

ISSN: 2713-2552 (Print)
ISSN: 2782-5671 (Online)



ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

ТЕМА НОМЕРА: АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ И РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

Хронический эндометрит
на современном этапе

Комбинированное лечение различных
форм эндометриоза

Рецидивирующий пролапс органов
малого таза: возможности
верификации

Регенеративная медицина и женское
здоровье

Сохранение фертильности
при опухолях яичников

Электромагнитное излучение WI-FI
и мужская фертильность

№3

ТОМ 5
2024



портал
CON-MED.RU





XXV ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

1–3 октября 2024 года

Технопарк Сколково

г. Москва, территория
инновационного центра Сколково,
Большой бульвар, д. 42, стр. 1

В РАМКАХ ФОРУМА

- Национальный научно-образовательный эхографический конгресс «Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии – сложные вопросы и пути их решения»
- XVI Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»
- Конференция «Междисциплинарные аспекты женского и детского здоровья»
- V Юбилейный национальный конгресс с международным участием «ЛАБРИН'24»
- Конференция «Лига акушерок России»



XXVI Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии
Охрана здоровья матери и ребенка – 2024

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушерок России



Подробнее на сайте
mother-child.ru
и mediexpo.ru

 МЕДИ Экспо



Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ, Ядро РИНЦ, Scopus, CrossRef, DOAJ.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2024 / Том 5 / №3

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Александр Игоревич Синопальников, д-р мед. наук, проф.,
ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical
Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ
И РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА
Мекан Рахимбердыевич Оразов,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE
Mekan R. Orazov,
D. Sci. (Med.), professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of
Russia (Moscow, Russia)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»

127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая
может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции. Научное производственно-практическое
издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-практического
издания допускаются без размещения знака информационной
продукции. Все права защищены. 2024 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода: 17.06.2024

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГИНЕКОЛОГИЯ Практический опыт Нарушения менструального цикла. От правильного диагноза к грамотному лечению	6	GYNECOLOGY Best practice Menstrual disorders. From correct diagnosis to competent treatment	6
Обзор Хронический эндометрит на современном этапе: в фокусе внимания преодоление неудач имплантации М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов	18	Review Chronic endometritis at present: focus on overcoming implantation failures M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, E.D. Dolgov	18
Обзор Хронический эндометрит в развитии аномальных маточных кровотечений, эндометриальной дисфункции и других нарушений репродукции (обзор литературы) Р.Ю. Митрелис, Л.М. Михалева, М.Р. Оразов, С.А. Михалев, Т.Ю. Кобызева	27	Review Chronic endometritis in the development of abnormal uterine bleeding, endometrial dysfunction and other reproductive disorders (literature review) R.Yu. Mitrelis, L.M. Mikhaleva, M.R. Orazov, S.A. Mikhalev, T.Yu. Kobyzeva	27
Обзор Комбинированное лечение (хирургия + гормонотерапия) пациенток с различными формами эндометриоза М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов	39	Review Combined treatment (surgery + hormone therapy) of patients with various forms of endometriosis M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, E.D. Dolgov	39
Оригинальная статья Роль ангиогенного фактора в развитии эндометриальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями и ожирением М.Б. Хамошина, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, Ю.С. Артеменко	47	Original article The role of angiogenic factor in the development of endothelial dysfunction in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding and obesity M.B. Khamoshina, G.Kh. Tolibova, T.G. Tral, Yu.S. Artemenko	47
Обзор «Закольцованы судьбой». Канцерогенные риски у пациенток на фоне синдрома поликистозных яичников М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов	54	Review "Ringed by fate". Carcinogenic risks in patients with polycystic ovary syndrome M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, E.D. Dolgov	54
Обзор Рецидивирующий пролапс органов малого таза: от эпидемиологии и факторов риска до современных возможностей ранней верификации В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Ф.Ф. Миннуллина, Е.Д. Долгов	63	Review Recurrent pelvic organ prolapse: from epidemiology and risk factors to modern options for early verification V.E. Radzinsky, M.R. Orazov, F.F. Minnullina, E.D. Dolgov	63
Обзор Регенеративная медицина на экваторе женского здоровья и качества жизни: роль микрофрагментированной стромально-васкулярной фракции адипозной ткани в современной регенеративной медицине М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.В. Киселева, Е.Д. Долгов	68	Review Regenerative medicine at the equator of women's health and quality of life: the role of microfragmented stromal-vascular fraction of adipose tissue in modern regenerative medicine M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, M.V. Kiseleva, E.D. Dolgov	68
РЕПРОДУКТОЛОГИЯ Обзор Влияние электромагнитного излучения Wi-Fi (2,45 ГГц) на сперматогенез и мужскую фертильность Л.Е. Белый	74	REPRODUCTION Review The effects of Wi-Fi radiation (2.45 ghz) on spermatogenesis and male reproductive system Lev E. Belyi	74
Обзор Методы сохранения фертильности у больных с серозными пограничными опухолями яичников М.В. Киселева, М.Р. Оразов, В.М. Пернай	82	Review Methods to preserve fertility in patients with serous borderline ovarian tumors M.V. Kiseleva, M.R. Orazov, V.M. Pernay	82
АКУШЕРСТВО Оригинальная статья К вопросу о тиреоидной функции щитовидной железы беременных, проживающих в йододефицитном районе (Республика Дагестан, Ахтынский район, 1675 м над уровнем моря) Ш.Ш. Раджабова, Т.В. Царуева, А.Н. Джалилова, Д.Н. Джалилова	88	OBSTETRICS Original article To the question of the thyroid function of the thyroid gland of pregnant women living in iodine-deficiency region (Republic of Dagestan, Akhtyn District, 1675 meters above sea level) Sh.Sh. Rajabova, T.V. Tsarueva, A.N. Jalilova, D.N. Jalilova	88
Обзор Роль нутритивной поддержки при планировании беременности М.Л. Леффад, Н.М. Старцева, С.М. Семятов	93	Review Maternal and perinatal complications in gestational diabetes mellitus associated with hypothyroidism M.L. Leffad, N.M. Startseva, S.M. Semiatov	93
ПЕДИАТРИЯ Оригинальная статья Троspium хлорид у детей: динамика симптома остаточной мочи при коррекции расстройств мочеиспускания В.В. Данилов, О.Б. Головина, В.В. Данилов	99	PEDIATRICS Original article Trospium chloride in children: dynamic changes of the residual urine symptom during treatment of urination disorders V.V. Danilov, O.B. Golovina, V.V. Danilov	99
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ Обзор Роль самоконтроля гликемии в управлении гестационным сахарным диабетом Г.А. Батрак, Н.В. Батрак	105	ENDOCRINOLOGY Review Role of blood glucose self-monitoring in management of gestational diabetes mellitus G.A. Batrak, N.V. Batrak	105
ЛЕКАРСТВЕННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ Обзор Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Возможный сердечно-сосудистый риск и редкие побочные эффекты Д.И. Трухан	111	DRUG SAFETY Review Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Possible cardiovascular risk and rare side effects D.I. Trukhan	111
МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ Пресс-релиз Первый Сеченовский международный форум материнства и детства: достижения, проблемы, перспективы	119	CONFERENCE PROCEEDINGS Press release First Sechenov International Motherhood and Childhood Forum: achievements, challenges, prospects	119

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Александр Игоревич Синопальников,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КеМГМУ (Кемерово, Россия)

Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Оразов Мекан Рахимбердыевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии»
РАН (Москва, Россия)

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Астана, Казахстан)

Сивокосов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсаринович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Федорова Наталья Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Шавловская Ольга Александровна
д-р мед. наук, проф., АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины»
(Москва, Россия)

ОНКОЛОГИЯ

Иванов Сергей Анатольевич,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» (Обнинск, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)

Свиштушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПЕДИАТРИЯ

Бакрадзе Майя Джемаловна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Москва, Россия)

Зайцева Ольга Витальевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Захарова Ирина Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сахарова Елена Станиславовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Эрдес Светлана Ильинична,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Белоцерковская Юлия Геннадьевна,
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВК им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Романовских Анна Геннадьевна,
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Аделя Сальманович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)

Белый Лев Евгеньевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)

Борисов Владимир Викторович,
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Батрак Галина Алексеевна,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ» (Иваново, Россия)

Бирюкова Елена Валерьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Галстян Гагик Радикович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)

Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Dmitry I. Trukhan,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitriy S. Bordin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Natalia B. Gubergrits,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

Sergei I. Pimanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Ekaterina Yu. Plotnikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

Venera S. Rakhmetova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samsonov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Svetlana O. Dubrovina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Mekan R. Orazov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Tatyana Yu. Pestrikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

Tatiana P. Zefirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

Irina M. Korsunskaya,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat U. Batyrbekov,

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Yurii A. Karpov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhinin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid B. Likhтерman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga A. Shavlovskaya

Dr. Sci. (Med.), Prof., International University of Restorative Medicine (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Sergei A. Ivanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre (Obninsk, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Maiya D. Bakradze,

Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Svetlana I. Erdes,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov first Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Elena S. Saharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga V. Zayceva,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Irina N. Zaharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,

Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Yulia G. Belotserkovskaya,

Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Elena N. Popova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Anna G. Romanovskikh,

Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Aleksandr I. Sinopal'nikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Vladimir V. Borisov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical University (Ivanovo, Russia)

Elena V. Biryukova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)



Практический опыт

Нарушения менструального цикла. От правильного диагноза к грамотному лечению

Аннотация

Весной 2024 г. состоялось заседание экспертного клуба «Нарушения менструального цикла. От правильного диагноза к грамотному лечению». Ведущие специалисты в области акушерства и гинекологии обсудили действующие рекомендации FIGO в отношении классификации нарушений менструального цикла (НМЦ), роль метаболитов прогестерона в нейрофизиологической регуляции цикла, алгоритмы диагностики и эндокринные причины НМЦ. Были подробно освещены такие проблемы, как синдром поликистозных яичников, функциональная гипоталамическая аменорея, преждевременная недостаточность яичников, гиперпластические процессы эндометрия. На последних был сделан особый акцент: эксперты осветили принципы дифференциальной диагностики и роль микронизированного прогестерона в профилактике и терапии заболеваний.

Ключевые слова: нарушение менструального цикла, прогестерон, трансдермальные формы, эстроген.

Для цитирования: Нарушения менструального цикла. От правильного диагноза к грамотному лечению. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (3): 6–17. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00369

Best practice

Menstrual disorders. From correct diagnosis to competent treatment

Abstract

In spring 2024, the meeting of the expert club “Menstrual Disorders. From Correct Diagnosis to Competent Treatment” took place. The leading experts in obstetrics and gynecology discussed the current FIGO guidelines on classification of menstrual disorders (MDs), the role of progesterone metabolites in neurophysiological regulation of menstrual cycle, diagnostic algorithms and endocrine causes of MDs. Such issues, as polycystic ovary syndrome, functional hypothalamic amenorrhea, primary ovarian insufficiency, endometrial hyperplasia, were thoroughly discussed. Special emphasis was placed on the latter: the experts outlined the principles of differential diagnosis and the role of micronized progesterone in prevention and treatment of disorders.

Keywords: menstrual disorder, progesterone, transdermal forms, estrogen.

For citation: Menstrual disorders. From correct diagnosis to competent treatment. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (3): 6–17. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00369

Заседание открыла доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАНПО **Наталья Михайловна Подзолкова** – она осветила основные изменения в терминологии и классификации аномальных маточных кровотечений (АМК), предложенных Международной федерацией акушерства и гинекологии (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO). Так, перемены коснулись терминологии нормального и аномального кровотечения: в новой редакции (2018 г.) аменорея входит в категорию «частота» (ранее в категорию «регулярность»), а также предложены улучшенные критерии регулярности (нормальные колебания от самого короткого до самого длинного цикла составляют 8 дней с незначительной разницей в зависимости от возраста (18–25 лет – ≤ 9 дней; 26–41 год – ≤ 7 дней, 42–45 лет – ≤ 9 дней). Категории длительности менструации также пересмотрены: теперь существует нормальная (≤ 8 дней) и длительная (> 8 дней).

Попытка структурировать имеющиеся знания в 2022 г. привела к выделению трех типов нарушения овуляции, наиболее распространенной причины аменореи, АМК и бесплодия, а также частого проявления синдрома поликистозных яичников (СПКЯ); табл. 1. Это дает возможность клиницисту определить, на каком уровне «произошла поломка» и с чем она связана.

Алгоритмы диагностики нарушений менструального цикла представила **Ирина Всеволодовна Кузне-**

Таблица 1. FIGO-2022: новая классификация нарушений овуляции

Table 1. FIGO-2022: new classification of ovulation disorders

Тип I. Гипоталамические	Genetic (генетическое)
	Autoimmune (аутоиммунное)
	Iatrogenic (ятрогенное)
	Neoplasm (новообразование)
Тип II. Гипофизарные	Functional (функциональное)
	Infectious (инфекционное) и Inflammatory (воспалительное)
	Trauma (травма)
Тип III. Овариальные	Physiological (физиологическое)
	Idiopathic (идиопатическое)
	Endocrine (эндокринное)
Тип IV	Диагностика и категоризация в соответствии с рекомендациями Международной сети по вопросам СПКЯ

цова, доктор медицинских наук, профессор, президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов и терапевтов (МАГЭТ), заместитель генерального директора по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+». Важным аспектом диагностики нарушений менструального цикла становится верное использование терминологии в клинической практике. Так, под первичной аменореей сегодня понимают отсутствие спонтанных менструаций в возрасте старше 16 лет. У девушек с развитием вторичных половых

Рис. 1. Обследование при первичной изолированной аменорее у девушек 15–15,5 года и/или старше.
 Fig. 1. Examination of the girls aged 15–15.5 years and/or older with primary isolated amenorrhea.

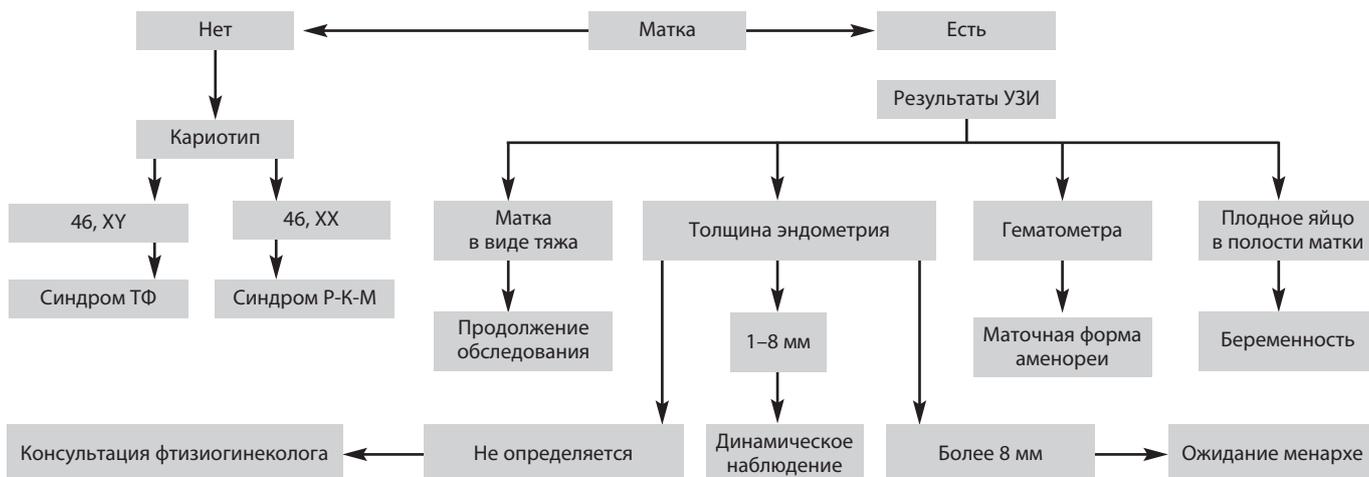


Рис. 2. Обследование при отсутствии вторичных половых признаков или резком недоразвитии матки у пациенток 13–14 лет и старше.
 Fig. 2. Examination of the patients aged 13–14 years or older with the lack of secondary sexual development or severe uterine hypoplasia.

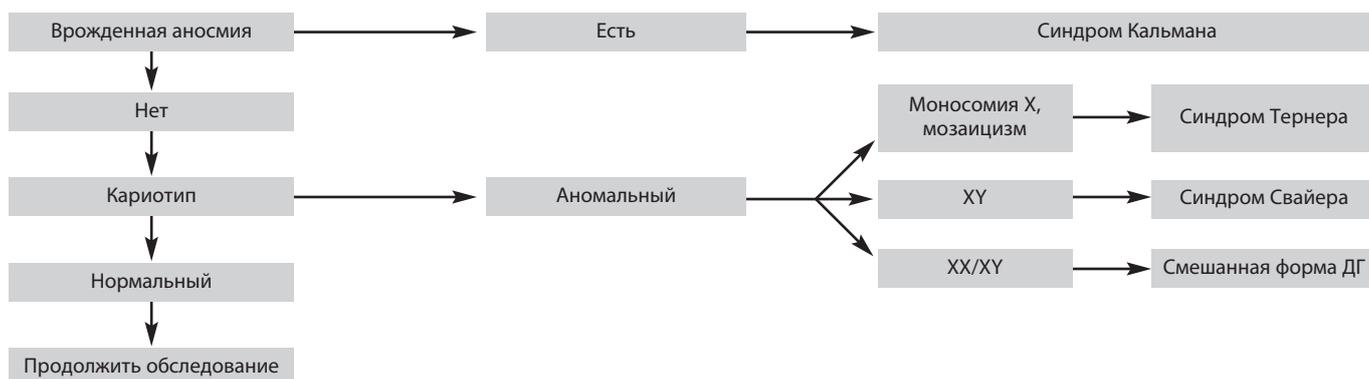
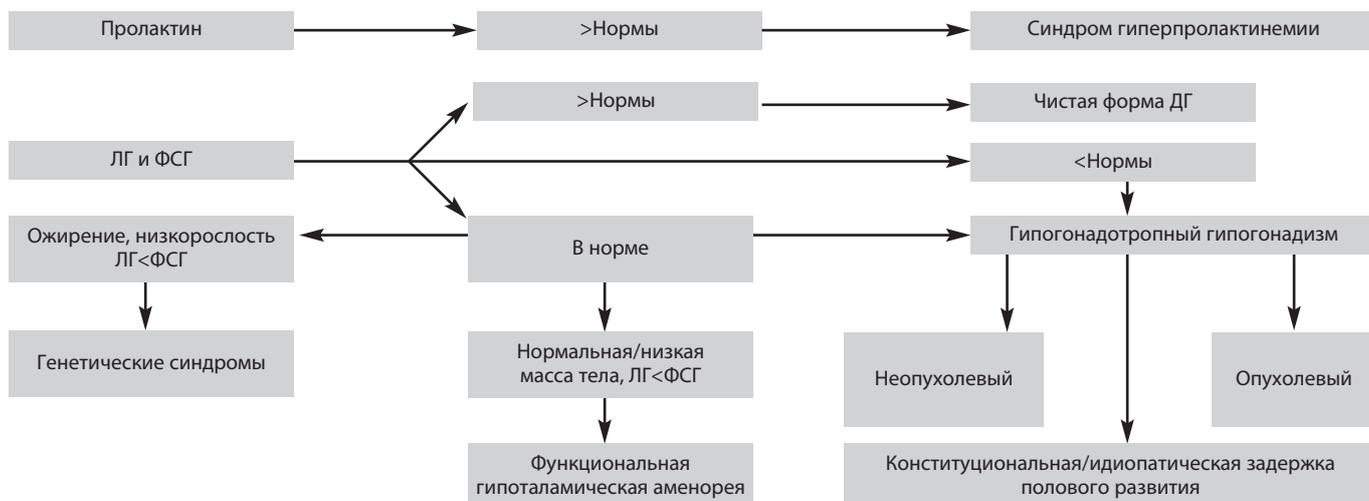


Рис. 3. Обследование при отсутствии вторичных половых признаков и кариотипе 46, XX.
 Fig. 3. Examination of individuals with the lack of secondary sexual development and 46, XX karyotype.



признаков, соответствующим возрасту, обследование стоит инициировать в 15–15,5 года, в то время как у девушек с отсутствием вторичных половых признаков

или их резким недоразвитием диагностику стоит начинать в 13–14 лет. Вторичная аменорея – это отсутствие менструаций в течение 3 мес при исходно регулярном

Рис. 4. Первичное обследование пациентки со вторичными нарушениями ритма менструаций.
Fig. 4. Initial examination of the patient with secondary menstrual irregularity.

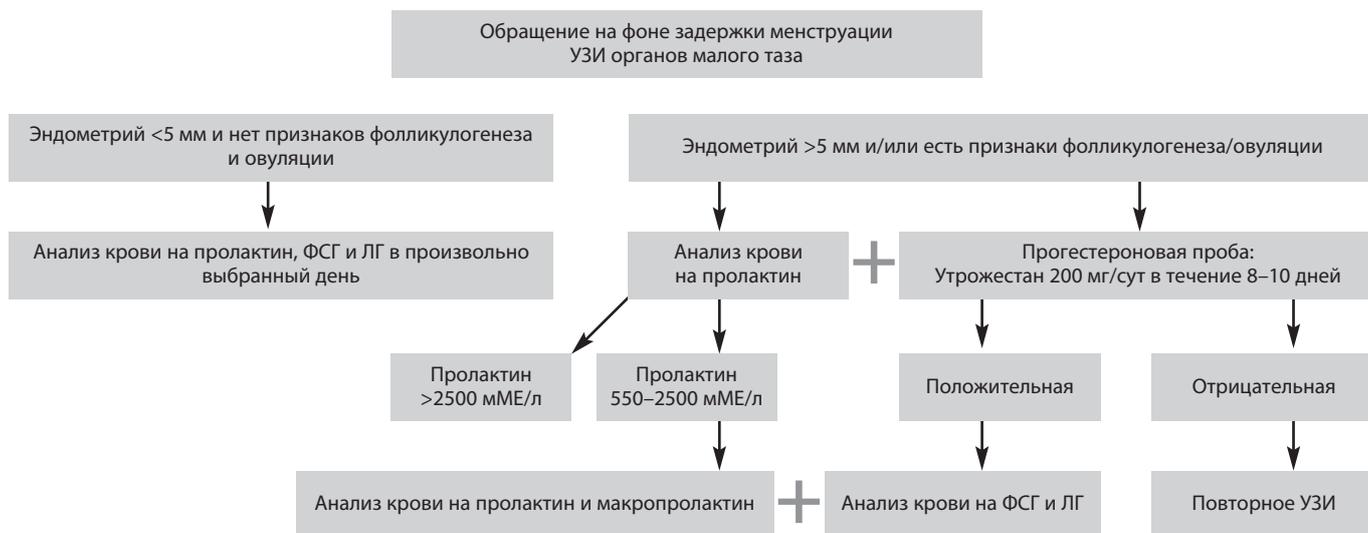


Рис. 5. Порядок проведения пробы с прогестагеном.
Fig. 5. Progestogen challenge test procedure.



ритме менструаций или в течение 6 мес при исходной олигоменорее – увеличении продолжительности менструального цикла более 38 дней не менее чем в течение 3 последних месяцев, или 9 или менее менструаций за предшествующие 12 мес.

На фоне олигоменореи/аменореи возможно развитие АМК, каждое из которых требует обследования по системе PALM-COEIN. Ирина Всеволодовна предложила несколько схем обследований при первичной (рис. 1–3) и вторичной аменорее (рис. 4).

В условиях достаточной толщины эндометрия >5 мм и/или наличия фолликула диаметром ≥10 мм назначается микронизированный прогестерон 400 мг/сут в течение 10 дней. Если менструальное кровотечение начинается на фоне приема прогестагена, препарат следует отменить. Проба считается положительной при появлении кровотечения в течение недели после от-

мены прогестагена. При отрицательном результате следует выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ), поскольку отсутствие кровотечения отмены может означать возобновление фолликулогенеза и прошедшую овуляцию (рис. 5).

Для того чтобы оценивать уровень андрогенов и правильно интерпретировать их результаты, необходимо учитывать показания по проведению диагностики. У пациенток с олигоменореей исследование выполняется по следующим показаниям: наличие андроген-зависимой дерматии или признаков вирильного синдрома, а также поликистозная морфология яичников по данным УЗИ. Обязательный набор тестов включает общий тестостерон, дегидроэпиандростеронсульфат (ДГЭАС), 17-оксипрогестерон (если врожденная дисфункция коры надпочечников не исключена ранее). У пациенток с клиническим гиперандрогенизмом для

Рис. 6. Оценка овуляторной функции яичников.
Fig. 6. Assessment of ovulatory function of the ovaries.



его подтверждения достаточно выявления высокого/нормального тестостерона и/или ДГЭАС. У пациенток с поликистозной морфологией яичников для подтверждения СПКЯ необходимо выявление повышенного общего тестостерона и/или свободного тестостерона, и/или глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). При подозрении на опухолевую гиперандрогенемию следует определять все доступные андрогены и их метаболиты в крови и моче.

Дополнительно для уточнения причин нарушения ритма менструаций при наличии признаков гиперкортицизма определяют уровень кортизола в слюне вечером и проводят малую пробу с дексаметазоном и направляют пациентку к эндокринологу при положительном результате хотя бы одного из тестов. При подозрении на соматотропному также необходимо направить пациентку к эндокринологу. При наличии ожирения проводится оценка уровней глюкозы и инсулина натощак и через 2 ч после стандартной нагрузки глюкозой, а также оценка липидного профиля. Уровень прогестерона в плазме крови проводят для подтверждения овуляции или выявления ановуляции в регулярных менструальных циклах в рамках диагностики СПКЯ и бесплодного брака, а также для установления недостаточности лютеиновой фазы цикла в рамках обследования женщин со сниженной фертильностью. Выбор дня для взятия пробы обусловлен показателями стабильности цикла: так, при стабильной длительности диагностику проводят за 6–8 дней до начала менструального кровотечения, при нестабильном/вариабельном цикле – начиная с 16-го дня от начала менструального кровотечения, раз в неделю, до начала менструации, но не более 3 раз. Овуляцию подтверждает уровень прогестерона >5 нг/мл (15 нмоль/л), а полноценную лютеиновую фазу – >10 нг/мл (30 нмоль/л); рис. 6.

