–188. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.10.182-188>.
Kuznetsova I.V. The use of phytoestrogens to improve the quality of life and maintain the health of women during the menopausal transition and postmenopause. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(10):182–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.10.182-188>.
 58. Yang J., Hu X., Zhang Q., Cao H., Wang J., Liu B. Homocysteine level and risk of fracture: A meta-analysis and systematic review. *Bone*. 2012;51(3):376–382. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.05.024>.

59. Araújo J.R., Martel F., Borges N., Araújo J.M., Keating E. Foliates and aging: Role in mild cognitive impairment, dementia and depression. *Ageing Res Rev.* 2015;22:9–19. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.04.005>.
60. Smith A.D., Refsum H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annu Rev Nutr.* 2016;36:211–239. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050947>.
61. Cheng D., Kong H., Pang W., Yang H., Lu H., Huang C., Jiang Y. B vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia. *Nutr Neurosci.* 2016;19(10):461–466. <https://doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000136>.
62. Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю. Рациональная дотация микронутриентов как способ повышения качества жизни у пациенток с климактерическим синдромом. *Медицинский совет.* 2017;(13):166–171. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-166-171>.
- Shikh E.V., Grebenshnikova L.Yu. A rational grant of micronutrients as a way to improve quality of life of climacteric syndrome patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(13):166–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-166-171>.
63. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В., Юдина Т.А. Современная негормональная коррекция менопаузальных нарушений. *Медицинский совет.* 2016;(12):102–105. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-102-105>.
- Tikhomirov A.L., Kazenashev V.V., Yudina T.A. Contemporary nonhormonal correction of the menopausal disturbances. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(12):102–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-102-105>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Маркова Элеонора Александровна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; markova.eleonora@mail.ru

Хашукоева Асият Зулчифовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; azk05@mail.ru

Information about the authors:

Eleonora A. Markova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of Department of Obstetrics and Gynaecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; markova.eleonora@mail.ru

Asiyat Z. Khashukoeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Obstetrics and Gynaecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; azk05@mail.ru