Контроль менструального ритма – задача, требующая решения вне зависимости от поиска причины нарушений. На этапе проведения диагностических манипуля-

ций приемлемым способом восстановления ритма менструаций является применение прогестерона (Утрожестан®), эффекты которого многочисленны: это и анксиолитическое действие, и участие в регуляции качества сексуальной жизни, концентрации мышления, когнитивных функций, настроения, сна, аппетита, памяти, процессов обучения, болевой чувствительности. С учетом некоторых ограничений назначение прогестерона в циклическом режиме для индукции регулярных менструаций может принести дополнительную пользу.

Эндокринным причинам нарушений менструального цикла было посвящено выступление **Ирэны Адольфовны Иловайской**, доктора медицинских наук, руководителя отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии, профессора курса частной эндокринологии при кафедре эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Клиницисту важно определить тип овуляторной дисфункции и отнести ее к гиперпролактинемической, гипогонадотропной, нормогонадотропной или гипергонадотропной, от чего будут зависеть подходы к терапии. Причинами нарушений менструального цикла могут стать СПКЯ, акромегалия, а также ожирение (рис. 7). Показано, что при индексе массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² частота менструальных нарушений возрастает в 5 раз, а частота бесплодия – в 2 раза.

Известно, что назначение метформина в составе комбинированной терапии оказывает выраженный эффект на массу тела при СПКЯ. При отсутствии однозначных официальных показаний для назначения метформина пациенткам с СПКЯ, можно предложить мио-инозитол, который по своей эффективности сравним с метформином (табл. 2). Препарат способствует повышению чувствительности рецепторов к инсулину, а также клеток гранулезы – к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ).

Таблица 2. Сравнение эффективности мио-инозитола с метформином у пациенток с СПКЯ
Table 2. Comparison of myo-inositol and metformin efficacy in patients with PCOS

Параметр	Сравнение	ОШ (ДИ 95%)
Менструальная функция	Мио-инозитол по сравнению с метформином	0,89 (0,14; 5,56)
Снижение уровней общего тестостерона		0,37 (-0,63; 1,37)
НОМА-IR		-0,28 (-0,66; 0,10)
ИМТ		0,29 (0,09; 0,49)
Триглицериды		0,14 (0,07; 0,21)

Рис. 7. Показания к применению гестагенов при ожирении.
Fig. 7. In obesity, prescription of gestagens is indicated:



Улучшение показателей углеводного обмена происходит и на фоне приема хрома пиколинат – это показано в систематическом обзоре и метаанализе 28 рандомизированных клинических исследований (РКИ). Хрома пиколинат способствует снижению уровня инсулина и гликемии натощак, гликированного гемоглобина, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. У пациенток с СПКЯ на фоне дотации витамина D снижается уровень тестостерона и повышается толщина эндометрия, отмечается снижение уровня общего холестерина и С-реактивного белка (показателя воспалительной реакции). Учитывая эти данные, при прегравидарной подготовке пациенткам можно рекомендовать Витажиналь® Инозит, содержащий и мио-инозитол, и витамин D, и хрома пиколинат. Накопленный опыт и результаты исследований подтверждают, что клинический эффект мио-инозитола и других компонентов Витажиналя Инозит наиболее выражен при приеме 4 саше в сутки, однако суточная доза комплекса может определяться степенью выраженности клинических проявлений.

Комплексный подход к диагностике и лечению репродуктивных и метаболических нарушений при СПКЯ озвучила **Галина Евгеньевна Чернуха**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», президент МОО «Ассоциация гинекологов-эндокринологов».

В основе патофизиологических процессов заболевания лежит нарушение фолликулогенеза. Происходит ускоренное рекрутирование фолликулов из первичного пула и усиление их роста, увеличение выработки антимюллерова гормона (АМГ), за счет возрастания числа фолликулов и избыточной активности гранулезных клеток (ГК), задержка роста фолликулов и нарушение отбора доминантного фолликула (на стадии малых антральных фолликулов, когда гранулезные клетки начинают экспрессировать ароматазу и секретировать E2), следствием чего становится овulatory дисфункция. СПКЯ – это лишь «вершина айсберга», которую сопровождают и метаболические, и психоэмоциональные нарушения, и гестационные осложнения.

Наибольший интерес в теме СПКЯ представляют исследования по инсулинорезистентности (ИР), ожирению, метформину и метаболическому синдрому. ИР является патофизиологическим фактором развития СПКЯ, однако доступные анализы на инсулин имеют ограниченное клиническое значение и не рекомендуются в рутинной практике. Для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) 2-го типа у женщин с СПКЯ независимо от возраста и ИМТ должна быть проведена оценка липидного профиля (холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности и триглицеридов). При постановке диагноза у всех взрослых и подростков с СПКЯ стоит оценивать гликемический

Рис. 8. Оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа у больных СПКЯ.
Fig. 8. Assessment of the risk of cardiovascular disorders and type 2 DM in patients with PCOS.

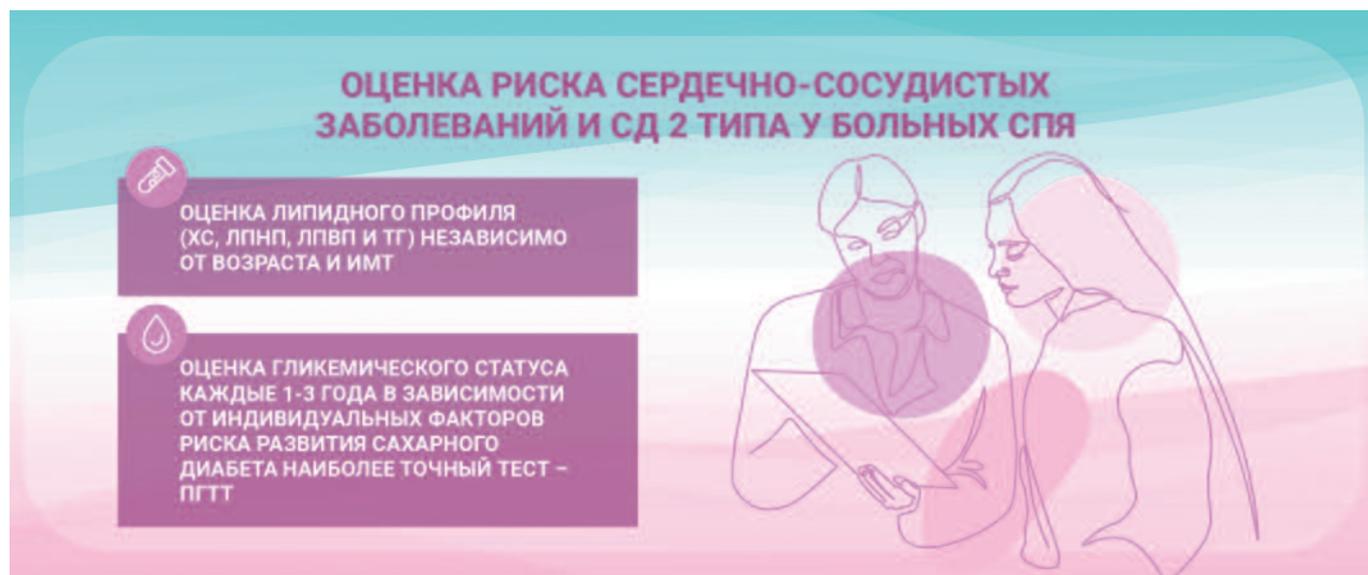
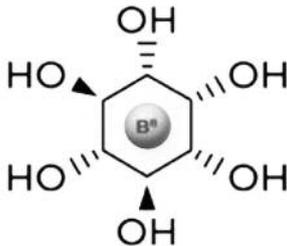


Рис. 9. Свойства мио-инозитола.
Fig. 9. Myo-inositol properties.

Снижение уровня андрогенов и тестостерона в сыворотке крови (в том числе при СПКЯ)	 <ul style="list-style-type: none"> ● Концентрация в 3 раза выше в ооцитах, чем в циркулирующей крови ● Активно накапливается в тканях эмбриона ● Практически не имеет побочных эффектов 	Увеличение чувствительности клеток к инсулину и снижение риска развития ГСД
Нормализация соотношений ЛГ и ФСГ, пролактина и инсулина		Нормализация уровня триглицеридов, ЛПВП, холестерина и АД
Улучшение качества ооцитов		Восстановление функции яичников и МЦ
Улучшение метаболических и гормональных показателей у пациенток с ИР и МС		Регуляция уровня лептина

Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ГСД – гестационный сахарный диабет; АД – артериальное давление.

статус. Следует рекомендовать пероральный тест на толерантность к глюкозе как наиболее точный тест для оценки гликемического статуса при СПКЯ, независимо от ИМТ. Гликемический статус нужно оценивать каждые 1–3 года в зависимости от индивидуальных факторов риска развития СД (рис. 8).

Каждая третья пациентка с СПКЯ при нормальном ИМТ имеет избыток жировой ткани или «скрытое ожирение», а в каждом третьем случае оно ассоциировано с гиперинсулинемией, ИР и дислипидемией, в каждом пятом – с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). При пороговом значении ИМТ ≥ 23 кг/м² в 100% случаев выявляется «скрытое ожирение», в 11 раз чаще встречается нарушенная толерантность к глюкозе, в 3 раза чаще гиперинсулинемия и дислипидемия, поэтому основными мишенями для фармакотерапии пациенток с СПКЯ становятся также ожирение, гиперандрогения, олиго-овуляция и ИР. Лечение должно быть длительным, адаптированным к меняющимся обстоятельствам, личным потребностям и ожиданиям пациенток.

Изменение образа жизни – первый и самый важный этап терапии. Снижение массы тела на 10–15% в течение 6 мес приводит к увеличению частоты овуляций в 3,7 раза, регуляции цикла – в 5,6 раза. Взрослым с СПКЯ и ИМТ ≥ 25 кг/м² следует рассмотреть вопрос о назначении метформина для коррекции антропометрических и метаболических показателей, включая ИР, уровень глюкозы и липидный профиль, однако необходимо учитывать показания для постоянного приема.

Открытие роли дефицита инозитол-фосфогликана в нарушении передачи инсулиновых сигналов открыло новые горизонты в лечении пациенток с СПКЯ. Перспективным становится назначение мио-инозитола – одного из стереоизомеров шестиатомного спирта инозита (рис. 9). Мио-инозитол – это вторичный мессенджер инсулиновых рецепторов, он повышает чувствительность к инсулину, регулирует захват глюкозы клеткой путем активации ферментов, контролирующих ее метаболизм, опосредует сигналы ФСГ, играет важную роль в созревании ооцитов, оказывает положительное влияние на созрева-

	Инозитол/плацебо	Инозитол/метформин
Регуляция МЦ	Выше скорость нормализации МЦ	Нет статистически значимой разницы
Снижение ИМТ	Большее снижение ИМТ и потеря массы тела	Нет статистически значимой разницы
Андрогенный профиль	Снижение уровней общего тестостерона, свободного тестостерона, андростендиона; повышение уровня ГСПГ	Повышение уровня ГСПГ; сопоставимое снижение общего тестостерона и свободного тестостерона, ДГЭАС, андростендиона; меньшая эффективность в отношении снижения степени выраженности гирсутизма
Метаболический профиль	Снижение уровня глюкозы натощак, АUC-инсулина; отсутствие положительного эффекта в отношении уровней инсулина натощак, индекса НОМА и АUC-глюкозы	Нет статистически значимой разницы

Рис. 10. Рекомендованная схема применения Витажиналь® Инозит в различных ситуациях.
Fig. 10. Vitagynal® Inosit dosing schedules recommended for various situations.



ние фолликулов и качество яйцеклеток. Дефицит инозитола способствует нарушению гормонального баланса и повышению уровня тестостерона.

В одном метаанализе 26 РКИ (1691 женщина с СПКЯ) проведено сравнение эффективности и безопасности инозитов с плацебо и метформинном (табл. 3). Показано, что эффективность метформина и инозитола сопоставимы, на основании чего авторы работы советуют включить инозитол в протокол лечения СПКЯ, особенно у женщин, имеющих побочные эффекты на фоне терапии метформинном.

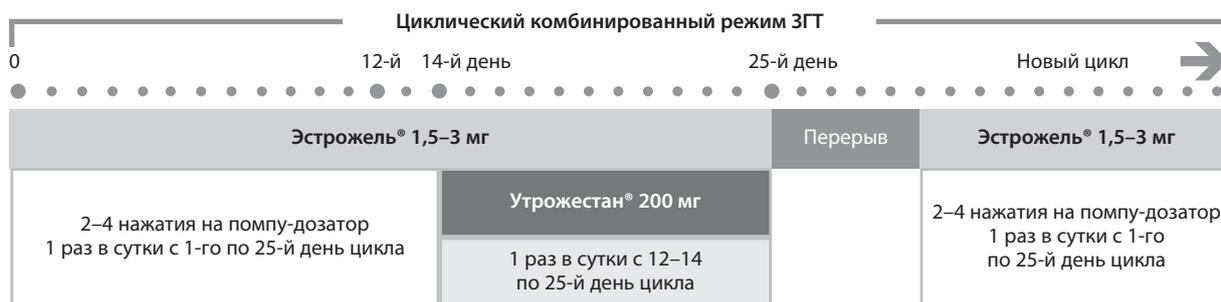
Инозитол (в любой форме) может быть рекомендован женщинам с СПКЯ с учетом индивидуальных предпочтений, несмотря на ограниченную эффективность для коррекции метаболических показателей, ановуляции, гирсутизма или массы тела. Стоит отметить, что конкретные типы, дозы или комбинации инозитола в настоящее время не могут быть рекомендованы из-за отсутствия качественных доказательств, но чаще всего Витажиналь® Инозит, содержащий мио-инозитол, витамин D, хрома пиколинат, фолиевую кислоту и экстракт зеленого чая, рекомендуют в дозе 2–4 саше в сутки (рис. 10).

Женщины с СПКЯ должны быть информированы о необходимости профилактики гиперплазии и рака эн-

дометрия путем снижения массы тела и регуляции менструального цикла за счет терапии прогестагенами. Для защиты эндометрия могут быть рассмотрены монокомпонентные оральные контрацептивы, содержащие только прогестин. Циклические прогестины (например, микронизированный прогестерон 100–200 мг/день) являются разумной альтернативой контрацептивам, в частности, у женщин, заинтересованных в беременности. Такая терапия рекомендована пациенткам с олигоменореей для профилактики гиперплазии и рака эндометрия в связи с отсроченными рисками избыточного воздействия эстрогенов на эндометрий. Показано, что монотерапия Утрожестаном достоверно способствует снижению уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), АМГ, тестостерона и андростендиона, а также повышению уровня ГСПГ.

Во втором своем выступлении **Ирэна Адольфовна Иловайская** озвучила клинические подходы к ведению пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом – клиническим синдромом, характеризующимся снижением секреции половых стероидов и возникающим на фоне нарушения центральной регуляции/секреции гонадотропинов. В качестве «мягкого» варианта гипогонадотропного гипогонадизма можно рассматривать функ-

Рис. 11. Назначение ЗГТ в стандартных дозах при симптомах дефицита эстрогенов.
Fig. 11. Prescription of HRT in standard doses in individuals with symptoms of estrogen deficiency.



циональную аменорею – форму хронической ановуляции, связанную не с идентифицируемыми органическими причинами, а чаще со стрессом, потерей массы тела, чрезмерными физическими нагрузками или их комбинацией (диагноз исключения). Несмотря на отсутствие органических нарушений, заболевание требует своевременной инициации гормональной терапии для предотвращения негативных последствий гипоестрогемии и скорейшего восстановления центральной регуляции гонадотропной функции.

По данным Эндокринологического общества (Endocrine Society, 2018 г.), подросткам и женщинам, у которых не произошло восстановление менструального цикла после соответствующей коррекции питания, физических нагрузок и психологического статуса, рекомендовано краткосрочное использование трансдермального эстрадиола (0,06% во флаконе с помпой-дозатором). Трансдермальные эстрогены имеют ряд преимуществ у пациенток с функциональной гипоталамической аменореей: они не проходят «первичный» барьер в печени, поддерживают баланс эстрадиола и эстрона, не влияют на синтез белков системы гемостаза, содержание гормонов щитовидной железы, синтез ГСПГ и инсулиноподобного фактора роста 1 в печени и положительно влияют на состояние костной ткани.

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), по данным акушера-гинеколога, эндокринолога, кандидата медицинских наук **Гродницкой Елены Эдуардовны**, может осложняться повышением уровня депрессии, тревожности, стресса, низкой самооценкой, увеличением риска развития сексуальной дисфункции, остеопороза, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, когнитивной дисфункции и даже летальных исходов. Ситуацию может скорректировать назначение эстроген-гестагенных препаратов: показано, что смертность от всех причин на фоне курса терапии снижается. Женщины с преждевременной менопаузой, начинающие менопаузальную гормональную терапию (МГТ) до 50 лет, достигают наиболее значительного преимущества с точки зрения продолжительности жизни.

Как подобрать терапию с учетом риска сердечно-сосудистых заболеваний? Согласно официальному ежегодному документу «White paper» Международной ассоциации по менопаузе (IMS), приуроченному ко Всемирному

дню менопаузы (2023 г.), для женщин с риском сердечно-сосудистых заболеваний предпочтительна трансдермальная терапия эстрадиолом и микронизированным прогестероном. Трансдермальные препараты эстрадиола в меньшей степени влияют на факторы свертывания крови, АД, триглицериды, С-реактивный белок и ГСПГ, и в низких дозах предпочтительны для женщин с риском венозной тромбоэмболии – ВТЭ (пациентки с ранней – до 40 лет и поздней – после 55 лет менопаузой имеют в 1,5–1,8 раза больший риск ВТЭ по сравнению с женщинами с возрастом наступления менопаузы 40–49 лет, поэтому важно, чтобы такие пациентки получали трансдермальные формы эстрогенов), гипертензией, гипертриглицеридемией, ожирением, метаболическим синдромом, диабетом и болезнью желчного пузыря в анамнезе. При трансдермальном пути введения отсутствует «метаболический ответ»: нет усиления липидного и белкового обменов, повышения уровня ренина и ангиотензиногена (индукции вазоконстрикции и артериальной гипертензии), уровня С-реактивного белка, т.е. нет провоспалительного эффекта. Статистически значимо меньший риск развития инфаркта показан при трансдермальном применении эстрогенов по сравнению с пероральным.

В комбинации с эстрогеном необходимо назначать гестаген для защиты эндометрия при интактной матке (рис. 11). Микронизированный прогестерон считается нейтральным в отношении риска тромбоза, не обладает андрогенной, минералкортикоидной и глюкокортикоидной активностью, может минимизировать метаболические нарушения и побочные эффекты, ассоциированные с другими гестагенами. Показано, что у женщин с ПНЯ и ранней менопаузой прогестерон способствует статистически значимому улучшению сердечного выброса, снижению диастолического давления и общего периферического сопротивления сосудов. Кроме того, данные наблюдений позволяют предположить, что микронизированный прогестерон может иметь меньшую ассоциацию с раком молочной железы, чем другие синтетические гестагены.

Комбинированный подход может быть целесообразным и при нарушениях сна: согласно исследованиям, комбинация эстрогена и прогестерона оказалась эффективной в отношении нарушений сна, в отличие от монотерапии эстрогенами.

Пациенткам с ПНЯ могут потребоваться более высокие дозы эстрадиола в составе заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Например, 1,5–3,0 мг/сут эстрадиола гемигидрата в составе 0,06% накожного геля (2,5–5,0 г) для купирования менопаузальных симптомов и профилактики постменопаузального остеопороза (см. рис. 11).

Выбору терапии функциональных нарушений менструального цикла посвятила свой доклад доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ, Лауреат премии Правительства РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» **Юлия Эдуардовна Доброхотова**.

При назначении медикаментозного лечения в распоряжении клинициста оказывается три класса гормональных средств: гестагены в циклическом режиме, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и циклическая ЗГТ. Если женщине необходима контрацепция, лечение гиперандрогенных состояний (гирсутизм, акне), а также при наличии у пациентки дисменореи, обильных менструаций, проявлений предменструального синдрома предпочтение лучше отдать КОК. Если женщина готовится к беременности (даже в ближайшей перспективе), но у нее выявлена недостаточность лютеиновой фазы, предпочтительны гестагены в циклическом режиме. При хроническом стрессе или центральных НМЦ (центральная нормогонадотропная олиго- или аменорея) при дефиците эндогенного прогестерона возможно назначение гестагенов в циклическом режиме, либо циклическая ЗГТ с натуральным эстрадиолом при дефиците эстрогенов. В случае назначения ЗГТ предпочтение стоит отдавать трансдермальному препарату Эстрожель®.

В отличие от синтетических гестагенов, микронизированный прогестерон (Утрожестан®) – антистрессовый гормон-адаптоген, обладающий анксиолитическим эффектом (благодаря его естественным α-метаболитам), что благоприятно сказывается на эмоциональном фоне и уровне тревожности. Также по данным исследования 2019 г., Утрожестан® эффективно контролирует МЦ даже после отмены терапии как минимум в течение 6 мес у 98% женщин. Однозначным преимуществом является выбор пути введения препарата (перорально или интравагинально).

Проблемы позднего репродуктивного возраста тесно пересекаются с проблемами перехода в менопаузу, считает **Вера Ефимовна Балан**, профессор, руководитель поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ, Президент междисциплинарной ассоциации специалистов по здоровому старению. В задачи клинициста входят и лечение НМЦ, и подбор контрацепции, и лечение климактерических расстройств с помощью циклической гормонотерапии.

Снижение уровня прогестерона – одно из основных причин нерегулярных менструаций в позднем репро-

дуктивном возрасте. При этом часто наблюдается относительная гиперэстрогения и недостаточная секреторная трансформация эндометрия, что в 2,5 раза увеличивает риск развития гиперпластических процессов и АМК. Также недостаток прогестерона приводит к нарушениям психоэмоционального фона женщины, нарушениям сна (частые пробуждения, бессонница, трудности засыпания и ранние пробуждения). Таким пациенткам важно назначить терапию, которая физиологично восполнит уровень прогестерона, восстановит регулярный цикл, снизит риск развития гиперпластических процессов и повлияет на первые симптомы менопаузы.

Микронизированный прогестерон (Утрожестан®) отвечает критериям терапии НМЦ в позднем репродуктивном возрасте. Он физиологично восполняет уровень прогестерона, тем самым нормализует МЦ и снижает риск развития гиперпластических процессов эндометрия, является метаболически нейтральным гестагеном и не оказывает влияния на липидный и углеводный профили, не приводит к увеличению массы тела, не оказывает альдестеронового эффекта (отсутствие задержки жидкости и отеков, мигрени и мастодинии), за счет метаболита аллопрегнанолон является «физиологическим» регулятором сна и оказывает противотревожный эффект, а также снижает частоту первых симптомов менопаузы (ночная потливость, приливы) и улучшает качество сна. 200–400 мг микронизированного прогестерона в сутки на срок не менее 10–14 дней назначается женщинам в периоде менопаузального перехода для профилактики гиперпластических процессов эндометрия и регуляции менструального цикла.

Для полноценной профилактики серьезных неинфекционных заболеваний «взросления» (ментальных и сердечно-сосудистых заболеваний, урогенитальной атрофии, остеопороза и т.д.) необходимы раннее начало применения МГТ, правильный переход от одного вида ее к другому и длительный прием. МГТ, назначенная в рамках терапевтического «окна возможностей», может обеспечить профилактические эффекты в отношении ряда неинфекционных хронических заболеваний и снизить частоту развития СД на 30%, сердечно-сосудистую смертность на 12–54%, вазомоторные симптомы в 75% случаев, риски перелома шейки бедра на 30%, дополнительно снизить общую смертность на 31% у женщин в возрасте 50–59 лет. У женщин с климактерическими симптомами и наличием коморбидных состояний рекомендуется отдавать предпочтение трансдермальному пути введения эстрогенов, при этом можно придерживаться следующей схемы:

- в перименопаузе предпочесть циклический режим, с 1 по 25-й день цикла по 1 суточной дозе (2 нажатия на помпу-дозатор) Эстрожеля и одновременно в течение 12–14 последних дней 200 мг Утрожестана, далее перерыв;
- в постменопаузе придерживаться непрерывного режима, по 0,5 суточной дозы (1 нажатие на помпу-дозатор) Эстрожеля и 100 мг Утрожестана;

- при хирургической менопаузе целесообразен непрерывный режим по 0,5–1,0 суточной дозы (1–2 нажатия на помпу-дозатор) Эстрожеля.

Согласно российским клиническим рекомендациям, трансдермальные формы эстрогенов благодаря отсутствию первичной стадии печеночного метаболизма в отличие от пероральных форм эстрогенов имеют более благоприятный профиль безопасности – не повышают риск осложнений ВТЭ и желчнокаменной болезни. Использование трансдермальных форм эстрогенов ассоциировано с меньшим риском больших сердечно-сосудистых событий (инфаркта, инсульта) и осложнений ВТЭ, чем использование эквивалентных доз пероральных форм эстрогенов.

Протасова Анна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии СПбГУ, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова», обсудила с собравшимися коллегами принципы диагностики гиперплазии эндометрия, занимающей второе место в структуре гинекологической заболеваемости. Согласно статистике, атипия выявляется лишь в 2,9% случаев заболевания, а гиперплазия не входит в список факторов риска рака эндометрия.

К УЗИ-признакам гиперплазии эндометрия относят несоответствие толщины эндометрия фазе менструального цикла, повышенную эхогенность, неоднородность и губчатость эхоструктуры эндометрия с множественными мелкими анэхогенными включениями и эффектом акустического усиления. Однако чувствительность этого метода в репродуктивном возрасте составляет не более 25% (в постменопаузе – более 90%). Целесообразно прибегать и к другим вариантам диагностики – доплеросонографии и эластографии эндометрия. Биопсия эндометрия также становится диагностическим инструментом, однако показана не всем пациенткам и проводится при сочетании факторов риска наличия предраковых или злокачественных изменений. Что касается компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или определения биологических маркеров, их рутинное использование не рекомендуется, поскольку не существует доказательств ценности этих методов в качестве вспомогательных средств диагностики гиперплазии эндометрия. Однако МРТ рассматривается как перспективный метод в дифференциальной диагностике атипической гиперплазии эндометрия и рака эндометрия, поскольку МРТ с использованием диффузно взвешенных последовательностей позволяет выявить начальные признаки инвазии ткани эндометрия в миометрий, характерные для ранней стадии рака эндометрия.

Общие принципы терапии больных морфологически верифицированной гиперплазией эндометрия без атипии озвучила **Наталья Михайловна Подзолкова**. После морфологической верификации диагноза «гиперплазия эндометрия» рекомендуется вве-

дение левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС), но в случае противопоказаний или отказа от ее введения целесообразна терапия прогестагенами в непрерывном или пролонгированном циклическом режиме (прогестагены в циклическом режиме менее эффективны для регрессии гиперплазии эндометрия без атипии по сравнению с непрерывным режимом приема и ЛНГ-ВМС). При сочетании гиперплазии эндометрия с миомой матки и эндометриозом рекомендуется применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Для определения дальнейшей тактики ведения нужно проводить терапию в течение 6 мес с последующим исследованием биопсийного (операционного) материала эндометрия (при наличии внутриматочной терапевтической системы – без ее удаления). При отсутствии эффекта от консервативного лечения и прогрессировании гиперплазии эндометрия стоит рассмотреть вопрос о хирургическом лечении (гистерэктомия, по возможности, лапароскопическим доступом или резекция эндометрия под гистероскопическим контролем – гистерорезектоскопия).

Наталья Михайловна обратила внимание на результаты интересной работы, опубликованной в 2023 г. в журнале *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, в которой проводилось сравнение эффективности вагинального микронизированного прогестерона и ЛНГ-ВМС у пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии. Клиническая эффективность обоих препаратов оказалась сопоставима, что позволяет предлагать микронизированный прогестерон пациенткам репродуктивного периода с НМЦ и риском развития гиперплазии эндометрия.

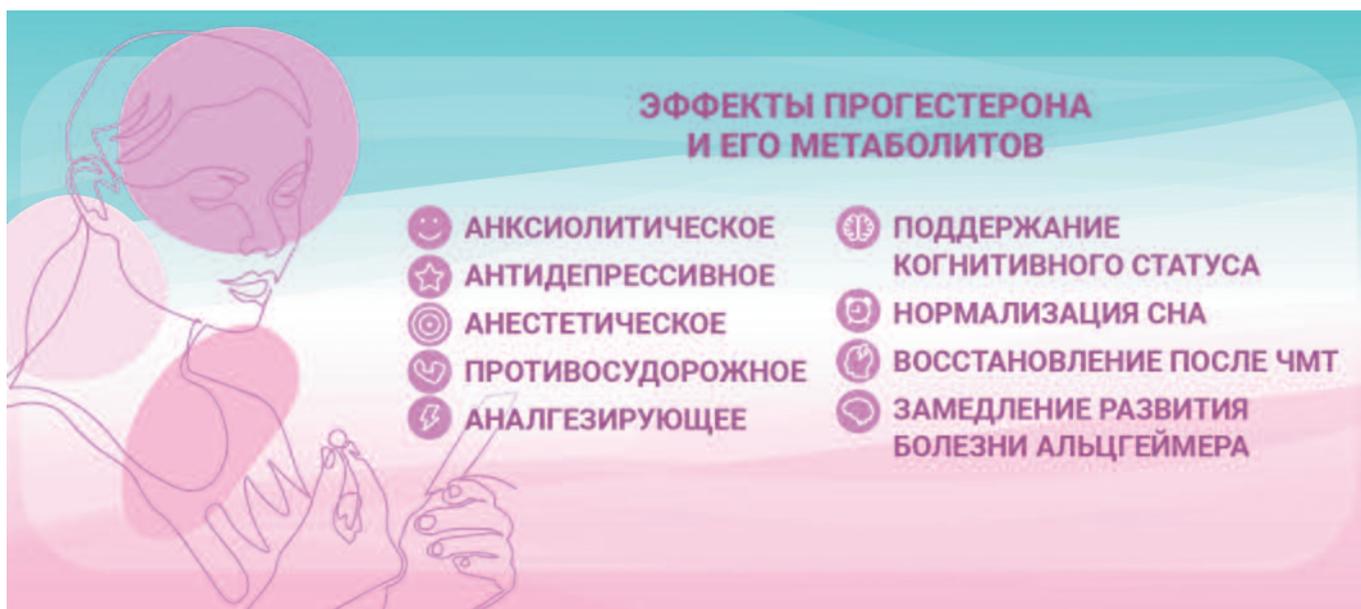
Тему эффектов прогестерона и его метаболитов представила кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им Н.И. Пирогова» **Метанат Рафиговна Нариманова** – в частности, она широко осветила нейропротективный эффект метаболитов прогестерона.

Метаболит прогестерона аллопрегнанолон действует как физиологический модулятор и защитный агент нервной системы. Одной из основных функций этого нейроактивного стероида является нейропротекция в случае поражения, ишемии или периферических невропатий (например, при диабете). Аллопрегнанолон может уменьшать симптомы нейродегенеративных заболеваний (например, болезни Альцгеймера, Паркинсона, болезни Нимана–Пика типа С, рассеянного склероза) на животных моделях. При исследовании в мышинной модели введение аллопрегнанолона способствовало нейрогенезу, уменьшению воспаления, восстановлению функции памяти и обучения. Как нейроактивный стероид прогестерон влияет на нервную систему, связываясь с NMDA- и GABA_A ГАМК-рецепторами.

Аллопрегнанолон может стать возможным кандидатом для лечения нейропатической боли, расстройств

Таблица 4. Функции прогестерона в организме Table 4. Progesterone functions in the body	
Мишень/ткань	Функция
Репродукция	Основной регулятор частоты пульса ЛГ и ФСГ
	Контроль овуляции и мультифолликулярного рекрутинга (совместно с ингибином, АМГ)
Эндометрий	Секреторная трансформация и имплантация
Беременность	Поддержание беременности, эмбриональная дифференцировка, развитие ЦНС плода
	Подавляет сократимость миометрия, создает иммунологическую толерантность, доминанта беременности/седация
Молочная железа	Развитие долек и альвеол для лактации
Мозг	Контролирует поведение, связанное с сексуальной реакцией, сон, когнитивные функции, настроение
	Нейропротекция, нейромодуляция, миелинизация, нейрогенез, пластичность нейронов в норме
	Нейропротектор при черепно-мозговой травме, нейродегенеративных заболеваниях, инсульте, бескислородном повреждении головного мозга, повреждении спинного мозга и генетическом заболевании мотонейронов
Кости	Предотвращает потерю костной массы
Сердце и сосуды	Оказывает защитное действие на сердечно-сосудистую систему, вызывает расширение сосудов и снижает АД (антиальдостероновое действие)
Метаболизм	Вызывает легкую гиперинсулинемию без гликогенолиза и дислипидемии
	Катаболик для белкового обмена и анаболик для липидного, активирует окисление жирных кислот
Клеточное деление/рост	Антипролиферативное действие

Рис. 12. Эффекты прогестерона и его метаболитов.
Fig. 12. Effects of progesterone and its metabolites.



настроения и тревожных расстройств. Метаболиты прогестерона как естественные положительные модуляторы нейрональных рецепторов ГАМК оказывают дозозависимое психофармакологическое действие: анксиолитическое, антидепрессивное, обезболивающее, противосудорожное, анальгезирующее. Во время острого стресса надпочечники синтезируют большое количество аллопрегнанолона, также увеличивается его локальный синтез в головном мозге – как механизм защиты от стресса.

Согласно исследованиям, прогестерон улучшает качество сна, что особенно актуально в позднем репродуктивном и переходном периоде. Утрожестан®, микронизированный прогестерон, способствует нормализации менструального цикла и сна. Последние данные го-

ворят об эффективности его применения у пациенток в перименопаузе с нарушениями цикла, бессонницей и ночной потливостью.

Свойства прогестерона (табл. 4) подытожила **Елена Ивановна Вовк**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ВО РМАНПО. Плейотропное действие прогестерона – это результат его гибкого взаимодействия со всеми стероидными рецепторами в организме. В физиологических условиях афинность прогестерона к собственным рецепторам ниже, чем у дигидрогестерона, как в половых органах, так и в других тканях-мишенях, и это обеспечивает тонкую настройку обратной связи с другими регуляторами.

Наличие антиальдостеронового действия у микронизированного прогестерона крайне важно не только во время беременности, но и в переходном периоде, поскольку в этот период женщины начинают отмечать пастозность, отечность, мастодию, особенно во вторую фазу цикла, что связано со снижением выработки прогестерона и задержкой жидкости в организме на фоне относительной гиперэстрогении. Микронизированный прогестерон будет уменьшать эти симптомы, улучшая качество жизни женщины.

Посредством протеомных и рецепторно-опосредованных систем прогестерон как нейростероид оказывает плейотропное защитное действие в центральной нервной системе (ЦНС). Прогестерон и его метаболит аллопрегнаноолон играют фундаментальную роль в обеспечении развития и функционировании ЦНС, адаптации к стрессу и реакции на повреждение. Научно доказаны механизмы трофического влияния прогестерона и его нейростероидных метаболитов: нейрогенез и активизация функции глиальных клеток, пролиферация нейронных клеток-предшественников, миелинизация, противовоспалительное действие. Елена Ивановна подтвердила данные, представленные другими спикерами: в многочисленных исследованиях показаны быстрые психофармакологические эффекты прогестерона и его метаболитов, а именно анксиолитическое, антидепрессивное, анестетическое, противосудорожное и анальгезирующее действие, а также способность к поддержанию когнитивного статуса, нормализации сна, восстановлению после черепно-мозговой травмы, замедлению развития болезни Альцгеймера (рис. 12).

Также прогестерон обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием: ингибирует синтез провоспалительных цитокинов макрофагами и дендритными клетками, способствует выработке противовоспалительных цитокинов CD4+ Т-хелперами и переключению на противовоспалитель-

ный ответ Th2-типа, совместно с эстрадиолом стимулирует размножение Т-регуляторных клеток, поддерживая иммунную толерантность. Прогестерон дозозависимо модулирует сигнальные пути, которые включают супрессоры распространения опухоли в культуре клеток ER/PR-позитивного рака молочной железы. Лечение вазомоторных симптомов пероральным микронизированным прогестероном можно рассматривать как эффективную и безопасную терапию «замещающего типа» у женщин в перименопаузе, у которых сохранены менструации.

Таким образом, механизмы эффективности прогестерона множественны и тканеспецифичны, что позволяет применять препарат при широком спектре состояний, далеко выходящих за рамки акушерства и гинекологии.

Редакционный материал. Обзор подготовлен по материалам заседания экспертного клуба «Нарушения менструального цикла. От правильного диагноза к грамотному лечению» от 23 марта 2024 г.

Поступила в редакцию: 27.03.2024

Поступила после рецензирования: 01.04.2024

Принята к публикации: 04.04.2024

Received: 27.03.2024

Revised: 01.04.2024

Accepted: 04.04.2024

УТРОЖЕСТАН®
микронизированный прогестерон

- Прогестерон, идентичный естественному гормону желтого тела¹
- Зарегистрированные показания от ранних до поздних сроков беременности²

2 пути введения:¹

- перорально
- вагинально

Утрожестан® 100 мг
Прогестерон
28 капсул
Хранить при температуре не выше 25°С
Хранить в недоступном для детей месте

Утрожестан® 200 мг
Прогестерон
14 капсул
Хранить при температуре не выше 25°С
Хранить в недоступном для детей месте
Не применять по истечении срока годности
Подробную информацию см. в инструкции по применению
Отпускают по рецепту

BESINS HEALTHCARE
На вашей стороне. Ради жизни

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Утрожестан
2. До 34-й недели беременности, в соответствии с показаниями
в Инструкции по медицинскому применению препарата Утрожестан

ООО «Безен Хелскеа РУС». Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макееева, д. 13.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. www.безен.рф



Хронический эндометрит на современном этапе: в фокусе внимания преодоление неудач имплантации

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

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
✉omekan@mail.ru

Аннотация

Хронический эндометрит «от патогенеза до терапии» по-прежнему остается самым контраверсионным вопросом современной гинекологии. Отсутствие единой патогенетической концепции, а также диагностических и лечебных алгоритмов продолжают поддерживать множество научных дискуссий вокруг этой уникальной нозологии. Латентные субклинические воспалительные изменения эндометрия ассоциированы с реализацией репродуктивных неудач, включая повторные неудачи имплантации и ранние репродуктивные потери. На сегодняшний день накоплено достаточное количество научных данных, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность антифиброзной терапии с использованием бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза) в комплексном лечении хронического эндометрита.

Ключевые слова: хронический эндометрит, плазмциты, гистероскопия, физиотерапия, ферментная терапия, антифиброзная терапия.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Хронический эндометрит на современном этапе: в фокусе внимания преодоление неудач имплантации. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (3): 18–26. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00370

Chronic endometritis at present: focus on overcoming implantation failures

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov

Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia
✉omekan@mail.ru

Abstract

Chronic endometritis "from pathogenesis to therapy" still remains the most contrarian issue of modern gynaecology. The lack of a unified pathogenetic concept as well as diagnostic and therapeutic algorithms continue to support a multitude of scientific discussions around this unique nosology. Latent subclinical endometrial inflammatory changes are associated with the realization of reproductive failures, including repeated implantation failures and early reproductive losses. To date, a sufficient amount of scientific data has been accumulated demonstrating high efficacy and safety of antifibrotic therapy with the use of azoximer bovigialuronidase (Longidaza) in the complex treatment of chronic endometritis.

Keywords: chronic endometritis, plasmocytes, hysteroscopy, physiotherapy, enzyme therapy, antifibrotic therapy.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. Chronic endometritis at present: focus on overcoming implantation failures. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (3): 18–26. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00370

Хронический эндометрит – нозология «без границ»

Репродуктивная медицина как наука на современном этапе демонстрирует чрезвычайно высокие темпы развития. Буквально за последние несколько лет продемонстрирован существенный скачок в понимании патогенеза многих нозологий, что позволило клиницистам более осознанно подходить к ведению пациенток с различными репродуктивными нарушениями. Однако нерушимым «столпом», покрытым невообразимым количеством тайн, остается «**гинекологическое трио XXI в.**»: **эндометриоз, синдром поликистозных яичников и хронический эндометрит**. В контексте данных нозологий следует акцентировать внимание на том, что «каждый новый шаг на пути к разгадке создает еще большее количество развилок».

Но вместе с тем одним из неизученных до конца заболеваний современности остается хронический эндометрит (ХЭ). В современном понимании ХЭ – это латентное/**малосимптомное воспалительное заболевание эндометрия** чаще инфекционной этиологии, ас-

социированное с нарушением ее архитектоники и рецептивности/селективности [1]. Безусловно, в самом определении ХЭ заключаются важные диагностические критерии, а именно клинический и хронологический. Но при этом все мировое гинекологическое сообщество задается вопросом: **что значит латентное?** Прежде всего, это связано с весьма нередким **отсутствием классических признаков воспаления у пациенток данной когорты**. И в таком случае единственной/частой проблемой, с которой женщина может обратиться к специалисту, становится маточный фактор бесплодия или неудачи имплантации в анамнезе.

Хронический эндометрит – «эпидемиологический ребус, патогенетическая тайна» неудач имплантации

На сегодняшний день отсутствуют унифицированные эпидемиологические данные о распространенности ХЭ. Согласно имеющимся данным, ХЭ диагностируется у 1/3 (30%) пациенток с привычным невынашиванием

беременности. Однако, согласно данным других авторов, распространенность ХЭ в когорте пациенток с привычным невынашиванием и повторными неудачами имплантации достигает 67,5%. Важно отметить, что «от исследования к исследованию» данные существенно разнятся, что можно объяснить нечетко сформулированными диагностическими критериями, а также условиями взятия биоптата эндометрия [2–4]. Весьма неоднородными остаются данные о распространенности ХЭ у пациенток с бесплодием, согласно которым она варьирует от 2,8 до 30% [5]. При этом, согласно результатам исследования А. Vitagliano и соавт. (2022 г.), было доказано, что морфологически верифицированный ХЭ слабой выраженности не влияет на исходы ЭКО, но вместе с тем у пациенток с тяжелым/выраженным воспалительным поражением эндометрия отмечалось снижение частоты наступления клинической беременности (ОШ 0,4, $p=0,0007$) и живорождения (ОШ 0,43, $p=0,003$) [6].

Однако наиболее интересными остаются данные о распространенности ХЭ в популяции. На настоящий момент отсутствует современная информация о частоте диагностирования ХЭ. При этом результаты исследования начала XXI в. свидетельствуют о том, что распространенность ХЭ в общей популяции достигает 10–11% [7]. Вместе с тем отмечается, что ХЭ верифицируется у 3–10% пациенток с аномальными маточными кровотечениями и до 72% женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза, вызванными инфекциями, передающимися половым путем [8].

Таким образом, важно резюмировать, что ХЭ – весьма «скрытый/недооцененный диагноз» с точки зрения эпидемиологических данных, что связано с рядом диагностических контраверсий, о которых мы упомянем несколько ниже. Однако наиболее интересным с научной точки зрения остается «нерешенный» вопрос этиопатогенетических основ заболевания. В этой связи необходимо отметить доказанные триггеры и механизмы развития ХЭ.

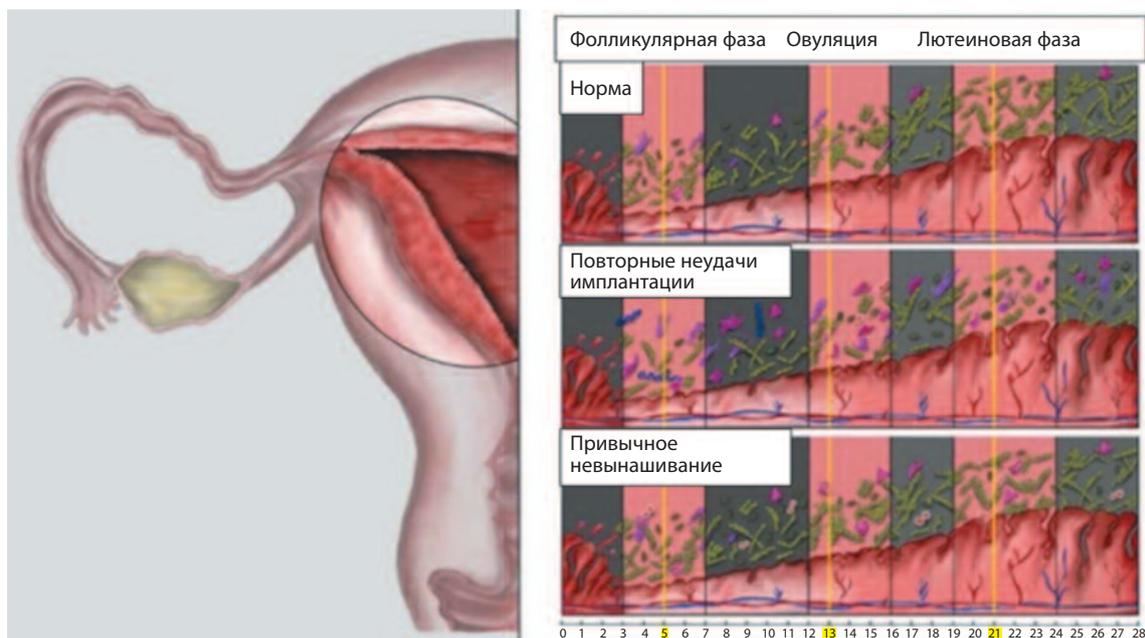
На сегодняшний день точка зрения относительно бактериальной колонизации полости матки кардинально изменилась. Если раньше исследователи полагали, что полость матки стерильна и данный факт является жесткой физиологической константой, то сегодня благодаря внедрению технологий секвенирования стало совершенно очевидно, что микробиом – необходимое звено в поддержании тканевого гомеостаза матки и ее защиты от внедрения патогенных микроорганизмов [9]. Безусловно, основным предполагаемым источником мигрирующих микроорганизмов в полости матки является влагалище. Эта гипотеза подтверждается в ходе сравнения качественного состава микробиома обоих локусов, которое демонстрирует значительные сходства. Согласно имеющимся данным, основным микробным представителем полости матки являются «полезные» лактобактерии (*Lactobacillus iners* и *Lactobacillus crispatus*), составляющие основу маточного биоценоза [10]. Однако кроме лактобацилл

микробный пейзаж богат и другими представителями, такими как *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Gardnerella* и др. [11, 12]. Вместе с тем, несмотря на наличие других микроорганизмов, абсолютное преобладание лактобактерий играет важную роль в поддержании колонизационной резистентности и стабильности микробиома. Продуцируемые лактобациллами локально-действующие факторы агрессии (молочная кислота, перекись водорода) угнетают избыточный рост патогенной и условно-патогенной микрофлоры и, соответственно, предотвращают развитие воспалительных изменений эндометрия (включая ХЭ). Однако революционная роль лактобактерий полости матки была продемонстрирована результатами международного исследования, согласно которым абсолютное численное преобладание (более 90%) лактобацилл в полости матки напрямую коррелировало с успешной имплантацией [13]. При этом в случае превалирования условно-патогенной микрофлоры, включая стрептококки и гарднереллы, вероятно ассоциировано с неудачами имплантации и более низкими показателями живорождения [11].

В связи со всем сказанным необходимо отметить результаты уникального исследования К. Vomstein и соавт. (2022 г.), «пролившего свет» на динамическую характеристику нормального микробиома полости матки (контрольная группа) и его сравнения с биоценозом у пациенток с повторными неудачами имплантации и привычным невынашиванием. Было доказано, что у пациенток контрольной группы отмечалось абсолютное преобладание лактобациллярной флоры на протяжении всего менструального цикла (фолликулярная фаза – 78,48%; овуляция и лютеиновая фаза – 66,67%). Кроме того, у пациенток без репродуктивных неудач в анамнезе отмечалось динамическое снижение численности пула лактобактерий, а также «пестроты» микробного пейзажа к лютеиновой фазе цикла (что вероятно ассоциировано с адекватной имплантацией бластоцисты). При этом у пациенток с повторными неудачами имплантации и привычным невынашиванием отмечался микробиологический «портрет», характеризующийся наоборот увеличением численности пула лактобактерий и пестроты видового состава микробиома к моменту овуляции и лютеиновой фазе (см. рисунок) [14]. Таким образом, авторы доказали существенную **роль биоценоза в полости матки в реализации репродуктивных потерь**. Однако в ходе исследования не проводилась оценка гистологической картины эндометрия, но, несмотря на это, можно предположить наличие признаков ХЭ у пациенток изучаемой когорты, поскольку ключевым морфологическим субстратом дисбиоза часто является именно воспалительная, пусть и клинически-латентная (субклиническое течение), инфильтрация ткани.

На сегодняшний день мировое медицинское сообщество в вопросе ХЭ разделилось на два основных «лагеря»: одни считают, что этиологической основой заболевания является прямое воздействие инфекта на эндометрий, а другие полагают, что ХЭ – результат **перси-**

Различия биоценоза в течение различных фаз менструального цикла [14].
Differences in biocenosis between various phases of menstrual cycle [14].



стирующего аномального воспалительного ответа, однажды спровоцированного инфекционным агентом. И здесь необходимо отметить всю важность данной полемики, поскольку принятие той или иной стороны клиницистом играет ведущую роль в определении тактики ведения пациенток данной когорты. Однако вторая **точка зрения является наиболее патогенетически оправданной, поскольку воспалительный процесс**, индуцированный «сиюминутно» в ходе прямого воздействия инфекта, «не терпит полумер» и по сути является острым эндометритом с характерной клинической симптоматикой. Вместе с тем острый эпизод может стать отправной точкой для ХЭ, поскольку он служит началом для «порочного круга» аномального персистирующего воспаления, постепенно «набирающего обороты», что на настоящий момент уже доказано [15, 16, 20].

Основным морфологическим субстратом ХЭ является воспалительная инфильтрация ткани и гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Так, у пациенток с ХЭ отмечается значительное повышение содержания цитотоксических Т-лимфоцитов (CD-8), В-лимфоцитов (CD-20) и плазмоцитов (CD-138), гиперэкспрессия интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-1 β и фактора некроза опухоли (ФНО) α , а также дисбаланс Т-хелперов 1-го и 2-го типов [17–19]. Кроме того, у пациенток данной когорты отмечается снижение экспрессии противовоспалительного цитокина – ИЛ-11, способствующего «адекватной» или полноценной имплантации плодного яйца. Супрессия данного медиатора нарушает ключевые процессы децидуализации эндометрия и, как следствие, способствует реализации ряда репродуктивных неудач, включая повторные неудачи имплантации и привычное невынашивание [21].

Таким образом, необходимо резюмировать, что ХЭ по своей сути является типичным примером персистирующего аномального воспаления, которое реализуется после взаимодействия инфекта (или группы микроорганизмов) с toll-подобными рецепторами эндометрия. И в этой связи становится очевидно, что борьба с причинным микроорганизмом не является состоятельной с точки зрения эффективности. Наша ключевая цель – прерывание этой порочной цепочки. Однако об этом несколько позже.

Диагностика хронического эндометрита: на ринге контраверсий

Одним из наиболее контраверсионных вопросов в рамках обсуждаемой нозологии является его диагностический алгоритм, который до сих пор разнится от исследования к исследованию. Несмотря на это, на настоящий момент «золотым стандартом» диагностики ХЭ является морфологическое исследование с обнаружением плазматических клеток (CD-138+) в материалах, полученных в ходе гистероскопии и прицельной биопсии эндометрия [22].

И здесь мы подошли к обсуждению самого спорного вопроса, к консенсусу, в котором медицинское сообщество до сих пор не пришло к единому мнению: **какое количество обнаруженных клеток CD-138+ необходимо для верификации болезни?** В данном контексте необходимо отметить результаты метаанализа А. Santoro и соавт. (2023 г.), в котором авторам удалось установить взаимосвязь между репродуктивными неудачами и определенным числом плазмоцитов в исследуемых образцах эндометрия. Так, было доказано, что обнаружение 5 и более плазмоцитов в 10 полях зрения при максимальном увеличении ассоцииро-

вано с развитием имплантационных неудач у пациенток, страдающих ХЭ ($p=0,007$). При этом обнаружение менее 5 клеток в образце ткани не имело клинической значимости [23]. Исходя из этого, важно отметить, что на сегодняшний день определено число плазмодитов, свидетельствующих о наличии ХЭ. Однако по-прежнему мы рекомендуем проводить комплексный диагностический алгоритм, объединяющий оценку клинико-анамнестических данных и гистологическую верификацию.

Как мы отметили, клиническая картина у пациенток с ХЭ может и вовсе отсутствовать, или иметь малосимптомное течение. Однако, согласно имеющимся данным, ХЭ может **манifestировать аномальными маточными кровотечениями, диспареунией, тазовой болью**, а также обильными выделениями из половых путей. При этом ключевыми **анамнестическими уточнениями**, способными «повернуть» диагностический поиск в правильную/нужную сторону, является **наличие репродуктивных неудач, а именно повторных неудач имплантации или привычного невынашивания беременности** [21]. В этой связи важно отметить, что у пациенток с перечисленными жалобами следует морфологически верифицировать ХЭ.

Вместе с тем, кроме перечисленных подходов к верификации ХЭ, большое внимание уделяется визуализационным методам, а именно гистероскопии. На сегодняшний день **сформулированы ключевые гистероскопические признаки ХЭ** [24, 25]:

- микрополипы эндометрия (до 1–2 мм);
- локальная или диффузная гиперемия эндометрия;
- стромальный отек, вызывающий утолщение и побледнение эндометрия в фолликулярной фазе менструального цикла вместо секреторной.

Согласно имеющимся результатам, наличие микрополипов эндометрия является патогномоничным диагностическим критерием ХЭ. Обнаружение данных структур в ходе гистероскопии позволяет повышать диагностику ХЭ с точностью до 93,4% [25].

Исходя из всего сказанного, необходимо отметить, что **диагностический поиск ХЭ должен осуществляться комплексно и включать оценку клинико-анамнестических данных, визуализационный/гистероскопический контроль, а также гистологическое исследование с определением числа плазматических клеток.**

Современные возможности терапии хронического эндометрита

На сегодняшний день, согласно международным рекомендациям, основой терапии ХЭ **остается антибактериальная терапия, что, конечно же, является весьма контрверсионным** [24]. Как мы отметили, ХЭ – это персистирующий аномальный воспалительный процесс в базальном эндометриальном компартменте. И данная точка зрения принята большинством исследователей. Необходимо отметить, что этиотропная терапия является оптимальной **в контексте доказанного или потенциально значимого возбудителя**. В контексте использования антибактериальной терапии в лечении ХЭ **при отсутствии доказанного или потенциально значимого возбудителя можно применить весьма колкую и вместе с тем актуальную поговорку: «после драки кулаками не машут»**. Действительно, когда патогенный микроорганизм или их ассоциация «прореагировали» с рецепторами на поверхности клеток эндометрия, порочный круг патогенеза уже запущен и его не остановить. Более того, логические размышления об актуальности АБ-терапии ХЭ могут привести к весьма интересной мысли о том, что нередко ХЭ является прямым продолжением острого эпизода, лечение которого без антибиотиков не обходится. И в этой связи становится совершенно очевидно, что дополнительная АБ-терапия латентного персистирующего аномального воспаления, **уже никак не связанного с динамическим воздействием инфекта, не приведет ни к чему,**

Результаты АБ-терапии у пациенток с ХЭ [26–30] <i>Summary of the available controversial outcomes of antimicrobial therapy in patients with chronic endometritis [26-30]</i>		
Исследование	Выборка	Результаты
«За»		
D. Song и соавт. (2021 г.)	n=132	Снижение частоты верификации ХЭ; отсутствие различий в репродуктивных исходах, в сравнении с пациентками без АБ-терапии
E. Cicinelli и соавт. (2021 г.)	n=64	АБ-терапия была эффективна у 32,25% пациенток; отсутствие данных о влиянии АБ-терапии на репродуктивные исходы
«Против»		
H. Duan и соавт. (2022 г.)	n=7218 (330 женщин с ХЭ и 6888 без него)	Частота ранних репродуктивных потерь у пациенток с ХЭ и АБ-терапией оказалась выше; частота наступления клинической беременности статистически не различалась
X. Cheng и соавт. (2022 г.)	Метаанализ	Использование АБ-терапии не имеет никаких преимуществ перед отсутствием лечения ХЭ; частота успешной имплантации, коэффициент живорождения и встречаемость невынашивания беременности были выше в группе после получения АБ-терапии
K. Kitaya, T. Yasuo (2023 г.)	Систематический обзор	На сегодняшний день отсутствуют рандомизированные клинические исследования, доказывающие позитивное влияние АБ-терапии на увеличение частоты живорождения у пациенток с ХЭ

кроме негативных иммуносупрессивных побочных эффектов и антибиотикорезистентности. Но, несмотря на все сказанное, на просторах международных научных баз данных фигурирует немало исследований, доказывающих высокую эффективность антибактериальной терапии в лечении ХЭ. Но здесь возникает большой вопрос: **а хронический эндометрит ли это вообще? с доказанным или потенциально значимым инфектом?** Наличие клинической симптоматики и положительный эффект от использования антибиотиков может направлять лишь на мысль о наличии абортивной или латентной формы острого эндометрита. И, конечно же, данный факт является прямым результатом отсутствия четко сформулированных диагностических критериев ХЭ, а обнаружение плазмодитов в биоптате, в свою очередь, может отмечаться при острой форме заболевания. Использование описанного комплексного алгоритма позволит разграничить две такие похожие и одновременные такие разные с патогенетической точки зрения нозологии и выбрать верный терапевтический алгоритм. В качестве демонстрации контрарверсионности АБ-терапии у пациенток с ХЭ мы представляем сводку имеющихся противоречивых результатов данного метода лечения (см. таблицу).

Таким образом, необходимо отметить, что антибактериальная терапия в рамках лечения ХЭ (**при отсутствии доказанного или потенциально значимого возбудителя**) не является оправданной как с клинической, так и с патогенетической точки зрения. Имеющиеся результаты научных исследований демонстрируют **выраженную гетерогенность полученных данных и не позволяют сделать конкретных клинических выводов.** В этой связи важно резюмировать, что АБ-терапия ХЭ актуальна лишь **при условии обнаружения конкретного (доказанного или потенциально значимого) инфекта.** Исходя из этого, важно рассмотреть другие патогенетически оправданные методы терапии ХЭ.

На сегодняшний день в арсенале клинициста имеются альтернативные и патогенетически оправданные методы лечения ХЭ, к которым относят физиотерапию и ферментную/антифиброзную терапию.

К современным методам физиотерапии ХЭ относят ультразвуковую, внутрисполостную фотодинамическую терапию, а также электромагнитное лечение и импульсную электротерапию. Так, УЗ-кавитация полости матки позволяет достичь противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов, тем самым блокируя ключевые патогенетические звенья развития ХЭ [31]. Инфракрасное лазерное remodelирование за счет своего термального воздействия и локального «прогревания» тканей стимулирует процессы ангиогенеза и регенерации эндометрия, способствуя восстановлению его гистоархитектоники и имплантационной состоятельности [32]. Аналогичным эффектом обладает электроимпульсная терапия (ЭИТ), стимулирующая ангиогенез и улучшающая перфузионные показатели в ткани. Кроме того, ЭИТ стимулирует пролиферативные

и регенераторные показатели эндометрия за счет повышения экспрессии трансформирующего и эпидермального факторов роста, что было доказано результатами исследования отечественных коллег [31].

Таким образом, физиотерапия демонстрирует ряд клинически и патогенетически оправданных **саногенетических эффектов в контексте терапии ХЭ.** Бережное и контролируемое воздействие **физических факторов** способствует восстановлению **гистоархитектоники эндометрия** и одновременно предотвращает развитие ряда негативных побочных эффектов, ассоциированных с фибропластическими изменениями.

Однако наиболее интересной и консервативной методикой лечения ХЭ **является использование антифиброзной ферментной терапии.** Ключевое обоснование актуальности антифиброзной терапии ХЭ кроется в патогенезе самого заболевания. Ключевые паттерны воспалительного процесса стимулируют дифференцировку фибробластов и, соответственно, избыточную продукцию коллагеновых волокон в строме, что приводит к фиброзным изменениям эндометрия и развитию его имплантационной несостоятельности [33, 34]. Более того, длительно существующие фиброзные изменения тканей постепенно становятся необратимыми, что может стать причиной резистентного к любым воздействиям «гипопластичного эндометрия» и способствовать формированию стойкого маточного фактора infertility и невынашивания беременности. Именно поэтому антифиброзная и противовоспалительная терапия является патогенетически оправданной и может использоваться в рамках комбинированного лечения ХЭ. В РФ зарегистрирован препарат бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза), обладающий выраженным антифиброзным эффектом за счет деполимеризации коллагеновых волокон, который может легитимно использоваться в рамках действующей инструкции по применению для комплексной терапии ХЭ. Кроме того, данный препарат обладает выраженным противовоспалительным эффектом за счет снижения выработки ключевых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α) [39].

Исходя из всего сказанного, необходимо рассмотреть имеющиеся результаты клинического использования антифиброзной терапии бовгиалуронидазой азоксимером (Лонгидаза) в рамках комплексного лечения ХЭ.

• По данным Н.И. Тапильской и др. (2020 г.), использование бовгиалуронидазы азоксимера в комплексной терапии ХЭ способствует купированию интенсивного воспалительного процесса (элиминация плазматических клеток) и фиброзных изменений в эндометрии. Исследователями было установлено, что после антибактериальной терапии ХЭ с использованием трех курсов Лонгидазы частота выявления микроорганизмов в полости матки существенно снизилась: *Staphylococcus spp.* – на 25%, *Enterobacteriaceae spp.* – на 18%, *Streptococcus spp.* – на 40%, *Gardenerella vaginalis* – на 22% и *Bacteroides spp.* – на 17% ($p < 0,05$). Вместе с тем авторами был доказан позитивный клинический эффект, связанный с успешным наступле-

нием беременности у трех пациенток изучаемой когорты. Таким образом, следует подчеркнуть, что использование бовгиалуруонидазы азоксимера в комплексе с антибактериальными препаратами способствовало снижению частоты бактериальной контаминации полости матки и повышению эффективности терапии ХЭ [35].

- По данным Э.В. Вартанян и соавт. (2018 г.), использование бовгиалуруонидазы азоксимера в рамках комплексной терапии ХЭ способствовало значимому увеличению толщины эндометрия, а также нормализации перфузионных показателей и рецептивного профиля ткани. После проведенного лечения у 50% пациенток полностью купировались клиничко-морфологические паттерны ХЭ, а у 57,1% женщин отмечалось наступление спонтанной беременности [36].

- По данным В.Е. Балан и соавт. (2014 г.), использование бовгиалуруонидазы азоксимера в составе комплексной терапии ХЭ способствует повышению эффективности сопутствующих методов лечения в связи с ремоделированием эндометрия и нормализацией его гистоархитектоники [37].

- По данным исследования Е. Trizna и соавт. (2021 г.), бовгиалуруонидаза азоксимер разрушает как моно-, так и двухвидовые биопленки, образуемые различными бактериями. После 4-часовой обработки 750 МЕ фермента остаточные биопленки *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* сохранили около 50% от их первоначальной массы. Биомасса двухвидовых биопленок, образованных этими четырьмя видами, была уменьшена в 1,5 раза после 24-часовой обработки, в то время как значительное разрушение *S. aureus* – *P. aeruginosa* и *S. aureus* – *K. pneumoniae* также наблюдалась и после 4 ч воздействия бовгиалуруонидазой азоксимер. Кроме того, при применении бовгиалуруонидазы азоксимер повышалась эффективность различных противомикробных препаратов против бактерий, внедренных в биопленку. Эти данные указывают на то, что бовгиалуруонидаза азоксимер разрушает структуру биопленки, облегчая проникновение противомикробных препаратов через биопленку, повышая их эффективность [38]. Эти свойства бовгиалуруонидазы азоксимер в рамках комплексной терапии ХЭ позволяют существенно увеличить биодоступность и эффективность других методов лечения (в частности АБ-терапии).

- Согласно результатам исследования В.Н. Локшина и соавт. (2023 г.), использование бовгиалуруонидазы азоксимера в качестве компонента комплексной терапии ХЭ у женщин с повторными неудачами имплантации способствовало значимому редуцированию локальной воспалительной реакции с уменьшением среднего содержания CD138+ плазмочитов в группе женщин, получавших бовгиалуруонидазу азоксимер с клинически значимых 13 клеток на 10 hpf до 0,88 клетки на 10 hpf, что в сравнении с группой контроля (уменьшение с 16,4 до 6,48 клетки на 10 hpf) оказалось статистически достоверным ($p < 0,001$). Кроме того, после проведенной терапии у пациенток отмечалось значимое повышение частоты наступления беременности после криопереноса ($p < 0,001$) и частоты живорождения ($p = 0,008$) [40].

Заключение

Таким образом, важно резюмировать, что ХЭ «от патогенеза до терапии» по-прежнему остается наиболее контрверсионным вопросом современной гинекологии. В основе патогенеза ХЭ лежит дисбиоз полости матки с последующей реализацией ключевых воспалительных каскадов. Не менее важным является отсутствие унифицированного диагностического алгоритма ХЭ. При этом следует помнить о том, что гистероскопия с прицельной биопсией и последующим морфологическим исследованием эндометрия повышает диагностическую информативность ХЭ.

Особую актуальность приобретают альтернативные методы коррекции ХЭ, включая физиотерапию и ферментную/антифиброзную терапию бовгиалуруонидазой азоксимером (Лонгидаза). Оба метода лечения обладают патогенетически оправданным действием (за счет индукции механизмов саногенеза и снижения интенсивности фиброза) и способствуют эффективной регенерации эндометрия и восстановлению его гистоархитектоники.

Таким образом, на сегодняшний день антифиброзная терапия с использованием бовгиалуруонидазы азоксимера (Лонгидаза) в комплексном лечении ХЭ является крайне актуальной, демонстрирует высокую клиническую эффективность в преодолении неудач имплантации у пациенток изучаемой когорты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):251-57.
2. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2021;115(3):546-60.
3. Song D, Feng X, Zhang Q et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod Biomed Online.* 2018;36(1):78-83.
4. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction [J]. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951-60.
5. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S et al. Endometritis: new time, new concepts [J]. *Fertil Steril.* 2018;110(3):344-50.
6. Vitagliano A, Laganà AS, De Ziegler D et al. Chronic Endometritis 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.
7. Polisseni F, Bambirra EA, Camargos AF. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;55(4):205-10.
8. Puente E, Alonso L, Laganà AS, et al. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250.

9. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota – new player in town. *Fertil Steril*. 2017;108(1):32-9.
10. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstetric Gynecol*. 2015;212(5):611-e1.
11. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstetric Gynecol*. 2016;215(6):684-703.
12. Carosso A, Revelli A, Gennarelli G et al. Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. *J Assisted Reprod Genet*. 2020;37:2315-26.
13. Petrova MI, Lievens E, Malik S et al. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Frontiers in Physiology*. 2015;(6):129628.
14. Vomstein K, Reider S, Böttcher B et al. Uterine microbiota plasticity during the menstrual cycle: Differences between healthy controls and patients with recurrent miscarriage or implantation failure. *Journal of Reproductive Immunology*. 2022;151:103634.
15. 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):1639-50. DOI: 10.1111/jog.14366
16. Wiesenfeld HC, Sweet RL, Ness RB et al. Comparison of acute and sub-clinical pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis*. 2005;32(7):400-5. DOI: 10.1097/01.olq.0000154508.26532.6a
17. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2019;(9):139-46. DOI: 10.18565/aig.2019.9.139-146
Dicke G.B., Ostromensky V.V. Violation of the immune status in chronic endometriosis and the experience of its correction through local cytokinotherapy. *Obstetrics and gynecology*. 2019;(9):139-46. DOI: 10.18565/aig.2019.9.139-46 (in Russian).
18. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А. и др. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;64(4):69-77.
Tolibova G.H., Tral T.G., Kleshchev M.A. et al. Endometrial dysfunction: an algorithm for histological and immunohistochemical examination. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;64(4):69-7 (in Russian).
19. Li Y, Yu S, Huang C et al. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometriosis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril*. 2020;113(1):187-96.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.001
20. Галкина Д.Е., Макаренко Т.А. Современные представления об этиологии патогенетических механизмов хронического эндометрита. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(1):115-26. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.362
Galkina D.E., Makarenko T.A. Modern ideas about the etiology of pathogenetic mechanisms of chronic endometriosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(1):115-26. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.362 (in Russian).
21. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A et al. Chronic endometriosis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(12):2897-911. DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8
22. Huang W, Liu B, He Y et al. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometriosis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2020;140:103146. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103146
23. Santoro A, Travaglino A, Inzani F et al. The role of plasma cells as a marker of chronic endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Biomedicine*. 2023;11(6):1714.
24. Taylor M, Jenkins SM, Pillarisetty LS. Endometriosis. [Updated 2023 Oct 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
25. Puente E, Alonso L, Laganà AS et al. Chronic endometriosis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):250.
26. Song D, He Y, Wang Y et al. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometriosis: a prospective randomized control trial. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1549-56. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.019
27. Cicinelli E, Resta L, Loizzi V et al. Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1541-8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.018
28. Duan H, Li X, Hao Y et al. Risk of spontaneous abortion after antibiotic therapy for chronic endometritis before in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection stimulation. *Fertil Steril*. 2022;118(2):337-46. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.026
29. Cheng X, Huang Z, Xiao Z, Bai Y. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(8):1797-813. DOI: 10.1007/s10815-022-02558-1
30. Kitaya K, Yasuo T. Commonalities and Disparities between Endometriosis and Chronic Endometritis: Therapeutic Potential of Novel Antibiotic Treatment Strategy against Ectopic Endometrium. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2059.
31. Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Орехов Р.Е. и др. Повторные неудачи имплантации: этиология и возможности физиотерапии. *Трудный пациент*. 2020;18(8-9):20-4. DOI:10.24411/2074-1995-2020-10055
Orazov M.R., Silantjeva E.S., Orekhov R.E. et al. Repeated Implantation Failures: Etiology And Physiotherapy Possibilities. *Difficult Patient*. 2020;18(8-9):20-4. DOI:10.24411/2074-1995-2020-10055 (in Russian).
32. Зиновьева О.С., Мотовилова Т.М., Качалина Т.С. и др. Влияние сочетанной плацентарной терапии и инфракрасного спектра лазера на гемодинамические нарушения в гипопластичном эндометрии. *Медицинский альманах*. 2018;6(57):94-7. DOI: 10.21145/2499-9954-2018-6-94-97
Zinovieva O.S., Motovilova T.M., Kachalina T.S. et al. The effect of combined placental therapy and infrared laser spectrum on hemodynamic disorders in hypoplastic endometrium. *Medical Almanac*. 2018;6(57):94-7. DOI:10.21145/2499-9954-2018-6-94-97 (in Russian).
33. Liu L, Yang H, Guo Y et al. The impact of chronic endometriosis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2019;111(5):1002-10.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.006
34. de Ziegler D, Pirtea P, Ayoubi JM. Inflammation and uterine fibrosis: the possible role of chronic endometriosis. *Fertil Steril*. 2019;111(5):890-1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.005
35. Тапильская Н.И., Савичева А.М., Шалепо К.В., Копылова А.А. Опыт лечения хронического эндометрита. *Гинекология*. 2020;22(4):68-70. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200312
Tapol'skaya NI, Savicheva AM, Shalepo KV, Kopylova A.A. Experience in the treatment of chronic endometriosis. *Gynecology*. 2020;22(4):68-70. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200312 (in Russian).
36. Варганян Э.В., Девятова Е.А., Цатурова К.А., Аглымова Д.Р. Роль системной терапии при бесплодии и неудачах реализации репродуктивной функции. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(1):5-16. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.005-015
Vartanyan E.V., Devyatova E.A., Tsaturova K.A., Aglyamova D.R. Role of combined therapy in the treatment of patients with infertility and reproductive failures. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(1):5-16. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.005-015 (in Russian).
37. Балан В.Е., Журavel А.С. Возможности применения препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту, в гинекологии. *Эффективная фармакотерапия*. 2014 (23):50-4.
Balan V.E., Zhuravel A.S. The possibilities of using drugs containing hyaluronic acid in gynecology. *Effective pharmacotherapy*. 2014 (23):50-4 (in Russian).
38. Trizna E et al. Improving the efficacy of antimicrobials against biofilm-embedded bacteria using bovine hyaluronidase azoximer (Longidaza®). *Pharmaceutics*. 2021;13(11):1740.
39. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я. и др. Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь? *Гинекология*. 2022;24(2):144-9. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201417
Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Ismailzade S.Ya. et al. Intrauterine synechiae and chronic endometriosis – is there a causal relationship? *Gynecology*. 2022;24(2):144-9. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201417 (in Russian).



ЛОНГИДАЗА®
Бовгиалуронидаза азоксимер

СВОБОДА ОТ ФИБРОЗА



Лонгидаза® в составе комплексной терапии способствует:

- ◆ снижению выраженности болевого синдрома в 2 раза при эндометриозе и аденомиозе¹
- ◆ уменьшению воспалительных и спаечных процессов в малом тазу²
- ◆ повышению эффективности антибиотиков за счет разрушения биопленок³
- ◆ повышению шансов на наступление беременности⁴

 **Petrovax**

ООО «НПО Петровакс Фарм»

142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, Сосновая ул., д. 1. Тел./факс: +7 (495) 730-75-45/60, email: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru

¹ Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Духин А.О., Токтар Л.Р., Орехов Р.Е., Читанова Ю.С. Эффективность комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом // Трудный пациент. 2020; № 4, том 18: 34–40.

² Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Профилактика и лечение спаечной болезни органов малого таза у женщин на фоне обострения хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов // Медицинский вестник. 2008; № 28 (495).

³ Тризна Е.Ю., Байдамшина Д.Р., Виницкий А.А., Каюмов А.Р. Влияние in vitro изолированного и сочетанного с антибактериальными средствами применения бовгиалуронидазы азоксимер на целостность бактериальной биопленки и жизнеспособность микроорганизмов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020. 83 (2): 38–44. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-2-38-44>

⁴ Крутова В.А., Болотова Е.В., Дудникова А.В. и др. Опыт лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста // Врач. 2022; 33 (8): 62–66. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-08-13>.

PVX/LG-GYN/280124R ЛПС-002940/07 от 11.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

40. Локшин В.Н., Аскар Е., Рыбина А.Н. и др. Опыт применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с повторными неудачами имплантации. *Акушерство и гинекология*. 2023. DOI: 10.18565/aig.2023.119

Lokshin V.N., Askar E., Rybina A.N. et al. The experience of using azoximer hyaluronidase in the complex treatment of chronic endometritis in women with repeated implantation failures. *Obstetrics and Gynecology*. 2023. DOI: 10.18565/aig.2023.119 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

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

Поступила в редакцию: 19.03.2024

Поступила после рецензирования: 26.03.2024

Принята к публикации: 28.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

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

Received: 19.03.2024

Revised: 26.03.2024

Accepted: 28.03.2024



Хронический эндометрит в развитии аномальных маточных кровотечений, эндометриальной дисфункции и других нарушений репродукции (обзор литературы)

Р.Ю. Митрелис^{1,2✉}, Л.М. Михалева^{1,3}, М.Р. Оразов⁴, С.А. Михалев^{3,5}, Т.Ю. Кобызева²

¹ «НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына» ФГБНУ «РНИЦ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

² ООО «Лечебный центр», Москва, Россия;

³ ГБУЗ «Государственная клическая больница №31 им. акад. Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

⁵ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉ abelyarrin@yandex.ru

Аннотация

Аномальные маточные кровотечения, широко распространенные в когорте женщин фертильного возраста, несомненно, являются чрезвычайно важным фактором, снижающим качество жизни. Персистирующее воспаление эндометрия является патогенетическим звеном, ассоциированным с дисфункцией эндометрия. В статье отражена современная парадигма этиологии, патогенеза и менеджмента пациенток с аномальными маточными кровотечениями на фоне хронического эндометрита по данным отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, хронический эндометрит, эндометриальная дисфункция.

Для цитирования: Митрелис Р.Ю., Михалева Л.М., Оразов М.Р., Михалев С.А., Кобызева Т.Ю. Хронический эндометрит в развитии аномальных маточных кровотечений, эндометриальной дисфункции и других нарушений репродукции (обзор литературы). *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (3): 27–38. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00371

Chronic endometritis in the development of abnormal uterine bleeding, endometrial dysfunction and other reproductive disorders (literature review)

Rina Yu. Mitrelis^{1,2✉}, Liudmila M. Mikhaleva^{1,3}, Mekan R. Orazov⁴, Sergey A. Mikhalev^{3,5}, Tatyana Yu. Kobyzeva¹

¹ Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyna – Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia;

² OJSC "Treatment Centre", Moscow, Russia;

³ Municipal Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia;

⁴ Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

⁵ Pirogov National Medical and Surgical Centre, Moscow, Russia

✉ abelyarrin@yandex.ru

Abstract

Abnormal uterine bleeding (AUB), common in a cohort of women in the reproductive period, is undoubtedly an extremely important factor reducing quality of life. Persistent endometrial inflammation is a pathogenetic link associated with endometrial dysfunction. The article reflects the modern paradigm of etiology, pathogenesis and management of patients with AUB on the background of chronic endometritis according to the data of domestic and foreign literature.

Keywords: abnormal uterine bleeding, chronic endometritis, endometrial dysfunction.

For citation: Mitrelis R.Yu., Mikhaleva L.M., Orazov M.R., Mikhalev S.A., Kobyzeva T.Yu. Chronic endometritis in the development of abnormal uterine bleeding, endometrial dysfunction and other reproductive disorders (literature review). *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (3): 27–38. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00371

Аномальные маточные кровотечения (АМК) среди женщин репродуктивного возраста распространены довольно в широких пределах от 3% до 50% как в России, так и во всем мире. В настоящее время по клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов диагноз «аномальные маточные кровотечения» определяется кровотечениями по продолжительности (больше 8 сут), объему кровопотери (более 80 мл) и/или частоте (меньше 24 дней).

Нормальный менструальный цикл женщины репродуктивного возраста имеет длительность от 24 до 38 дней, длительность менструации варьирует от 7 до 9 дней, с кровопотерей от 5 до 80 мл [1]. Более 50% женщин с АМК не обращаются к гинекологу за медицинской помощью, несмотря на ее доступность в настоящее время. Данный фактор способствует случайной частоте ошибок в заниженных показателях распространенности АМК. Это связано с тем, что нередко пациентки об-

Симптомы АМК по данным FIGO (2018 г.) <i>Symptoms of abnormal uterine bleeding according (FIGO, 2018)</i>	
Показатель	Характеристика
Частота	Отсутствие менструации = аменорея Редкая (более 38 дней) Нормальная (≥ 24 дней ≤ 38 дней) Частая (<24 дней)
Длительность	Нормальная (≤ 8 дней) Длительная (>8 дней)
Регулярность	Регулярные (цикл варьирует $\leq 7-9$ дней) Нерегулярные (цикл варьирует $\geq 8-10$ дней)
Объем кровопотери (определяет пациент)	Легкая Нормальная Тяжелая

ращаются за клинической помощью к гинекологу уже в условиях только манифестации маточного кровотечения, несмотря на высокую доступность медицинских услуг в современном мире. Поэтому определение точной распространенности АМК в данное время остается достаточно вариативной [2, 3].

АМК влияют на различные уровни благополучного жизненного статуса женщины [4]. Кроме того, АМК провоцируют железодефицитные анемии и их последствия влияют на самочувствие женщины, что является фактором, увеличивающим материнскую заболеваемость и смертность у беременных женщин, страдающих анемией [5]. Женщины с нарушениями менструального цикла часто предъявляют жалобы на тревожность, депрессивное состояние, бессонницу или сонливость, снижение либидо по сравнению с женщинами, не имеющими нарушений менструального цикла [6]. В таблице приведены показатели и соответствующие им характеристики АМК по данным FIGO (2018 г.).

Классификация и терминология

Длительный период не существовало единой концепции и универсализации классификационной системы АМК, что вызывало большие затруднения при проведении научных исследований и стандартизации лечения пациенток. В 2011 г. Международная федерация гинекологии и акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) сформировала единую систему, классифицирующую АМК, – PALM–COEIN [7].

PALM–COEIN – это сокращенное обозначение единой системы, классифицирующей основные факторы АМК. «PALM» представляет структурные причины кровотечений. «COEIN» – неструктурные причины. «N» характеризует, как «не классифицировано иначе».

- P: полип;
- A: аденомиоз;
- L: лейомиома;
- M: гиперплазия/рак эндометрия;
- C: коагулопатия/нарушение свертываемости крови;
- O: овуляторная дисфункция;
- E: эндометриальные причины;
- I: ятрогенные причины;
- N: не классифицировано иначе;

В соответствии с данной системой у одной пациентки может быть одновременно не одна причина, приводящая к АМК. Однако важно отметить, что часть патологий, например полипы эндоцервикса или эндометрия, лейомиомы, могут не сопровождаться кровотечениями и, следовательно, не являться причиной АМК [1].

Проявления АМК в клинической практике разделяются на тяжелые менструальными кровопотери и межменструальные кровотечения. Ранее терминология была такова: «меноррагия», «менометроррагия» и «метроррагия». Межменструальные кровотечения, занимающие довольно весомое количество в популяции женщин репродуктивного возраста, увеличивают распространенность АМК до 75% и более.

Учитывая вариации продолжительности кровотечения, АМК следует дифференцировать на острые и хронические. Острое АМК характеризуется кровотечением, требующим экстренное медицинское вмешательство с целью предупреждения впоследствии кровопотери, несущей угрозу жизни. АМК острого течения наступает как само по себе, так и вследствие прогрессирующего хронического АМК. При хроническом АМК выявляются нарушения менструального цикла, представляющие собой межменструальные кровяные выделения, протекающие в течение нескольких месяцев [8–10]. Кроме того, существуют индивидуальные факторы нарушения менструального цикла, которые встречаются в подростковом или перименопаузальном возрасте [8–10].

Этиология и патогенез АМК

Многообразные аномальные физиологические процессы, являющиеся причиной нарушения работы физиологических, гемостатических, эндокринных и паракринных функций эндометрия, а также аномальной перистальтики матки, вызывают АМК [11].

Полип: АМК-Р. Причина АМК при полипах эндометрия распространена в пределах от 4% до 60%. Полипы эндометрия часто являются причиной всех типов АМК, но при этом в ряде случаев полипы, развиваясь в эндометрии, не приводят к развитию маточных кровотечений у женщин. Учитывая изложенное, можно выделить следующие причины развития полипов матки, к которым относятся: нарушение экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии, увеличение активности сигнальных путей, вызывающих гиперактивную пролиферацию и ангиогенез эндометрия, ослабление процессов апоптоза [12]. Помимо этого, по данным G.F. Peres и соавт. и M.J. Harmsen и соавт., генетические мутации и гиперэкспрессия ароматазы слизистой оболочки матки, которая повышает местный эстрогенный сигнал, может предшествовать возникновению полипов эндометрия [13, 14].

Аденомиоз: АМК-А. Аденомиоз представляет особое заболевание, характеризующееся присутствием желез эндометрия в миометрии с гипертрофией гладкой мышечной ткани [15, 16]. Аденомиоз чаще выявляется у женщин позднего репродуктивного возраста [17]. Патогенез АМК при аденомиозе до настоящего времени до

конца не изучен. Как известно, у 1/3 пациенток аденомиоз протекает без клинических проявлений и в основном связан с иной патологией матки, например с гиперплазией, полипами эндометрия или лейомиомой [17].

Лейомиома: АМК-Л. Лейомиомы/миомы матки являются доброкачественными новообразованиями миометрия и распространены в широких пределах среди женской популяции репродуктивного возраста. Лейомиомы могут протекать без клинических симптомов, но у 20–50% женщин появляются симптомы, которые можно напрямую отнести к миоме [18]. Миомы снижают сократительную функцию миометрия, могут повреждать эндометрий субмукозными лейомиоматозными узлами, создавать застои крови в миометрии и эндометрии посредством механического сдавления венозного сплетения. В 2018 г. FIGO представлена классификация миомы матки в зависимости от локализации. Считается, что именно локализация миоматозного узла и определяет клиническую симптоматику или ее отсутствие, в частности, именно подслизистые лейомиомы являются предикторами тяжелого маточного кровотечения.

Злокачественная опухоль: АМК-М. Факторы, провоцирующие гиперактивную пролиферацию эндометрия, потенциально служат причиной развития гиперплазии эндометрия (ГЭ) и канцерогенеза. Предикторами эстрогеново-прогестеронного дисбаланса является длительная эстрогенная стимуляция, а также факторы, предотвращающие эффекты прогестерона, создавая дисгормональное состояние. Общеизвестно, что факторами риска гиперплазии эндометрия и рака эндометрия являются ожирение, бесплодие, отсутствие родов, селективные модуляторы рецепторов эстрогена, диабет и синдром Линча [19]. Причинами провокации АМК служит дефицит физиологического падения уровня прогестерона для дальнейшей инициации отторжения гипертрофированной слизистой полости матки, а также ее пролиферативная гиперактивность, гиперактивный ангиогенез, необходимый для форсированного роста эндометриальной ткани. Перечисленные выше причины нередко приводят к длительному, обильному кровотечению. Таким образом, факторы, не контролируемые последовательный каскад процессов влияния прогестерона на эндометрий, такие как нарушение жирового обмена, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет, эстроген-секретирующие опухоли яичников и прием тамоксифена, напрямую повышают риск возникновения рака эндометрия [20]. Типичная клиническая картина АМК, индуцированного раком эндометрия, является нерегулярной и непрерывной. Важно отметить, что кровотечение формируется вторично по отношению к дезинтеграции сосудов эндометрия вследствие инвазии злокачественной опухоли и патологического неоваскулогенеза [21].

Коагулопатия: АМК-С. Как известно, коагулопатиями страдают 13% женщин с АМК. Значительная часть из этого количества пациенток имеют болезнь Виллебранда [22]. Патологии гемостаза выявляются у

90% женщин при тщательном сборе структурированного анамнеза [1]. Выделяют 4 клинических варианта АМК-С: 1 – АМК во время антикоагулянтной терапии (в настоящее время это группа АМК-1); 2 – АМК с наследственными нарушениями свертываемости; 3 – АМК, ассоциированное с цитопениями (в частности, тромбоцитопенией); 4 – АМК при серповидноклеточной анемии.

Овуляторная дисфункция: АМК-О. Причиной АМК также может быть овуляторная дисфункция, которую провоцируют нерегулируемое влияние эстрогенов на слизистую оболочку полости матки, катализируя гиперактивную пролиферацию и утолщение функционального слоя, что приводит к дальнейшим нарушениям менструального цикла в виде обильных менструаций, межменструальных кровяных выделений, задержки менструации. В данную категорию включают следующие патологические состояния при эндокринопатиях: гипотиреоз, гиперпролактинемия, синдром поликистозных яичников; потеря массы тела или ожирение, анорексия, психическое перенапряжение и экстремальные физические нагрузки также могут являться причиной ановуляторных циклов. Длительный прием наркотических веществ, как известно, усиливает уровень дофамина, поэтому включен в данную категорию. АМК-О – является диагнозом исключения.

Эндометриальная дисфункция: АМК-Е. По данным современной литературы, до сих пор не изучены регуляторные процессы инициации и остановки менструального кровотечения. Реэпителизацию поверхностного эпителия эндометрия в настоящее время не принято оценивать ведущим фактором прекращения кровотечения, поскольку имеются данные гистологических подтверждений, что полная реэпителизация наблюдается уже в первые два дня менструации. В эндометриально-стромальном компартменте человека осуществляется систематический физиологический ангиогенез. В настоящее время подразумевается, что фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) продуцируется внутрисосудистыми нейтрофилами. Аномальный физиологический ангиогенез иницирует аномальные кровеносные сосуды с неполноценными стенками и вызывает развитие АМК. Также известно, что модифицирована экспрессия маркеров дифференцировки эндотелия сосудов при АМК [23]. АМК данной категории формируются в результате процессов активации ангиогенеза, усиленной продукции провоспалительных цитокинов, увеличения локального фибринолиза и дисбаланса простагландинов. Описанные процессы соответствуют персистирующему воспалению слизистой оболочки полости матки, а именно хроническому эндометриту (ХЭ).

Ятрогенные причины: АМК-И. Ятрогенными индукторами АМК является назначение экзогенной терапии, которая может привести к маточному кровотечению. К этой категории относятся АМК, сопряженные с использованием системной фармакотерапии или внутриматочных систем или устройств. Помимо половых стероидов, эта группа включает нестероидные лекарствен-

ные препараты, приводящие к ановуляции, препараты, оказывающие действие на метаболизм дофамина, в частности фенотиазины и трициклические антидепрессанты. Пациентки с АМК, связанные с приемом антикоагулянтов, в новом пересмотре считаются ятрогенными и классифицируются – АМК-I [1]. Данная группа препаратов представляет собой: антагонисты витамина К и современные пероральные прямые антикоагулянты. Как известно, современные исследования продемонстрировали увеличенный риск АМК при приеме ривароксабана по сравнению с другими пероральными прямыми антикоагулянтами или варфарином.

Неклассифицированные как-либо иначе: АМК-N. Категория «АМК-N», «неклассифицированная как-либо иначе», была создана в исходной системе с целью установления причин АМК, которые встречаются крайне редко или трудно определены. Причины заключают в себе и выходят за рамки таких состояний, как артериовенозные мальформации, ниша после кесарева сечения, гипертрофия миометрия и другие нарушения функциональной состоятельности слизистой оболочки полости матки.

Особое место в настоящее время занимает категория эндометриальной дисфункции – АМК-E, поскольку существует глобальная проблема в клинической практике по недостатку общепринятых мер диагностики, лечения и раннего выявления ХЭ у женщин репродуктивного возраста. Генерирующее значение в развитии АМК, ассоциированного с ХЭ, имеют место заболевания женских половых органов воспалительного характера, в частности, которые развиваются после инфекций, передающихся половым путем, или после перенесенных внутриматочных вмешательств. Так, по данным Г.Т. Сухих (2013 г.), у 60% пациенток с ХЭ интенсивность кровянистых выделений отличалась от нормальных значений [24].

На протяжении последних лет, по данным научных исследований, идет активное изучение значимости ХЭ в развитии АМК [25–31]. По итогам исследований [25] ХЭ достоверно чаще диагностировался у пациенток с АМК, чем у здоровых женщин, увеличивая риск развития кровотечений.

Персистирующее воспаление эндометрия является патогенетическим звеном, ассоциированным с дисфункцией слизистой оболочки полости матки [28, 32, 30]. По заключениям В.Е. Радзинского (2019–2023 гг.), Л.М. Михалевой (2019–2023 гг.), М.Р. Оразова (2019–2023 гг.) ХЭ зачастую не имеет клинических проявлений на ранних этапах, следовательно, требуется разработка и выполнение общепринятых стандартов комплексного дообследования данной когорты пациенток.

ХЭ доминирует среди заболеваний эндометриальной дисфункции, частота обнаружения которого у женщин с бесплодием, по данным российских и зарубежных ученых, варьирует от 12% до 80% [31, 33–39]. Высокая распространенность ХЭ среди женщин репродуктивного возраста с бесплодием и ЭКО-неудачами определена специфичностью данного заболевания. Известно,

что среди инициирующих предикторов развития ХЭ крайне увеличилась роль внутриматочной контрацепции и внутриматочных вмешательств, искусственного прерывания беременности и инфекций, передаваемых половым путем, характеризующихся длительным бессимптомным течением [29, 40–44].

В настоящее время установлена ключевая роль ХЭ в патогенезе эндометриальной дисфункции, приводящей к последующей дезорганизации рецептивности эндометрия и нарушению репродуктивной функции [45, 46]. Также необходимо отметить, что при ХЭ происходит расстройство рецепторного механизма эндометриального компартмента, ввиду персистирующего воспаления, приводящего к снижению экспрессии рецепторов путем дезорганизации кровообращения ткани и фиброобразования стромы эндометрия [31, 37, 47].

Провоцирующим фактором возникновения ХЭ является нахождение микробного фактора длительное время в микробиоценозе влагалища [40, 42, 43]. По данным современной литературы, известно, что в микробиотопах слизистой оболочки полости матки преобладают комплексы облигатно-анаэробных микробов, микроаэрофилов и вирусов, тропных к эндометрию. Е. Cicinelli, D. De Ziegler и соавт. [48] выявили более 70% случаев ХЭ – это результат негонококковой, нехламидийной этиологии даже у пациентов из группы риска. В итоге активной жизнедеятельности в микробиоценозе влагалища патогенной или условно-патогенной микрофлоры, например *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* и *Mycoplasma hominis*, – развитие ХЭ. При иммуногистохимическом анализе биоптатов эндометрия у пациенток, страдающих бесплодием, связанным с эндометриальной дисфункцией, до 89,4% выявлена неспецифическая причина развития ХЭ и лишь у 1,4% женщин диагностировано гранулематозное воспаление с эозинофильной инфильтрацией, типичной для специфических механизмов развития ХЭ (например, хламидиоза) [31, 35–39, 42–47, 49–58].

В настоящее время, по данным зарубежных и российских ученых, известно, что невынашивания, причиной которых являются неразвивающаяся беременность и самопроизвольный аборт, развиваются при наличии инфекционного процесса, включающего два и более патогенных или условно-патогенных фактора, и диагностируются у 66% пациенток из количества всех инфицированных [37]; при этом микст-инфекция (бактериально-вирусная) встречается в 81,4% наблюдений, а моноинфекция – 18,6% [37, 43, 50, 54, 57].

В научной литературе существуют сведения, что в когорте пациенток с верифицированным ХЭ бесплодие диагностируется от 60,4% до 80% и относится к общепринятому термину – маточное бесплодие.

Усилия, направленные на распознавание процессов формирования патологических изменений в эндометрии и их связи с невынашиванием, популяризируют исследовательскую деятельность российских и зарубежных ученых.

На фоне длительного персистирующего воспаления, которое оказывает травмирующее воздействие на эндометрий, регенерация ткани не происходит, тем самым дезорганизуется тканевая гомеостаз и развивается комплексный механизм последующих микроповреждений и извращения физиологических процессов [44]. Поскольку клинические проявления ХЭ отличаются вариабельностью, а также зачастую имеют скрытую симптоматику, характерные клинические признаки не присутствуют [58]. Как известно, ХЭ выражается расстройством менструального цикла в виде обильных и длительных менструальных (более 7 дней) выделений, межменструальных кровотечений, сопровождающихся также синдромом хронических тазовых болей, бесплодием маточного генеза и невынашиванием беременности, диспареунией, длительными белями умеренного или обильного характера, альгодисменореей, преждевременными родами. Учитывая описанные проявления и последствия персистирующего воспалительного процесса слизистой оболочки полости матки, ХЭ значительно ухудшает качество жизни женщин репродуктивного периода. Однако существует немалый процент невыявленных случаев заболевания ввиду его второго «лика» проявления на первых этапах развития в стромально-эндометриальном компартменте, т.е. его бессимптомного течения на протяжении длительного времени. Данное стечение обстоятельств осложняет задачу клиницисту в своевременной диагностике заболевания и существенно может снизить качество жизни пациентке в последующем. К сожалению, несмотря на многочисленные исследования российских и зарубежных ученых на протяжении долгих лет, ХЭ продолжает занимать доминирующее место среди заболеваний пациенток репродуктивного возраста, и пока, к сожалению, с невысоким уровнем диагностики.

Нередко ХЭ сочетается с иными хроническими заболеваниями половых органов. Расстройства менструального цикла, ассоциированные с ХЭ, определяются до 84% случаев, сочетание ХЭ с сопутствующей патологией слизистой оболочки полости матки – от 34%, патологии шейки матки – от 24%. Известно, что риск невынашивания беременности, интегрируемое ХЭ, свидетельствует о повышенной угрозе в дальнейшем репродуктивных потерь, в процентном содержании доходящее до 15–24% [2, 37, 47].

Как известно, патогены микробиоценоза урогенитального тракта, вызывающие ХЭ, способны нарушать нормальные физиологические процессы, такие как программируемая гибель клеток – апоптоз, одновременно создавая персистирующее воспаление эндометрия [34, 41, 44].

При хроническом воспалении эндометриального компартмента развивается ряд сосудистых нарушений, приводящих к обеднению оксигенации стромы эндометрия. В результате ишемии формируются склеротические изменения спиральных артерий. В связи с персистенцией инфектов дестабилизируются эндотелиоциты, трансформируются коагуляционные свойства

крови, включается механизм тромбообразования. На фоне ишемии эндометриального компартмента при ХЭ снижается количество сетей капилляров, плотность сосудов уменьшается с геометрической прогрессией в зависимости от степени выраженности ХЭ. Вследствие этого трансформируется архитектура сосудов, которые становятся более извилистыми и с утолщенной стенкой. Данные патологические модификации сосудов препятствуют нормальному физиологическому кровотоку.

При хроническом персистирующем воспалении слизистой оболочки полости матки отмечается новообразование сосудов на системном уровне в связи с повышением концентрации в сыворотке крови сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF и снижением уровня растворимого типа рецепторов к VEGF [59, 60–62].

Кроме того, изменяется количественное и качественное соотношение клеток местной иммунной системы эндометрия, играющее ведущую роль в успешной имплантации бластоцисты и развитии оксигенации плаценты во время беременности.

Как известно, при ХЭ снижается количество прогестероновых рецепторов, в результате чего сокращается количество цитотоксических лимфоцитов, далее снижается прогестерон-индуцированный блокирующий фактор и растет количество НК. Таким образом, провоцируется иммунный ответ местного иммунитета, реализуемый лимфокин-активированными киллерами. Повышается количество цитокинов, прогрессирующих воспалительный процесс, активируется протромбиназа, дезорганизуя локальное кровообращение, где формируется персистирующий воспалительный процесс в эндометрии. Помимо этого существует вероятность образования тромбов. Комплекс вышеописанных процессов приводит к нарушениям менструального цикла, АМК, неразвивающейся беременности или к формированию плацентарной недостаточности [25, 29–31, 35, 50].

При имеющихся уже склеротических изменениях в базально-эндометриальном компартменте экспрессия рецепторов к прогестерону резко обеднена. Как известно, в течение менструального цикла здоровой женщины в овуляторную фазу выявляется выраженная экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону, в то время как при хроническом персистирующем воспалении эндометрия наибольшая выраженность рецепторов наблюдается в пролиферативную фазу [47, 51, 54, 57].

В настоящее время нередко дискутируется значение несоответствия антиоксидантной и противоположной ей систем в формировании ХЭ за счет воздействия повреждающих факторов свободных радикалов. В ходе обменных процессов кислорода в клетках формируются его активные формы. Дефинитивные субстраты метаболизма кислорода подвергают окислению липиды, находящихся в микроструктуре мембран клеток, разрушая целостность ДНК и белков, тем самым вызывая

повреждающее воздействие на клеточные составляющие [62–66].

Протективную функцию на клеточном уровне человека представляет собой антиоксидантная система. Антиоксидантная система предотвращает окисление липидов, тем самым создает барьер клеточной мембраны от агрессивных воздействий, нарушающих структуру мембраны. Физиологический процесс трансформации кислорода, используемый митохондриями, продуцирует свободные радикалы. Следовательно, излишняя выработка активных форм кислорода создает агрессивное влияние в структурах базально-эндометриального компартмента. Протекцию от данных агрессивных механизмов на клеточную мембрану создает антиоксидантная система, путем комплексной работы следующих ферментов: глутатион пероксидаза и редуктаза, каталаза и супероксиддисмутаза. Супероксиддисмутаза модифицирует финитные метаболиты кислорода в пероксид водорода, и последовательно произведенные метаболиты трансформируются в воду [66–72].

По данным современной литературы, важная роль отводится пероксидазной системе в запрограммированной гибели клеток, а также в опухолевом перерождении и клеточной пролиферации. Как известно, активные метаболиты кислорода активируют пролиферацию, в то время как антиоксидантная система инициирует противоположные процессы [34, 41, 46, 49, 73].

А.М. Sharkey и соавт. был сделан вывод о том, что посредством активизации антиоксидантной системы во время лечения ХЭ создается комплексный подход к реабилитации клеточных структур эндометрия, что первостепенно профилактирует малигнизацию, препятствует гипоплазии эндометрия, а также предотвращает формирование гиперплазии эндометрия [74].

Кроме того, ХЭ приводит к местному нарушению метаболизма тканей и клеточного иммунитета. Локально персистирующее воспаление создает венозную гиперемию, и, как следствие, происходит обеднение оксигенации тканей, провоцируя в дальнейшем гипоактивность метаболизма. Данный каскад нарушенного механизма физиологического метаболизма формируется как из-за недостатка кислорода, так и вследствие трансформации структуры митохондрий. Нарушение морфологии митохондрий происходит путем дифференциации этапов аэробного окисления глюкозы и накопления доставленной энергии в виде аденозинтрифосфорной кислоты. Инициация окисления глюкозы сопровождается аккумуляцией кислотных соединений, понижению pH локального воспаления. Преобладание катаболических процессов приводит к увеличению более мелких молекул, в результате чего развивается увеличение онкотического и осмотического давления. Метаболический каскад извращенных физиологических процессов влияет и на соединительную ткань, находящуюся периваскулярно, деградируя трофику ткани локального воспаления [40, 43, 46].

Хроническое воспаление эндометриального компартмента приводит к нарушению обмена кислорода в

строме эндометрия и его рецептивности. Это может приводить к нарушениям менструального цикла, а также к имплантационным нарушениям и ранней потере беременности [34, 37, 50, 51, 57].

Существует недостаточное количество исследований по проблеме ХЭ, ассоциированного АМК, а также отсутствует систематизация исследований АМК и его взаимосвязи с ХЭ.

В настоящее время патогенез ХЭ до конца не изучен, несмотря на его высокую распространенность в когорте гинекологических больных. По актуальным данным мировой и российской литературы имеются дифференциальные заключения о патогенезе ХЭ, о специфичности его развития и воздействия на эндометрий, влекущие за собой порой необратимые осложнения в женской репродуктивной системе.

В современной литературе известно два вида рецепторов эстрогена (ER) – это ER- α , связанный с пролиферативными изменениями клеток, и ER- β , ассоциированный с фазой секреции менструального цикла и подготовкой сосудистого русла к сбалансированному кровоснабжению и механизмам децидуализации стромы слизистой оболочки полости матки. Рецептор прогестерона (PR) представлен двумя базисными изоформами – PR-A и PR-B. Рецепторы прогестерона A и B сходны по строению, но имеют различие в наличии 164 аминокислотных остатков на N-концевой последовательности PR-B, которая отсутствует в рецепторе прогестерона A. Необходимо обратить внимание на то, что снижение экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов ER и PR в слизистой оболочке полости матки вне зависимости от фазы менструального цикла, свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса, приводящего в дальнейшем к эндометриальной дисфункции у пациенток с нарушением менструального цикла, бесплодию, невынашиванию беременности и неэффективным ВРТ-программам [46, 54, 57, 58].

Ведущую роль репродуктивного механизма женщины составляет стабильность физиологической микрофлоры и предотвращение воспалительных процессов. Местный иммунитет слизистой оболочки женских половых путей в разных ее отделах представлен определенным пулом Т-клеток, макрофагами/дендритными клетками, натуральными киллерами (NK), нейтрофилами и тучными клетками. Макрофаги, плазмоциты (синдиканы) и В-клетки присутствуют в слизистой оболочке полости матки на протяжении всего менструального цикла в незначительных количествах, а во время пролиферативной фазы синдиканы инициируют ангиогенез.

В базально-эндометриальном компартменте имеются истинные лимфоидные фолликулы, формирующиеся из зародышевых центров, светлые центры которых включают В-клетки, окруженные Т-клетками и внешним ореолом макрофагов.

Как известно, количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и Т-хелперов (CD4+) в слизистой оболочке полости матки составляет до 10 клеток в поле

зрения, В-лимфоцитов (CD20+) – до 3 клеток в поле зрения [25, 30, 44, 45, 52]. Повышение количества клеток цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и наличие плазмочитов (CD138+) достоверно свидетельствует о ХЭ.

Процесс децидуализации стромы слизистой оболочки полости матки обладает приостанавливающим воздействием на воспалительные процессы в функциональном слое, при этом базальный слой сохраняется интактным, что имеет основополагающее значение для эффективных регенеративных процессов эндометрия.

У лейкоцитов отсутствуют рецепторы к эстрогену и прогестерону, их инфильтрация в слизистую оболочку полости матки осуществляется путем хемотаксиса реакцией на физиологические и патологические воспалительные процессы в ткани. Специфичностью нейтрофилов на данном этапе является устойчивость к апоптозу и гипоксии за счет персистенции воспалительных медиаторов, что усугубляет повреждение ткани [64, 66, 72, 75].

Прогестерон, помимо секреторных трансформаций слизистой оболочки полости матки, влияет и на сократительное свойство миометрия. Снижение экспрессии PR в позднюю стадию фазы секреции менструального цикла создает инициацию миометрия и увеличение сократительной активности в фазе менструального распада, а также уровень прогестерона в сыворотке крови не взаимосвязано с концентрацией прогестерона в миометрии. В фазу десквамации чрезмерной интенсивности или же длительный во времени воспалительный ответ зачастую провоцирует к агрессивному повреждению ткани и полименорее, при этом увеличивается уровень фактора некроза опухоли и провоспалительных цитокинов, а также увеличивается экспрессия мРНК циклооксигеназы-2, что впоследствии может приводить к ациклическим кровяным выделениям и нарушениям менструального цикла [25, 30, 76].

Местные иммунные процессы при ХЭ крайне редко переходят в системное воспаление, это подтверждает факт показателей периферических уровней, циркулирующих в сыворотке крови лейкоцитов и сывороточного С-реактивного белка, которые остаются в референсных значениях [29]. По данным современной литературы, известно, что коммуникация патогенов с мик-

роокружением эндометрия влечет за собой увеличение уровня лейкоцитов, выработке цитокинов и факторов роста, тем самым нарушая рецептивность слизистой полости матки [25, 46]. В итоге у пациенток с ХЭ выявляется модифицированная волнообразная перистальтика матки как во время перивульторной, так и в середине лютеиновой фазы. Нарушение перистальтики матки может нарушать рецептивность и объяснять симптомы, связанные с ХЭ, такие как тазовая боль, АМК, нарушения менструального цикла и бесплодие [30, 35, 45].

Следовательно, комплекс молекулярных, эндокринных, биохимических, иммунологических процессов осуществляет полноценную трансформацию слизистой оболочки полости матки в течение всего менструального цикла. Секреторная модификация эндометрия с пропорциональной корреляцией и распределением экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона иницируют полнофункциональный ангиогенез и создают иммунологический комплекс, детерминирующий регуляции менструального цикла, имплантацию, плацентацию и развитие беременности.

Заключение

АМК, широко распространенные в когорте женщин репродуктивного периода, несомненно, являются чрезвычайно важной медицинской и социальной проблемой. Учитывая причины развития АМК и их исход, данное заболевание становится междисциплинарным. Без совместных усилий акушеров-гинекологов, репродуктологов, онкологов и патологоанатомов невозможно ожидать успеха как в преодолении заболеваний, приводящих к АМК, так и в решении серьезных проблем, связанных с репродуктивными потерями и восстановлением демографии нашей страны. Особое место занимает ХЭ, требующий от врачей своевременной и точной диагностики и эффективной терапии, способной предотвратить развитие АМК, улучшить качество жизни молодых женщин и снизить риски репродуктивных потерь в будущем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. 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. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2018;143(3):393-408. DOI: 10.1002/ijgo.12666
- Sun Y, Wang Y, Mao L et al. Prevalence of abnormal uterine bleeding according to new International Federation of Gynecology and Obstetrics classification in Chinese women of reproductive age: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11457. DOI: 10.1097/MD.00000000000011457
- Kazemijalilseh H, Tehrani FR, Beh-boudi-Gandevani S et al. A Population-Based Study of the Prevalence of Abnormal Uterine Bleeding and its Related Factors among Iranian Reproductive-Age Women: An Updated Data. *Archives of Iranian Medicine*. 2017;20(9):558-63.
- Lee JHS, Cheng EOL, Choi KM et al. Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists guideline on investigations of premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Hong Kong Medical Journal*. 2020;26(6):520-5. DOI: 10.12809/hkmj208897
- Lam C, Anderson B, Lopes V et al. Assessing Abnormal Uterine Bleeding: Are Physicians Taking a Meaningful Clinical History? *Journal of Women's Health*. 2017;26(7):762-7. DOI: 10.1089/jwh.2016.6155
- Maqbool R, Maqbool M, Zehravi M et al. Menstrual distress in females of reproductive age: a literature review. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*. 2021;34(2):11-7. DOI: 10.1515/ijamh-2021-0081
- A Clinicopathological Correlation of International Federation of Gynecology and Obstetrics's PALM-COEIN Classification of Abnormal Uterine Bleeding. *Journal of Mid-Life Health*. 2019;10(3):147-52. DOI: 10.4103/jmh.JMH_128_18
- Darville TJ. Pelvic Inflammatory Disease Due to Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis: Immune Evasion Mechanisms and Pathogenic Disease Pathways. *Infect Dis*. 2021;224(12 Suppl. 2):S39-S46. DOI: 10.1093/infdis/jiabo31. PMID: 34396413

9. Chen Y, Zheng S, Zhao X et al. Unveiling the protective effects of BMSCs/anti-miR-124-3p exosomes on LPS-induced endometrial injury. *Funct Integr Genomics*. 2024;24(2):32. DOI: 10.1007/s10142-024-01303-4. PMID: 38363406
10. 2021 exceptional surveillance of heavy menstrual bleeding: assessment and management (NICE guideline NG88). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021.
11. Napangama DK, Bulmer JN. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. *Women's Health*. 2015;12(1):3-13 DOI: 10.2217/whe.15.81
12. Uglietti A, Buggio L, Farella M et al. The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;237:48-56. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.04.009
13. Peres GF, Spadoto-Dias D, Bueloni-Dias FN et al. Immunohistochemical expression of hormone receptors, Ki-67, endoglin (CD105), claudins 3 and 4, MMP-2 and -9 in endometrial polyps and endometrial cancer type I. *Oncotargets and Therapy*. 2018;11:3949-58. DOI: 10.2147/OTT.S160014
14. Harmsen MJ, Wong CFC, Mijatovic V. Role of angiogenesis in adenomyosis associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2019;25(5):647-71. DOI: 10.1093/humupd/dmz024
15. Stratopoulou CA, Donnez J, Dolmans MM. Origin and Pathogenic Mechanisms of Uterine Adenomyosis: What Is Known So Far. *Reproductive Sciences*. 2021; 28:2087-97. DOI: 10.1007/s43032-020-00361-w
16. Bazot M, Darai E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertility and Sterility*. 2018;109(3):389-97. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.024
17. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations. *The Lancet*. 2021;397(10276):839-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5
18. Wray S, Prendergast C. The Myometrium: From Excitation to Contractions and Labour. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1124:233-63. DOI: 10.1007/978-981-13-5895-1_10
19. Lax SF. New features in the 2014 WHO classification of uterine neoplasms. *Der Pathologe*. 2016;37(6):500-11. DOI: 10.1007/s00292-016-0230-4
20. Ragni MV, Machin N, Malec LM et al. Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review. *Haemophilia*. 2016;22(3):397-402. DOI: 10.1111/hae.12898
21. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022;399(10333):1412-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00323-3
22. Archer DF. Vascular dysfunction as a cause of endometrial bleeding. *Gynecological Endocrinology*. 2012;28(9):688-93. DOI: 10.3109/09513590.2011.588848
23. Eworuke E, Hou L, Zhang R et al. Risk of Severe Abnormal Uterine Bleeding Associated with Rivaroxaban Compared with Apixaban, Dabigatran and Warfarin. *Drug Safety*. 2021;44(7):753-73. DOI: 10.1007/s40264-021-01072-0
24. Сухих Г.Т., Шуршалова А.В. Хронический эндометрит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
Sukhoi G.T., Shurshalova A.V. Chronic endometritis. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian).
25. Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Михалев С.А. и др. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом. *Архив патологии*. 2017;79(6):22-29.
Mikhaleva L.M., Boltovskaya M.N., Mikhalev S.A. et al. Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects. *Arkhiv Patologii*. 2017;79(6):22-9. DOI: 10.17116/ratol201779622-29 (in Russian).
26. Михалева Л.М., Михалев С.А., Савельева Г.М. и др. Хронический эндометрит – показание для прегравидарной подготовки. Клиническая практика. 2018;9(2):36-41.
Mikhaleva L.M., Mikhalev S.A., Savelyeva G.M. et al. Chronic endometritis is an indication for pregravidar preparation. *Clinical practice*. 2018;9(2):36-41. (in Russian).
27. Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T et al. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(6):672-7. DOI: 10.1111/aji.12508
28. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А. и др. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(1):27-34.
Radzinskii V.E., Petrov Yu.A., Kalinina E.A. et al. Pathogenetic features of the macrotypes of chronic endometritis. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2017;98(1):27-34. DOI: 10.17750/kmj2017-27 (in Russian).
29. Радзинский В.Е., Ордынец И.М., Добрецова Т.А. Эндометрий в огне. Острое и хроническое воспаление эндометрия: от новых взглядов к новым стратегиям StatusPraesens. *Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2016;2(31):126-32.
Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Dobretsova T.A. The endometrium is on fire. Acute and chronic endometrial inflammation: from new perspectives to new strategies of Status Praesens. *Gynecology, obstetrics, infertile marriage*. 2016;2(31):126-32 (in Russian).
30. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А. и др. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(1):27-34.
Radzinsky V.E., Petrov Yu.A., Kalinina E.A. et al. Pathogenetic features of macrotypes of chronic endometritis. *Kazan Medical Journal*. 2017;98(1):27-34 (in Russian).
31. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А. и др. Эффективность лечения хронического эндометрита у женщин с неудачами имплантации в анамнезе. *Трудный пациент*. 2020;18(8-9):7-12. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10053
Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Semenov P.A. et al. The effectiveness of treatment of chronic endometritis in women with a history of implantation failures. *A difficult patient*. 2020;18(8-9):7-12. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10053 (in Russian).
32. Полина М.Л., Радзинский В.Е., Михалева Л.М. и др. Иммунологические аспекты нарушений имплантации при маточной форме бесплодия. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(Спецвыпуск):6-17. DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-6-17
Polina M.L., Radzinsky V.E., Mikhaleva L.M. et al. Immunological aspects of implantation disorders in uterine infertility. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2023;11(Special Edition):6-17. DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-6-17 (in Russian).
33. Стюшин А.М., Семенченко И.Б. Особенности патогенеза при хроническом эндометрите. В сборнике: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Сборник материалов внутривузовской научно-практической конференции. Ростов-на-Дону, 2023.
Styushin A.M., Semenchenko I.B. Features of pathogenesis in chronic endometritis. In: Topical issues of obstetrics and gynecology. Anthology of materials of the intra-university scientific and practical conference. Rostov-on-Don, 2023. (in Russian).
34. Данилюк С.В., Кирия Д.Г., Долгая О.В., Олейник А.Е. Патогистологические и иммуногистохимические особенности эндометрия при хроническом эндометрите у женщин с бесплодием. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2020;4(158):13-7.
Danilyuk S.V., Kiria D.G., Dolgaya O.V., Oleinik A.E. Pathohistological and immunohistochemical features of the endometrium in chronic endometritis in women with infertility. *Bulletin of problems of Biology and Medicine*. 2020;4(158):13-7 (in Russian).
35. Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Михалева Л.М. и др. Хронический эндометрит и дисфункция эндометрия – есть ли причинно-следственная связь? *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2020;8(С3):61-9.
Orazov M.R., Toktar L.R., Mikhaleva L.M. et al. Chronic endometritis and endometrial dysfunction – is there a causal relationship? *Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Training*. 2020;8(С3):61-9 (in Russian).
36. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я. и др. Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь? *Гинекология*. 2022;24(2):144-9. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201417
Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Ismailzade S.Ya. et al. Intrauterine synechiae and chronic endometritis – is there a causal relationship? *Gynecology*. 2022;24(2):144-9. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201417 (in Russian).
37. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р. и др. Вклад хронического эндометрита в нарушения репродуктивной системы у пациенток с повторными неудачами имплантации. *Гинекология*. 2021;23(1):102-6. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200671
Radzinsky V.E., Orazov M.R., Toktar L.R. et al. The contribution of chronic endometritis to reproductive system disorders in patients with repeated implantation failures. *Gynecology*. 2021;23(1):102-6. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200671 (in Russian).

38. Сорокин Ю.А., Гизингер О.А., Радзинский В.Е. Клинико-иммунологическое обоснование ультразвуковой кавитации в комплексном лечении бесплодия при хроническом эндометрите. *Гинекология*. 2022;24(5):355-61.
Sorokin Yu.A., Giesinger O.A., Radzinsky V.E. Clinical and immunological substantiation of ultrasonic cavitation in the complex treatment of infertility in chronic endometritis. *Gynecology*. 2022;24(5):355-61 (in Russian).
39. Оразов М.Р., Волкова С.В., Безуглова Т.В. Хронический эндометрит и неудачи имплантации: как не упустить последний шанс? *Трудный пациент*. 2022;20(1):17-21.
Orazov M.R., Volkova S.V., Bezuglova T.V. Chronic endometritis and implantation failures: how not to miss the last chance? *A difficult patient*. 2022;20(1):17-21 (in Russian).
40. Сндоян А.В., Ермаков А.Н. Иммунологическая перестройка при хроническом воспалении слизистой оболочки матки. *Молодой ученый*. 2016;22.1(126.1):39-43. URL: <https://moluch.ru/archive/126/35012/>
Sndoyan A.V., Ermakov A.N. Immunological restructuring in chronic inflammation of the uterine mucosa. *A young scientist*. 2016;22.1(126.1):39-43. URL: <https://moluch.ru/archive/126/35012/> (in Russian).
41. Полина М.Л., Михалева Л.М., Витязева И.И. и др. Взаимосвязь типа микробиоты и иммунных ресурсов эндометрия бесплодных женщин в фазу имплантационного окна. *Якутский медицинский журнал*. 2023;82(2):8-13.
Polina M.L., Mikhaleva L.M., Vityazeva I.I. et al. The relationship between the type of microbiota and the immune resources of the endometrium of infertile women during the implantation window phase. *Yakut Medical Journal*. 2023;82(2):8-13 (in Russian).
42. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А. и др. Хронический эндометрит и контраверсии антибактериальной терапии. *Трудный пациент*. 2020;18(10):41-6.
Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Semenov P.A. et al. Chronic endometritis and contraversions of antibacterial therapy. *A difficult patient*. 2020;18(10):41-6 (in Russian).
43. Михалев С.А., Бабиченко И.И., Шахпязян Н.К. и др. Роль урогенитальной инфекции в развитии спонтанных преждевременных родов. *Проблемы репродукции*. 2019;25(2):88-94. DOI: 10.17116/rep20192502188
Mikhalev S.A., Babichenko I.I., Shakhpazyan N.K. et al. The role of urogenital infection in the development of spontaneous premature birth. *Reproduction problems*. 2019;25(2):88-94. DOI:10.17116/rep20192502188 (in Russian).
44. Оразов М.Р., Локшин В.Н., Силантьева Е.С. и др. Морфологические и молекулярно-биологические детерминанты повторных неудач имплантации. *Вестник национальной академии наук республики Казахстан*. 2020;3(385):15. DOI: 10.32014/2020.2518-1467.63
Orazov M.R., Lokshin V.N., Silantjeva E.S. et al. Morphological and molecular biological determinants of repeated implantation failures. *Bulletin of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan*. 2020;3(385):15. DOI: 10.32014/2020.2518-1467.63 (in Russian).
45. Михалева Л.М., Оразов М.Р., Силантьева Е.С. и др. Повторные неудачи имплантации. Патогенез иммунологических нарушений в эндометрии. *Доктор.Ру*. 2022;21(1):21-6. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-21-26(RCI WoS)
Mikhaleva L.M., Orazov M.R., Silantjeva E.S. et al. Repeated implantation failures. The pathogenesis of immunological disorders in the endometrium. *Doctor.Ru*. 2022;21(1):21-6. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-21-26(RCI WoS) (in Russian).
46. Радзинский В.Е., Михалева Л.М., Оразов М.Р. и др. Рецептивность эндометрия пациенток с повторными неудачами имплантации. *Доктор.Ру*. 2022;21(1):27-33. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-27-33(RCI WoS)
Radzinsky V.E., Mikhaleva L.M., Orazov M.R. et al. Endometrial receptivity in patients with repeated implantation failures. *Doctor.Ru*. 2022;21(1):27-33. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-27-33(RCI WoS) (in Russian).
47. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р. и др. Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите. *Гинекология*. 2020;22(6):93-100. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200493
Radzinsky V.E., Orazov M.R., Toktar L.R. et al. The effect of «scattered puzzles»: implantation disorders in chronic endometritis. *Gynecology*. 2020;22(6):93-100. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200493 (in Russian).
48. Cicinelli E, Haimovich S, De Ziegler D et al.; International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(1):219-26. DOI: 10.1007/s10815-021-02356-1. PMID: 34791588
49. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Мусина Р.А. et al. Применение аутологических мезенхимальных стволовых клеток с целью восстановления эндометрия у пациенток со сниженной фертильностью. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(60):34-40.
Kuznetsova I.V., Zemlina N.S., Musina R.A. et al. The use of autologous mesenchymal stem cells to restore the endometrium in patients with reduced fertility. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2019;18(60):34-40 (in Russian).
50. Краснополянская К.В., Михалева Л.М., Оразов М.Р., Долгов Е.Д. Возможности преодоления неудач имплантации при бесплодии маточного генеза, обусловленных хроническим эндометритом. *Гинекология*. 2022;24(5):400-7.
Krasnopolskaya K.V., Mikhaleva L.M., Orazov M.R., Dolgov E.D. The possibilities of overcoming implantation failures in infertility of uterine genesis caused by chronic endometritis. *Gynecology*. 2022;24(5):400-7 (in Russian).
51. Оразов М.Р., Орехов Р.Е., Камиллова Д.П. и др. Тайны патогенеза повторных неудач имплантации. *Трудный пациент*. 2020;18(4). DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10030
Orazov M.R., Orekhov R.E., Kamilova D.P. et al. Secrets of the pathogenesis of repeated implantation failures. *A difficult patient*. 2020;18(4). DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10030 (in Russian).
52. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2020;9(2):16-25. DOI:10.31088/CEM2020.9.2
Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Semenov P.A. Chronic endometritis: pathogenesis, diagnosis, treatment and its connection with infertility. *Clinical and experimental morphology*. 2020;9(2):16-25. DOI:10.31088/CEM2020.9.2 (in Russian).
53. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Волкова С.В. и др. Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. *Гинекология*. 2020;22(3):15-20. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200174
Orazov M.R., Radzinsky V.E., Volkova S.V. et al. Chronic endometritis in women with endometriosis-associated infertility. *Gynecology*. 2020;22(3):15-20. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200174 (in Russian).
54. Оразов М.Р., Краснополянская К.В., Силантьева Е.С. и др. «Проблемный» эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается. *Трудный пациент*. 2020;18(8-9):13-9. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10054
Orazov M.R., Krasnopolskaya K.V., Silantjeva E.S. et al. «Problematic» endometrium as a factor of infertility: the search for ways to overcome it continues. *A difficult patient*. 2020;18(8-9):13-9. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10054 (in Russian).
55. Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Орехов Р.Е. и др. Повторные неудачи имплантации: этиология и возможности физиотерапии. *Трудный пациент*. 2020;18(8-9):20-4. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10055
Orazov M.R., Silantjeva E.S., Orekhov R.E. et al. Repeated implantation failures: etiology and possibilities of physiotherapy. *A difficult patient*. 2020;18(8-9):20-4. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10055 (in Russian).
56. Оразов М.Р., Краснополянская К.В., Силантьева Е.С. и др. Эффективность альтернативных методов лечения бесплодия маточного генеза. *Гинекология*. 2021;23(1):92-6. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200672
Orazov M.R., Krasnopolskaya K.V., Silantjeva E.S. et al. The effectiveness of alternative methods of treatment of infertility of uterine origin. *Gynecology*. 2021;23(1):92-6. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200672 (in Russian).
57. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М. и др. Предикторы неудач ЭКО при имплантационной несостоятельности эндомет-

- рия. *Трудный пациент*. 2021;19(1):23-6. DOI: 10.24412/2074-1995-2021-1-18-22
- Radzinsky V.E., Orazov M.R., Mikhaleva L.M. et al. Predictors of IVF failures in endometrial implantation failure. *A difficult patient*. 2021;19(1):23-6. DOI: 10.24412/2074-1995-2021-1-18-22 (in Russian).
58. Оразов М.Р., Михалёва Л.М., Силантьева Е.С., Орехов Р.Е. Хронический эндометрит у пациенток с повторными неудачами имплантации: эпидемиология, этиология, патогенез и преодоление бесплодия. *Репродуктивная медицина*. 2021;47(2):31-40. DOI: 10.37800/RM2021-2-3
- Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Silantjeva E.S., Orekhov R.E. Chronic endometritis in patients with repeated implantation failures: epidemiology, etiology, pathogenesis and overcoming infertility. *Reproductive medicine*. 2021;47(2):31-40. DOI: 10.37800/RM2021-2-3 (in Russian).
59. Liu Z, Liu X, Li F et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor alpha and excessive vascularization in the peri-implantation endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1001437. DOI: 10.3389/fendo.2022.1001437. eCollection 2022. PMID: 36531509
60. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2711. DOI: 10.3390/diagnostics12112711. PMID: 36359553
61. McQueen DB, Maniar KP, Hutchinson A et al. Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes. *Fertil Steril*. 2021;116(3):855-61. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.036. PMID: 34120737
62. Cicinelli E, Vitagliano A, Loizzi V et al. Altered Gene Expression Encoding Cytochines, Grow Factors and Cell Cycle Regulators in the Endometrium of Women with Chronic Endometritis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):471. DOI: 10.3390/diagnostics11030471. PMID: 33800186
63. Germic N, Frangez Z, Yousefi S, Simon H.U. Regulation of the innate immune system by autophagy: neutrophils, eosinophils, mast cells, NK cells. *Cell Death Differ*. 2019;26(4):703-14.
64. Lawrence SM, Corriden R, Nizet V. How Neutrophils Meet Their End. *Trends Immunol*. 2020;41(6):531-44.
65. Brostjan C, Oehler R. The role of neutrophil death in chronic inflammation and cancer. *Cell Death Discov*. 2020;6: 26. DOI: 10.1038/s41420-020-0255-6
66. Щепеткин И.А., Буданова О.П., Малышев И.Ю., Аточин Д.Н. Молекулярные механизмы апоптоза нейтрофилов (обзор литературы). *Патогенез*. 2018;16(4):5-18.
- Schepetkin I.A., Budanova O.P., Malyshev I.Yu., Atochin D.N. Molecular mechanisms of neutrophil apoptosis (review). *Patogenez/Pathogenesis*. 2018;16(4):5-18 (in Russian).
67. Kourtzelis I, Hajishengallis G, Chavakis T. Phagocytosis of Apoptotic Cells in Resolution of Inflammation. *Front Immunol*. 2020;11:553. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00553
68. Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiol Rev*. 2019;99(2):1223-48.
69. Schett G, Neurath MF. Resolution of chronic inflammatory disease: universal and tissue-specific concepts. *Nat Commun*. 2018;9(1):3261. DOI: 10.1038/s41467-018-05800-6
70. Kumar S, Dikshit M. Metabolic Insight of Neutrophils in Health and Disease. *Front Immunol*. 2019;10:2099. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02099
71. Оздоева И.М.-Б., Петров Ю.А. хронический эндометрит: изменения основных звеньев иммунитета. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2020;(4):26-30; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13050>
- Ozdoeva I.M.-B., Petrov Yu.A. chronic endometritis: changes in the main links of immunity. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2020;(4):26-30; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13050> (in Russian).
72. Yang G, Zhang Q, Tan J et al. HMGB1 induces macrophage pyroptosis in chronic endometritis. *Int Immunopharmacol*. 2023;123:110706. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110706. Epub 2023 Aug 2. PMID: 37541110
73. Оразов М.Р., Краснопольская К.В., Силантьева Е.С. и др. Эффективность альтернативных методов лечения бесплодия маточного генеза. *Гинекология*. 2021;23(1):92-6.
- Orazov M.R., Krasnopskaya K.V., Silantjeva E.S. et al. The effectiveness of alternative methods of treatment of infertility of uterine origin. *Gynecology*. 2021;23(1):92-6 (in Russian).
74. Sharkey AM, Smith SK. The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics Gynecology*. 2015;17(2):289-307.
75. Лызикова Ю.А. Выбор тактики лечения хронического эндометрита на основании иммуногистохимического и микробиологического исследований эндометрия. *Вестник смоленской государственной медицинской академии*. 2019;18(2):122-7.
- Lyzikova Yu.A. The choice of tactics for the treatment of chronic endometritis based on immunohistochemical and microbiological studies of the endometrium. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2019;18(2):122-7 (in Russian).
76. Газизова Г.Х., Ящук А.Г., Масленников А.В. и др. Морфологические особенности эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом атрофической формы и нарушения гемодинамики. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2022;9(4):231-7.
- Gazizova G.H., Yaschuk A.G., Maslennikov A.V. et al. Morphological features of the endometrium in patients with chronic atrophic endometritis and hemodynamic disorders. *Archive of Obstetrics and Gynecology named after V.F. Snegirev*. 2022;9(4):231-7 (in Russian).
77. Hosseini S, Abbasi H, Salehpour S et al. Prevalence of chronic endometritis in infertile women undergoing hysteroscopy and its association with intrauterine abnormalities: A Cross-Sectional study. *JBRA Assist Reprod*. 2024;Mar 28. DOI: 10.5935/1518-0557.20240011
78. Li JW, Xv H, Wan RT. Bibliometric analysis of the global trends in immune-related recurrent pregnancy loss research over the last two decades. *J Obstet Gynaecol Res*. 2024;Mar 11. DOI: 10.1111/jog.15907.
79. Blazheva S, Pachkova S, Bodurska T et al. Unlocking the Uterine Code: Microbiota, Immune Cells, and Therapy for Recurrent Reproductive Failure. *Microorganisms*. 2024; Mar 9;12(3):547. DOI: 10.3390/microorganisms12030547
80. Hiraoka T, Osuga Y, Hirota Y. Current perspectives on endometrial receptivity: A comprehensive overview of etiology and treatment. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023;49(10):2397-409. DOI: 10.1111/jog.15759. Epub 2023 Aug 1. PMID: 37527810
81. Ryan E, Tolani AT, Zhang J et al. The menstrual cycle phase impacts the detection of plasma cells and the diagnosis of chronic endometritis in endometrial biopsy specimens. *Fertil Steril*. 2022;118(4):787-94. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.011. PMID: 36182264
82. Kuroda K, Yamanaka A, Takamizawa S et al. Prevalence of and risk factors for chronic endometritis in patients with intrauterine disorders after hysteroscopic surgery. *Fertil Steril*. 2022;118(3):568-75. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.05.029. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35718544
83. Zeng S, Liu X, Liu D, Song W. Research update for the immune microenvironment of chronic endometritis. *J Reprod Immunol*. 2022;152:103637. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103637. PMID: 35576684
84. Margulies SL, Flores V, Parkash V, Pal L. Chronic endometritis: A prevalent yet poorly understood entity. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;158(1):194-200. DOI: 10.1002/ijgo.13962. PMID: 34605024
85. Tsonis O, Gkrozou F, Dimitriou E, Paschopoulos M. Hysteroscopic detection of chronic endometritis: Evaluating proposed hysteroscopic features suggestive of chronic endometritis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(9):102182. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102182. PMID: 34111625
86. Ticconi C, Di Simone N, Campagnolo L, Fazleabas A. Clinical consequences of defective decidualization. *Tissue Cell*. 2021;72:101586. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101586. PMID: 34217128
87. Guo L, Gu F, Tan J et al. Multiple endometrial polyps is associated with higher risk of chronic endometritis in reproductive-aged women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(1):389-96. DOI: 10.1111/jog.14541. PMID: 33300233
88. Saxtorph MH, Hallager T, Persson G et al. Assessing endometrial receptivity after recurrent implantation failure: a prospective controlled cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(6):998-1006. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.08.015. PMID: 32978074
89. Mlodzik N, Lukaszuk K, Sieg W et al. Endometrial microbiota – do they mean more than we have expected? *Ginek Pol*. 2020;91(1):45-8. DOI: 10.5603/GP.2020.0010. PMID: 32039468
90. Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R et al. Evaluating Chronic Endometritis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and Immunohistochemistry. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(1):116-21. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.02.016. PMID: 30851430
91. Yoneda E, Kim S, Tomita K et al. Evaluation of Lipopolysaccharide and Interleukin-6 as Useful Screening Tool for Chronic Endometritis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2017. DOI: 10.3390/ijms25042017. PMID: 38396694

92. Hue HJ, Choi H, Lee HK et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis diagnosed using CD138 in patients with recurrent implantation failure. *Clin Exp Reprod Med*. 2024. DOI: 10.5653/cerm.2023.06170. Online ahead of print. PMID: 38263588
93. Retracted: Investigation of the Relationship between Chronic Endometritis Manifestations under Hysteroscope and CD138 Expression. *And Biomechanics AB Appl Bionics Biomech*. 2023 Dec 20;2023:9896519. DOI: 10.1155/2023/9896519. eCollection 2023. PMID: 38152755
94. Yang G, Zhang Q, Tan J et al. HMGB1 induces macrophage pyroptosis in chronic endometritis. *Int Immunopharmacol*. 2023;123:110706. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110706. PMID: 37541110
95. Takimoto K, Yamada H, Shimada S et al. Chronic Endometritis and Uterine Endometrium Microbiota in Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss. *Biomedicine*. 2023;11(9):2391. DOI: 10.3390/biomedicine11092391. PMID: 37760832
96. Oshina K, Kuroda K, Nakabayashi K et al. Gene expression signatures associated with chronic endometritis revealed by RNA sequencing. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1185284. DOI: 10.3389/fmed.2023.1185284. eCollection 2023. PMID: 37547609
97. Kuroda K, Ishiyama S, Shiobara K et al. Therapeutic efficacy of gentle endometrial curettage on antibiotic-resistant chronic endometritis in infertile women. *Reprod Med Biol*. 2023;22(1):e12525. DOI: 10.1002/rmb2.12525. eCollection 2023 Jan-Dec. PMID: 37409240
98. Tian Y, Zeng Q, Cheng Y et al. Follicular helper T lymphocytes in the endometria of patients with reproductive failure: Association with pregnancy outcomes and inflammatory status of the endometria. *Am J Reprod Immunol*. 2023;90(1):e13708. DOI: 10.1111/aji.13708. PMID: 37095737
99. Gu J, Sun Q, Qi Y et al. The effect of chronic endometritis and treatment on patients with unexplained infertility. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):345. DOI: 10.1186/s12905-023-02499-6. PMID: 37391747
100. Mihara M, Yasuo T, Kitaya K. Precision Medicine for Chronic Endometritis: Computer-Aided Diagnosis Using Deep Learning Model. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(5):936. DOI: 10.3390/diagnostics13050936. PMID: 36900079
101. Goto T, Goto S, Ozawa F et al. The association between chronic deciduitis and recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2023;156:103824. DOI: 10.1016/j.jri.2023.103824. PMID: 36773493
102. Xiang R, Li M, Gu Z et al. Chronic endometritis positively correlates with the aggravation of intrauterine adhesions but has limited effects on reproductive prognosis with antibiotic application. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;160(3):986-92. DOI: 10.1002/ijgo.14434. PMID: 36049892
103. Wu X, Niu S, Zhao T. Establishment and verification of hysteroscopic scoring system for chronic endometritis in infertile patients. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023;52(1):46-53. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2022-0513. PMID: 37283117
104. Li J, Li X, Ding J et al. Analysis of pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure complicated with chronic endometritis. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1088586. DOI: 10.3389/fcell.2023.1088586. eCollection 2023. PMID: 36861040
105. Li Y, Xu Y, Yu S et al. Chronic endometritis impairs embryo implantation in patients with repeated implantation failure: A retrospective study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022;61(6):984-8. DOI: 10.1016/j.tjog.2021.01.034. PMID: 36428002
106. Murtinger M, Wirleitner B, Spitzer D et al. Diagnosing chronic endometritis: when simplification fails to clarify. *Hum Reprod Open*. 2022 Jun 7;2022(3):hoac023. DOI: 10.1093/hropen/hoac023. eCollection 2022. PMID: 35722504
107. Mitter VR, Meier S, Rau TT et al. Treatment following hysteroscopy and endometrial diagnostic biopsy increases the chance for live birth in women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2021;86(5):e13482. DOI: 10.1111/aji.13482. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34218478
108. Li J, Song D, Feng X et al. The association of chronic endometritis with mid-trimester loss due to cervical incompetence and the outcome of laparoscopic cervical cerclage. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(5):1345-51. DOI: 10.1007/s00404-021-06029-3. PMID: 33811545
109. Lozano FM, Bernabeu A, Lledo B et al. Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Aug;263:25-32. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.05.045. PMID: 34144490
110. Kitaya K, Ishikawa T. Chronic endometritis: simple can be harder than complex? *Fertil Steril*. 2021;115(6):1443-4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.023
111. Li Y, Xu S, Yu S et al. Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138(+) cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(5):e13369. DOI: 10.1111/aji.13369. PMID: 33152123
112. Ishida M, Takebayashi A, Kimura F et al. Induction of the epithelial-mesenchymal transition in the endometrium by chronic endometritis in infertile patients. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249775. DOI: 10.1371/journal.pone.0249775. eCollection 2021. PMID: 33826645
113. Kitazawa J, Kimura F, Nakamura A et al. Alteration in endometrial helper T-cell subgroups in chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(3):e13372. DOI: 10.1111/aji.13372. PMID: 33155317
114. Chiokadze M, Bär C, Pastuschek J et al. Beyond Uterine Natural Killer Cell Numbers in Unexplained Recurrent Pregnancy Loss: Combined Analysis of CD45, CD56, CD16, CD57, and CD138. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Aug 29;10(9):650. DOI: 10.3390/diagnostics10090650. PMID: 32872526
115. Liu H, Song J, Zhang F et al. A New Hysteroscopic Scoring System for Diagnosing Chronic Endometritis. *Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(5):1127-32. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.08.035. PMID: 32240839
116. Kuroda K, Horikawa T, Moriyama A et al. Impact of chronic endometritis on endometrial receptivity analysis results and pregnancy outcomes. *Immun Inflamm Dis*. 2020 Dec;8(4):650-8. DOI: 10.1002/iid3.354. PMID: 32969185
117. Rimmer MP, Fishwick K, Henderson I et al. Quantifying CD138+ cells in the endometrium to assess chronic endometritis in women at risk of recurrent pregnancy loss: A prospective cohort study and rapid review. *Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(2):689-97. DOI: 10.1111/jog.14585. PMID: 33274569
118. Kaku S, Kubo T, Kimura F et al. Relationship of chronic endometritis with chronic deciduitis in cases of miscarriage. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):114. DOI: 10.1186/s12905-020-00982-y. PMID: 32487112
119. Chen X, Liu Y, Zhao Y et al. Association between chronic endometritis and uterine natural killer cell density in women with recurrent miscarriage: clinical implications. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(6):858-63. DOI: 10.1111/jog.14250. PMID: 32189458
120. Liu Y, Ko EY, Wong KK et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. *Fertil Steril*. 2019;112(4):707-17.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.015. PMID: 31327470
121. Liu L, Yang H, Guo Y et al. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2019;111(5):1002-1010.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.006
122. Cao W, Fu X, Zhou J et al. The effect of the female genital tract and gut microbiome on reproductive dysfunction. *Biosci Trends*. 2024;17(6):458-74. DOI: 10.5582/bst.2023.01133. PMID: 38104979
123. HogenEsch E, Hojjati R, Komorowski A et al. J Chronic endometritis: screening, treatment, and pregnancy outcomes in an academic fertility center. *Assist Reprod Genet*. 2023;40(10):2463-71. DOI: 10.1007/s10815-023-02902-z. PMID: 37558906
124. Liang J, Li M, Zhang L et al. Analysis of the microbiota composition in the genital tract of infertile patients with chronic endometritis or endometrial polyps. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 May 22;13:1125640. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1125640. eCollection 2023. PMID: 37284497
125. Margulies SL, Flores V, Parkash V, Pal L. Chronic endometritis: A prevalent yet poorly understood entity. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;158(1):194-200. DOI: 10.1002/ijgo.13962. PMID: 34605024
126. Molina NM, Sola-Leyva A, Saez-Lara MJ et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? *Biomolecules*. 2020;10(4):593. DOI: 10.3390/biom10040593. PMID: 32290428
127. Taylor M, Jenkins SM, Pillarisetty LS. Endometritis. 2023 Oct 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024; Jan. PMID: 31985918
128. Zhang Z, Li T, Xu L et al. Extracellular superoxide produced by *Enterococcus faecalis* reduces endometrial receptivity via inflammatory injury. *Am J Reprod Immunol*. 2021 Oct;86(4):e13453. DOI: 10.1111/aji.13453. Epub 2021 May 24. PMID: 33991362

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Митрелис Рина Юрьевна – аспирант каф. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», ООО «Лечебный Центр». E-mail: abelyarrin@yandexl.ru

Михалева Людмила Михайловна – заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБНУ «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына», зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X; SPIN-код: 2086-7513

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

Михалев Сергей Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, зав. отд-нием патологии беременности и гинекологии, Родильный дом №4 при ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ». E-mail: Mikhalev@me.com; ORCID: 0000-0002-4822-0956

Кобызева Татьяна Юрьевна – заслуженный врач РФ, врач высшей категории, главный гинеколог, ООО «Лечебный Центр», E-mail: Kobyzeva_tu@lcenter.ru

Поступила в редакцию: 27.03.2024

Поступила после рецензирования: 03.04.2024

Принята к публикации: 04.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Rina Yu. Mitrelis – Graduate Student, Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, "Treatment Centre". E-mail: abelyarrin@yandexl.ru

Liudmila M. Mikhaleva – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., director Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyna, Head of the Pathology department Municipal Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X; SPIN-код: 2086-7513

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

Sergey A. Mikhalev – Cand. Sci. (Med.), Pirogov National Medical and Surgical Centre, Head of the Department of Pathology of Pregnancy and Gynecology, Municipal Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva. E-mail: Mikhalev@me.com; ORCID: 0000-0002-4822-0956

Tatyana Yu. Kobyzeva – Honored Physician of the Russian Federation, Chief Gynaecologist, "Treatment Centre". E-mail: Kobyzeva_tu@lcenter.ru

Received: 27.03.2024

Revised: 03.04.2024

Accepted: 04.04.2024



Комбинированное лечение (хирургия + гормонотерапия) пациенток с различными формами эндометриоза

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

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
✉omekan@mail.ru

Аннотация

Глобальная актуальность эндометриоза как одной из наиболее распространенных гинекологических нозологий нарастает с каждым годом. Имеющиеся на сегодняшний день доказательные данные помогают раскрыть самые сокровенные патогенетические стигмы заболевания и определить ключевые точки приложения для его лечения. При этом в настоящее время наиболее распространенными формами эндометриоза являются глубокая инфильтративная, поверхностная перитонеальная, а также эндометриодные кисты яичников. В настоящем обзоре представлены ключевые патогенетические механизмы разных фенотипов заболевания и освещены современные стратегии их комбинированного лечения.

Ключевые слова: поверхностный перитонеальный эндометриоз, глубокий инфильтративный эндометриоз, эндометриодные кисты яичников, диеногест.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Комбинированное лечение (хирургия + гормонотерапия) пациенток с различными формами эндометриоза. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (3): 39–46. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00372

Combined treatment (surgery + hormone therapy) of patients with various forms of endometriosis

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov

Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia
✉omekan@mail.ru

Abstract

The global relevance of endometriosis as one of the most common gynaecological nosologies is increasing every year. Currently available evidence-based data help to uncover the most intimate pathogenetic stigmas of the disease and identify key application points for its treatment. That said, the most common forms of endometriosis are currently deep infiltrative, superficial peritoneal, and endometrioid ovarian cysts. This review presents the key pathogenetic mechanisms of different phenotypes of the disease and highlights current strategies for their combined treatment.

Keywords: superficial peritoneal endometriosis, deep infiltrative endometriosis, endometrioid ovarian cysts, dienogest.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. Combined treatment (surgery + hormone therapy) of patients with various forms of endometriosis. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (3): 39–46. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00372

Актуальность проблемы

Эндометриоз дефинируется как воспалительное, гормонозависимое заболевание, которое характеризуется разрастанием ткани, идентичной по морфологическим и функциональным характеристикам эндометрию, вне полости матки и является наиболее частой причиной появления хронической тазовой боли и бесплодия у женщин [1]. «По классике жанра», конечно же, речь идет о болезни, сопровождающейся появлением эндометриально подобной ткани за пределами полости матки и развитием персистирующего аномального воспаления не только на локальном, но и на системном уровне [1, 2]. Нужно отметить высокую распространенности эндометриоза, затрагивающего по разным оценкам от 190 до 256 млн женщин репродуктивного возраста [3–5]. Кроме того, эндометриоз по-прежнему является одной из главных причин женского бесплодия, которое отмечается у половины пациенток данной когорты, причем за счет разных факторов – от трубно-перитонеального до овариального и

эндометриального [6]. Не меньшей проблемой оказываются и «алгологические узы» эндометриоза, поскольку именно он является ведущей причиной хронической тазовой боли у 60–70% женщин [7]. Суммационным и вполне закономерным эффектом от сочетания отмеченных факторов является финансовый удар эндометриоза по мировой экономике, поскольку общие ежегодные затраты на лечение заболевания и его последствий в мире достигают 80 млрд долларов США [8].

В настоящее время преобладающими клинико-морфологическими формами заболевания являются поверхностный перитонеальный эндометриоз (ППЭ), глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ), а также эндометриомы/эндометриодные кисты яичников (ЭКЯ) [9, 10]. Исходя из этого, необходимо рассмотреть клинико-эпидемиологические и патогенетические механизмы реализации данных форм эндометриоза и осветить современные возможности их комбинированного лечения.

«Три клинические формы, три судьбы, но единые лекала...»

В настоящее время эпидемиологические данные о распространенности эндометриоза в мире являются весьма вариабельными и до сих пор не могут прийти к «общему знаменателю». Прежде всего это связано с весьма нередкой асимптоматикой или латентным течением данного заболевания. Все чаще эндометриоз «надевает маски» и имеет стертые клинические течения, либо же вовсе никак себя не проявляет. Согласно имеющимся данным, яркая клиническая манифестация эндометриоза отмечается лишь у 3% пациенток [4]. Вместе с тем классическая тетрада эндометриоза, а именно сочетание четырех «дис» (дисменорея, дисхезия, дизурия, диспареуния), у женщин, страдающих хронической тазовой болью, проявляется далеко не всегда, а главенствующее место занимает дисменорея, беспокоящая пациентку еще с подросткового возраста и ставшая для нее привычным «спутником» [11, 12]. При этом, по данным С.Е. Lunde и соавт. (2024 г.), частота диагностирования заболевания у девочек-подростков при наличии того или иного фенотипа тазовой боли может достигать 73%, что демонстрирует чрезвычайную актуальность проведения тщательной дифференциальной диагностики болевого синдрома у данной когорты пациенток с целью ранней верификации эндометриоза [13]. Вместе с тем недооценка эндометриоз-ассоциированной (хотя и весьма неспецифичной) симптоматики еще на начальном этапе приводит к пролонгированию диагностического периода до 10 и более лет, что способствует укреплению патогенетических механизмов как самого заболевания, так и ассоциированной с ним алгологической симптоматики [10]. При этом необходимо отметить, что между наиболее распространенными формами эндометриоза (ППЭ, ЭКЯ и ГИЭ) отсутствуют какие-либо отличия симптоматического спектра, поскольку каждая из них имеет единый базисный патогенетический каскад и, соответственно, реализует схожие клинические «последствия» в виде алгологической симптоматики и различных форм бесплодия. А вместе с тем суммационным эффектом всех отмеченных особенностей эндометриоза является его поистине «эксклюзивная» и общеизвестная неизлечимость, которой не отмечается при других гинекологических нозологиях.

Согласно имеющимся данным, эндометриоз затрагивает до 10% женщин репродуктивного возраста по всему миру (U.L.R. Maggiore и соавт., 2024 г.) [14]. При этом поверхностная перитонеальная форма верифицируется наиболее часто и отмечается у 80% женщин с эндометриозом [15]. Не менее актуальной является и ова-

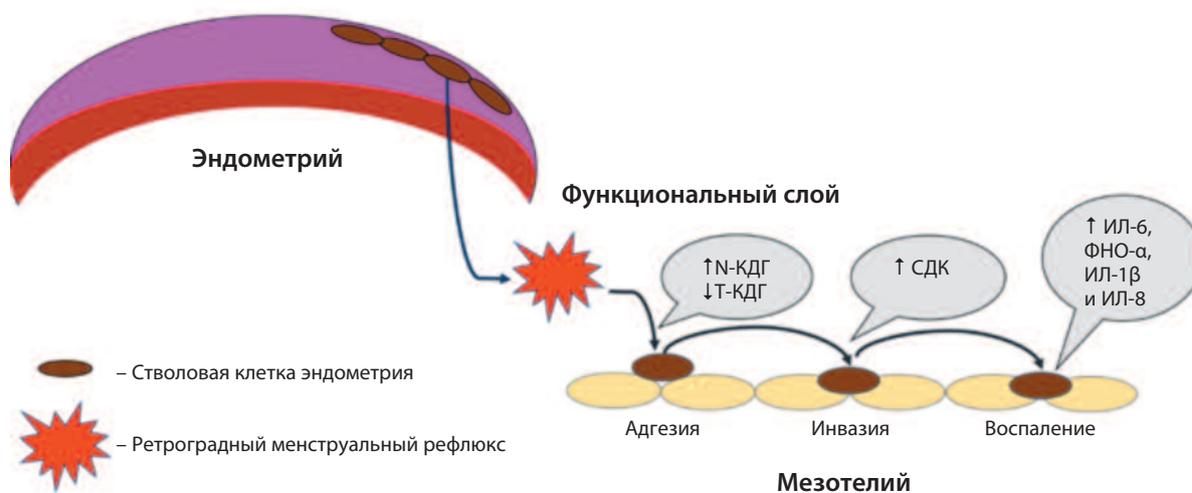
риальная форма заболевания (ЭКЯ), которая, по данным J.M. Mifsud и соавт. (2023 г.), затрагивает до 44% женщин с верифицированным эндометриозом. При этом наименее распространенным фенотипом эндометриоза является глубокая инфильтративная форма, которая занимает до 20% в общей структуре эндометриоза (см. таблицу) [16]. Вместе с тем необходимо отметить, что несмотря на различные данные о распространенности трех самых известных форм эндометриоза, каждая из них в изолированном варианте встречается крайне редко. Так, было доказано, что у 38% пациенток отмечается одновременное сочетание всех трех фенотипов, у 80,6% пациенток – сочетание поверхностной перитонеальной формы с ЭКЯ и у 43,2% женщин ГИЭ сочетался с ЭКЯ [17].

Таким образом, эпидемиологическая актуальность трех наиболее распространенных форм эндометриоза не оставляет никаких сомнений. Интересно, что их частое сочетание не является статистической случайностью, а обусловлено переплетением их общих патогенетических механизмов. В этой связи необходимо рассмотреть **общий патогенетический базис «трио» эндометриоза и отметить доказанные в настоящее время точки «расхождения» трех его фенотипов.**

В настоящее время глобальные патогенетические основы эндометриоза, несмотря на обилие «тайн», отчасти раскрыты. Благодаря результатам ряда исследований было раскрыто потенциальное первичное патогенетическое звено заболевания. Все чаще мировое гинекологическое сообщество поднимает вопрос о роли так называемой архиметры в патогенезе различных заболеваний, включая эндометриоз. Согласно имеющимся данным, архиметра – это ограниченный тканевый компартмент, включающий эндометриально-субэндометриальную зоны (вместе с junctional zone) и подсосудистый отдел миометрия [18]. Важность данной зоны в контексте патогенеза эндометриоза обусловлена расположением в ней пула эндометриальных стволовых клеток, которые, как и клетки-предшественницы других локусов, обладают повышенным адгезивным и пролиферативным потенциалом [19, 20]. Проецируя данные тезисы на общепринятую теорию Сэмпсона, подразумевающую трансубарный рефлюкс менструальной крови с фрагментами эндометрия, становится ясно, что субстратом для развития эндометриоза являются именно стволовые клетки, попавшие в брюшную полость путем «ретроградной» менструации [21, 22]. Однако причиной появления эндометриальных стволовых клеток в рефлюксе является травматизация «драгоценной» зоны архиметры за счет повышенной контрактильно-

Распространенность различных форм эндометриоза <i>Prevalence of various endometriosis forms</i>	
Форма заболевания	Распространенность
Эндометриоз (все формы)	10% женщин репродуктивного возраста
Поверхностный перитонеальный эндометриоз	До 80% в общей структуре эндометриоза
Эндометриоидные кисты яичников	До 44% в общей структуре эндометриоза
Глубокий инфильтративный эндометриоз	До 20% в общей структуре эндометриоза

Рис. 1. Патогенетическая концепция эндометриоза.
Fig. 1. Pathogenetic concept of endometriosis.



Примечание. КДГ – кадгерин, СДК – синдекан.

сти миометрия (например, при первичной дисменорее) и появления микротравматизации в этой области [23]. Установлено, что у женщин с верифицированным ППЭ отмечается повышенное содержание эндометриальных стволовых клеток в менструальной крови, в сравнении с пациентками без эндометриоза [24].

Исходя из сказанного, важно резюмировать, что **травматизация зоны архиметры**, по-видимому, может **являться первичным звеном патогенеза эндометриоза**. Затем попавшие в ретроградный ток менструальной крови стволовые клетки эндометрия оседают на мезотелии брюшины и реализуют дальнейшие «классические» патогенетические механизмы, включая адгезию (за счет повышения активности N-кадгеринов и снижения активности T-кадгеринов), **инвазию** (за счет аномальной экспрессии синдеканов) и **развитие локального аномального воспаления** (за счет повышения экспрессии провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухоли (ФНО)-α, ИЛ-1β и ИЛ-8); рис. 1 [25–27]. При этом нельзя не отметить ключевую роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), гиперэкспрессия которого способствует поддержанию высокого инвазивного и пролиферативного потенциала дистопированных стволовых клеток эндометрия [28].

Таким образом, рассмотрены ключевые патогенетические механизмы всех трех фенотипов эндометриоза. И в этой связи важно отметить, что все формы эндометриоза имеют единые механизмы, что объединяет их в контексте ключевых терапевтических мишеней – **пролиферация, воспаление и ангиогенез**. При этом важно отметить, что ППЭ ограничивается этими патогенетическими паттернами. Однако две другие формы эндометриоза (ГИЭ и ЭКЯ) все же имеют некоторые отличия, которые также необходимо отметить.

Так, ГИЭ характеризуется более высоким инвазивным потенциалом и сопровождается прорастанием гетеротопий в перитонеальный компартмент (покрываю-

щий органы малого таза или брюшной полости) на глубину 5 мм и более [29]. В отличие от других форм эндометриоза, морфологическая картина гетеротопий при ГИЭ представлена избытком недифференцированных железистых клеток и высокодифференцированных стромальных клеток [30]. Ключевой особенностью ГИЭ является повышенная экспрессия всех типов стероидных рецепторов (как эстрогеновых, так и прогестероновых) и VEGF, существенно «обгоняющая» другие фенотипы эндометриоза [31, 32]. Вероятно, все эти особенности способствуют **реализации бесконтрольного пролиферативного и инвазивного потенциала гетеротопий**, что способствует их активному прорастанию в стенки соседних органов.

Вместе с тем в патогенезе ЭКЯ, вероятно, ведущую роль также имеет имплантация стволовых клеток эндометрия на поверхности яичника с последующей их инвагинацией в корковый слой и образованием кармана, в котором произойдет формирование кисты [33]. Интересен тот факт, что все остальные теории патогенеза ЭКЯ в настоящее время не нашли отклика и остаются на «ринге контраверсий».

Резюмируя все сказанное, необходимо отметить, что современное «трио» эндометриоза объединены едиными патогенетическими механизмами. Но, несмотря на это, имеющиеся в настоящее время стратегии ведения пациенток с различными формами эндометриоза существенно различаются. Исходя из этого, необходимо рассмотреть возможные пути клинического менеджмента данных пациенток и отметить имеющиеся модные тренды в данном контексте.

Возможности комбинированного лечения пациенток с различными формами эндометриоза

Современные возможности лечения эндометриоза в целом и его ключевых фенотипов в частности являются поистине безграничными. Благодаря результатам ряда

клинических исследований, следует стратифицировать пациенток на 2 основные группы – нуждающихся в хирургическом лечении или не нуждающихся соответственно. Вопрос выбора стратегии является весьма непростым, а его решение должно основываться на ряде показателей, включая возраст пациентки, коморбидный фон, ее предпочтения и, конечно же, клиническую форму эндометриоза и степень ее тяжести [34].

Вместе с тем необходимо упомянуть, что изолированная хирургическая тактика в ведении пациенток с разными формами эндометриоза в настоящее время не является состоятельной и требует сочетания с последующей медикаментозной терапией. Так, в контексте комбинированного лечения эндометриоза, как и в современном мире моды, чрезвычайно актуален индивидуальный подход, нацеленный как на эффективную терапию симптомов, так и на профилактику возврата эндометриоза *de novo*. Ниже мы рассмотрим эффективные схемы комбинированного лечения пациенток с различными формами эндометриоза, имеющие существенные различия в имеющемся арсенале хирургических методик. Однако возможности постоперационной гормональной терапии «эндометриоидного трио» также имеет индивидуализированные подходы, поскольку в настоящее время единственным универсальным гестагеном с таргетным патогенетически-оправданным механизмом действия является диеногест, с самой убедительной доказательной базой.

Диеногест относится к группе гестагенов IV поколения и обладает селективным в контексте эндометриоидных очагов механизмом действия. В настоящее время, согласно результатам ряда клинических и лабораторных исследований, доказано, что диеногест обладает выраженным антиангиогенным, проапоптотическим, антипролиферативным и противовоспалительным эффектами [35]. При этом в настоящее время на фармакологическом рынке диеногест представлен как в моно-варианте (например, известный препарат **Зафрилл**), так и в комбинации с этинилэстрадиолом

в составе комбинированного орального контрацептива (например, препарат **Силует**), что предоставляет клиницисту возможность индивидуализации постоперационной терапевтической тактики. Исходя из всего сказанного, мы переходим к рассмотрению крайне актуального вопроса клинического ведения пациенток с различными формами эндометриоза в формате удобных блок-схем.

Поверхностный перитонеальный эндометриоз: тактика клинициста

ППЭ является наиболее типичной и «легкой» формой заболевания, не требующей проведения «сложных или сложносоставных» хирургических вмешательств.

Согласно международным рекомендациям ESHRE (2022 г.), у пациенток с ППЭ предпочтительным является проведение эксцизии очага, в отличие от абляции [36]. При этом необходимо отметить, что в настоящее время отсутствуют убедительные доказательные данные, свидетельствующие о значимом превосходстве данной методики над абляцией. Так, по данным метаанализа К.А. Riley, числовые алгологические показатели у пациенток после эксцизии гетеротопий показали более выраженную тенденцию «на спад», но при этом не было выявлено статистической значимости в полученных результатах за исключением диспареунии ($p=0,01$) [37]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в метаанализе С. Burks и соавт. (2021 г.), согласно которым у пациенток с верифицированным ППЭ после лапароскопической абляции и эксцизии очагов не отмечалось значимой разницы уже во всех алгологических доменах [38]. Исходя из этого, в настоящее время нельзя полностью исключить метод лапароскопической абляции гетеротопий из общего спектра хирургических методик коррекции ППЭ ввиду отсутствия убедительных доказательных данных.

После хирургического удаления гетеротопий у пациенток с ППЭ необходимо назначение постоперационной гормональной терапии, которая поможет редуци-

Рис. 2. Комбинированное лечение пациенток с ППЭ.

Fig. 2. Combination treatment in patients with EPP.



Рис. 3. Комбинированное лечение пациенток с ГИЭ.
Fig. 3. Combination treatment in patients with DIE.



ровать эндометриозидные очаги, в том числе и микро-скопические «остаточные», и будет способствовать снижению риска рецидивирования [36]. Важно отметить, что у пациенток данной когорты возможно использование **монодиеногестотерапии не менее 6 мес (например, Зафрилл)**, либо **комбинированного орального контрацептива (КОК) на основе эти-нилэстрадиола и диеногеста (ЭЭ/ДНГ) в пролон-гированном или традиционном режиме (напри-мер, Силует) пациенткам, нуждающимся в кон-трацепции** (рис. 2).

Глубокий инфильтративный эндометриоз: тактика клинициста

Как мы отметили выше, ГИЭ признан наиболее тяжелой формой заболевания, что неизбежно сказалось на стратегиях клинического менеджмента пациенток данной когорты. Хирургические методики лечения данного фенотипа эндометриоза являются наиболее радикальными и включают дискоидную резекцию очагов (иссечение очага), «shaving» (поверхностное «сбривание» без вскрытия просвета органа), а также циркулярную резекцию кишки с формированием анастомоза. При этом выбор хирургической тактики должен опи-

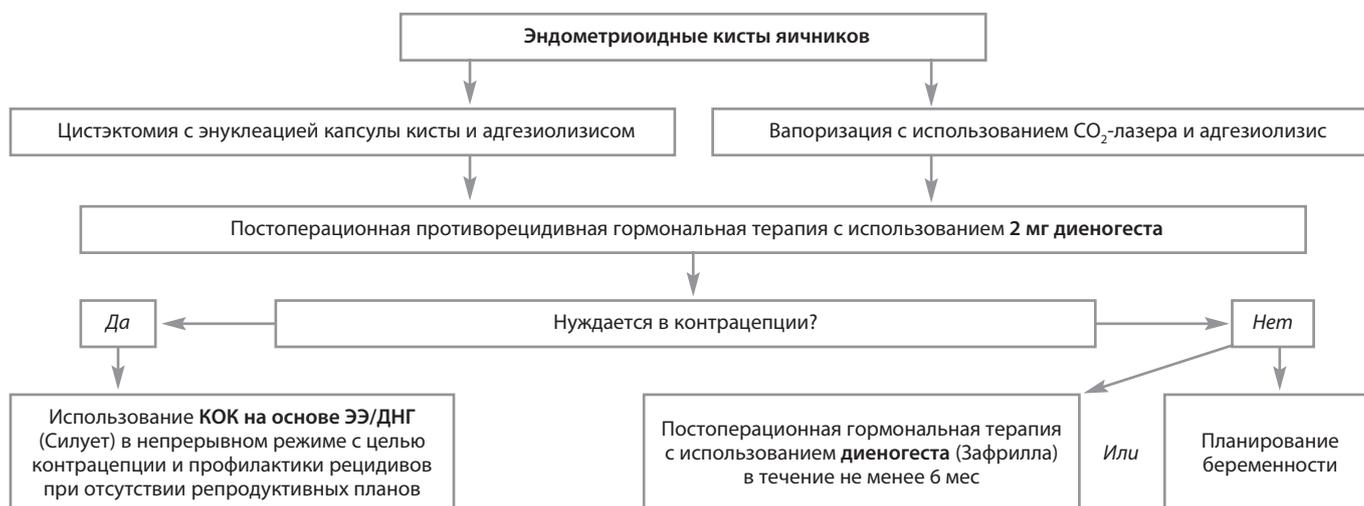
раться на следующие характеристики эндометриозидного инфильтрата: размер очага, степень стенозирования кишечника, глубина поражения, расстояние от анального отверстия и вовлеченность регионарных лимфоузлов в патологический процесс [39].

У пациенток с ГИЭ также актуальна постоперационная гормональная терапия, однако и терапевтическая схема у данной когорты пациенток также является более радикальной. Так, у женщин после удаления очагов ГИЭ необходимо назначение длительной (от 18–24 мес) гормональной терапии с использованием диеногеста (например, Зафрилл) с целью профилактики рецидивов заболевания и коррекции алгологических симптомов (рис. 3). Важно отметить, что многочисленными научными исследованиями доказана высокая эффективность, переносимость и безопасность длительного использования диеногеста от 3 до 9 лет у пациенток, страдающих ГИЭ [40, 41].

Эндометриозидные кисты яичников: тактика клинициста

Согласно международным и отечественным рекомендациям у пациенток с эндометриозом овариальной локализации необходима цистэктомия с последующей

Рис. 4. Комбинированное лечение пациенток с ЭКЯ.
Fig. 4. Combination treatment in patients with EOC.



энуклеацией капсулы кисты, что в дальнейшем позволит снизить риск возврата эндометриоза *de novo* [36, 42]. Однако кроме «классической» методики, согласно рекомендациям ESHRE, у пациенток данной когорты возможна вапоризация эндометриозной кисты с использованием CO₂-лазера. При этом, по имеющимся данным, данные методики являются в равной степени эффективными и имеют схожие риски возврата овариального эндометриоза *de novo* в течение 1 года после операции [36].

Стратегии постоперационного ведения пациенток с ЭКЯ не отличаются от таковых при ППЭ и могут включать как **использование монодиеногестотерапии в течение не менее 6 мес (например, Зафрилл), так и КОК на основе ЭЭ/ДНГ в пролонгированном или традиционном режиме (например, Силует) пациенткам, нуждающимся в контрацепции с целью профилактики рецидивов заболевания и улучшения клинических исходов** (рис. 4).

Императивные показания к назначению диеногеста (Зафрилл 2 мг) в терапии эндометриоза:

- тазовая боль, ассоциированная с эндометриозом;
- предотвращение прогрессирования заболевания;
- профилактика рецидивов заболевания после хирургического лечения, что уменьшает необходимость выполнения радикального оперативного вмешательства и позволяет сохранить репродуктивную функцию женщин;
- неполный объем хирургического лечения (в отсутствие возможности адекватно удалить все очаги эндометриоза);
- при инфильтративных формах эндометриоза без признаков стенозирования;
- имплантационные неудачи при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом.

Доказана эффективность и безопасность долгосрочной послеоперационной **диеногестотерапии (Зафрилл) для профилактики рецидивов эндометриоза яичников**. Частота рецидивов эндометриозом на фоне послеоперационного лечения диеногестом составила 1,22% (1 из 82, через 48 нед), в то время как частота

рецидивов в группе пациенток без лечения – 22,7% (5 из 22, медиана времени до рецидива составила 36 нед (диапазон – 12–41 нед). Отказ от терапии диеногестом после хирургического лечения повышает шанс реализации рецидивов в 23,8 раза по сравнению с пролеченными, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ 2,614–217,122) [43].

Заключение

В настоящее время эндометриоз является одним из самых загадочных и актуальных заболеваний современной гинекологии. Широкий спектр клинических проявлений и негативных «последствий» заболевания накладывают «темный отпечаток» на мировую систему здравоохранения, а высокие показатели распространенности характеризуют эндометриоз как одну из самых «сложных» нозологий в мире.

Продемонстрировано, что современное «трио» эндометриоза фактически имеет единые патогенетические механизмы хоть и с небольшими расхождениями в клинических исходах. Кроме того, был освещен один из наиболее инновационных вопросов о роли «архитектуры» в качестве триггера всех последующих патогенетических механизмов данных фенотипов эндометриоза.

Рассмотрены имеющиеся в настоящее время комбинированные стратегии ведения пациенток с разными формами эндометриоза, способные не только эффективно редуцировать имеющиеся клинические симптомы, но и профилактировать их возврат *de novo*.

Следует помнить о том, что прогрессивное увеличение частоты эндометриоза в целом и хронической тазовой боли в частности, а также рецидивов и прогрессирующего течения заболевания свидетельствует о необходимости использования диеногестотерапии с максимально длительными курсами у женщин, незаинтересованных в реализации репродуктивной функции в ближайшее время или отсроченном ее планировании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(5):4254.
2. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. *Human reproduction update*. 2019;25(4):473-85.
3. Ellis K, Munro D, Clarke J. Endometriosis is undervalued: a call to action. *Frontiers in Global Women's Health*. 2022;3:54.
4. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L et al. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstetrics Gynecology Reproductive Biology*. 2017;209:3-7.
5. Yarmolinskaya M, Suslova E, Tkachenko N et al. Dopamine agonists as genital endometriosis target therapy. *Gynecological Endocrinology*. 2020;36(Supl 1):7-11.
6. Raja MHR, Farooqui N, Zuberi N et al. Endometriosis, infertility and MicroRNA's: A review. *J Gynecology Obstetrics Human Reproduction*. 2021;50(9):102157.
7. Arnold MJ, Osgood AT, Aust A. Chronic Pelvic Pain in Women: ACOG Updates Recommendations. *Am Fam Physician*. 2021;103(3):186-8. PMID: 33507045.
8. Horne AW, Saunders PTK. SnapShot: Endometriosis. *Cell*. 2019;179:1677.
9. Imperiale L, Nisolle M, Noël JC, Fastrez M. Three types of endometriosis: pathogenesis, diagnosis and treatment. State of the art. *J Clin Med*. 2023;12(3):994.
10. Cardoso JV, Machado DE, Silva MCD et al. Epidemiological profile of women with endometriosis: a retrospective descriptive study. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2021;20:1057-67.
11. Quintana RL. Endometriosis infiltrativa profunda en la vejiga, resección quirúrgica por laparoscopia. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Revista Mexicana de Medicina De La Reproducción*. 2022;13(d).
12. Kor E et al. Relationship between the severity of endometriosis symptoms (dyspareunia, dysmenorrhea and chronic pelvic pain) and the spread of the disease on ultrasound. *BMC Research Notes*. 2020;13:1-8.
13. Lunde CE, Wu Z, Reinecke A, Sieberg CB. The Application of Cognitive Behavioral Therapy for Adolescent Patients With Endometriosis: A Typical Review. *Cognitive and Behavioral Practice*. 2024.

14. Maggiore ULR, Chiappa V, Ceccaroni M et al. Epidemiology of infertility in women with endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2024; 102454.
15. Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;28:1552-68.
16. Mifsud JM, Pellegrini L, Cozzolino M. Oocyte Cryopreservation in Women with Ovarian Endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(21):6767.
17. Piriyeve E, Schiermeier S, Römer T. Coexistence of endometriomas with extraovarian endometriosis and adhesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;263:20-4.
18. Leyendecker G, Kunz G, Noe M et al. Endometriosis: A dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update*. 1998;4: 752-62.
19. Habiba M, Benagiano G, Guo SW. An Appraisal of the Tissue Injury and Repair (TIAR) Theory on the Pathogenesis of Endometriosis and Adenomyosis. *Biomolecules*. 2023;13(6):975.
20. Leyendecker G, Wildt L, Laschke MW, Mall G. Archimetrosis: The evolution of a disease and its extant presentation: Pathogenesis and pathophysiology of archimetrosis (uterine adenomyosis and endometriosis). *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2023;307(1):93-112.
21. Anastasiu CV, Moga MA, Elena Neculau A et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 2020;21:1750. DOI: 10.3390/ijms21051750
22. Halme J, Hammond MG, Hulka JF et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet. Gynecol*. 1984;64:151-4.
23. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M et al. Adenomyosis and endometriosis. Revisiting their association and further insights into the mechanisms of autotraumatization. An MRI study. *Arch. Gynecol Obstet*. 2015;291:917-32.
24. Leyendecker G, Herberth M, Kunz G, Mall G. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod*. 2002;17:2725-36.
25. Golawski K et al. The Role of Cadherin 12 (CDH12) in the Peritoneal Fluid among Patients with Endometriosis and Endometriosis-Related Infertility. *Int J Environmental Research and Public Health*. 2022;19(18):11586.
26. Ponandai-Srinivasan S et al. Syndecan-1 modulates the invasive potential of endometrioma via TGF- β signalling in a subgroup of women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2020;35(10):2280-93.
27. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Molecular Sciences*. 2021;22(19):10554.
28. Laganà AS et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Molec Sci*. 2019;20(22):5615.
29. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan LV et al. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril*. 2012;98(3):564-71.
30. Abrao M, Neme R, Carvalho F et al. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. *Int J Gynecol Obstet*. 2003;82.
31. Estrogen Receptor α , Progesterone Receptor, and Progesterone Receptor B Proteins in Rectosigmoid Endometriosis: A Tissue Microarray Study. *Reprod Sci*. 2014;22:31-7.
32. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P et al. Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod. Sci*. 2015;22:1053-9.
33. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. «Всегда в моде». Неоклассика, или Излюбленные локализации эндометриоза. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(9):6-14. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.0
34. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. «Always trendy». Neoclassic, or Favorite endometriosis localizations. *Clinical review for general practice*. 2023;4(9):6-14. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00323 (in Russian).
35. Оразов М.Р., Долгов Е.Д. Профилактика рецидивов эндометриоза: сказки братьев Гримм или суровая реальность в классическом балзаковском жанре. *Women's Clinic*. 2022;4:57-65.
36. Оразов М.Р., Долгов Е.Д. Prevention of relapses of endometriosis: fairy tales of the brothers Grimm or harsh reality in the classical Balzac genre. *Women's Clinic*. 2022;4:57-65 (in Russian).

ВЕРНИ ЖИЗНИ КРАСКИ

 **ГЕДЕОН РИХТЕР**
Здоровье — наша миссия

Силэст®
2 мг + 0,03 мг
диеногест + этинилэстрадиол



Зафррилла®
2 мг диеногест



35. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д., Абрамашвили Ю.Г. Патогенез и патогенетические опции в менеджменте эндометриоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(1):92-104. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-1-92-104
Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D., Abramashvili Yu.G. Pathogenesis and pathogenetic options in endometriosis management. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2023;22(1):92-104. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-1-92-104 (in Russian).
36. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. Endometriosis. 2022.
37. Riley KA, Benton AS, Deimling TA et al. Surgical excision versus ablation for superficial endometriosis-associated pain: a randomized controlled trial. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2019;26(1):71-7.
38. Burks C, Lee M, DeSarno M et al. Excision versus ablation for management of minimal to mild endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2021;28(3):587-97.
39. Попов А.А., Пучков К.В., Федоров А.А. и др. Хирургическое лечение больных с колоректальным эндометриозом: анатомические особенности, показания, техника операций, осложнения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(2):95-104. DOI: 10.17116/rosakush202002195
Popov A.A., Puchkov K.V., Fedorov A.A. et al. Surgical treatment of patients with colorectal endometriosis: anatomical features, indications, surgical technique, complications. *Russian bulletin of the obstetrician-gynaecologist*. 2020;20(2):95-104. DOI: 10.17116/rosakush202002195 (in Russian).
40. La Torre F, Vannuccini S, Toscano F et al. Long-term treatment for endometriosis with dienogest: efficacy, side effects and tolerability. *Gynecological Endocrinology*. 2024;40(1):2336121.
41. Maiorana A et al. Evaluation of long-term efficacy and safety of dienogest in patients with chronic cyclic pelvic pain associated with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;309:589-97.
42. Эндометриоз. Федеральные клинические рекомендации. М., 2020. Endometriosis. Federal Clinical Guidelines. Moscow, 2020 (in Russian).
43. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е., Таирова М.Б. Эффективность профилактики рецидивов после хирургического лечения эндометриоза яичников. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022; 21(3):53-62. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-3-53-62
Orazov M.R., Radzinsky V.E., Orekhov R.E., Tairova M.B. Effectiveness of recurrence prevention after surgical treatment of ovarian endometriosis. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2022; 21(3):53-62. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-3-53-62 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

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

Поступила в редакцию: 20.03.2024

Поступила после рецензирования: 28.03.2024

Принята к публикации: 28.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

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

Received: 20.03.2024

Revised: 28.03.2024

Accepted: 28.03.2024



Роль ангиогенного фактора в развитии эндометриальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями и ожирением

М.Б. Хамошина¹, Г.Х. Толибова^{2,3}, Т.Г. Траль², Ю.С. Артеменко¹✉

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

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉iu.pavlova@yandex.ru

Аннотация

Неуклонный рост числа пациенток с аномальным маточным кровотечением (АМК) оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье женщины. Ожирение определяют как один из факторов риска АМК, и на сегодняшний день изучена его роль в развитии АМК-М и АМК-О. Однако проведенный ранее нами анализ результатов гистологического исследования биоптатов эндометрия показал, что у женщин с ожирением при АМК в эндометрии значимо чаще встречается фаза десквамации (АМК-Е), чем у нормовесных. Одним из возможных патогенетических механизмов может являться аномальная васкуляризация эндометрия вследствие системного провоспалительного статуса и локальной гипоксии ткани.

Цель. Выявить особенности экспрессии эндотелиальных маркеров CD34+ и eNOS в биоптатах эндометрия пациенток с АМК и ожирением и их роль в патогенезе дисфункции эндометрия.

Материалы и методы. В когортное проспективное рандомизированное исследование были включены 40 пациенток репродуктивного возраста с АМК-Е. В зависимости от наличия ожирения женщины были стратифицированы на две группы: 20 пациенток с АМК-Е и ожирением (1-я группа) и 20 нормовесных пациенток с АМК-Е (2-я группа). В качестве группы контроля были включены 10 здоровых женщин репродуктивного возраста. Всем пациенткам выполнена биопсия эндометрия с последующим гистологическим исследованием по стандартной методике. На втором этапе выполнено иммуногистохимическое исследование маркеров ангиогенеза CD34+ и eNOS с использованием моноклональных мышиных антител в стандартном разведении. Для статистического анализа данных использовали программу IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation, США).

Результаты. Экспрессия CD34+ у пациенток с АМК и ожирением оказалась значимо выше, чем у нормовесных с АМК и здоровых женщин (соответственно $2,5 \pm 0,2$; 95% ДИ 2,1–2,8 против $1,8 \pm 0,2$; 95% ДИ 1,5–2,2 и $0,5 \pm 0,1$; 95% ДИ 0,4–0,6; $p_{1-2}=0,03$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$), равно как и экспрессия eNOS (соответственно $8,7 \pm 0,6$; 95% ДИ 7,3–10,0 против $4,0 \pm 0,5$; 95% ДИ 3–5 и $1,3 \pm 0,2$; 95% ДИ 0,9–1,7; $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$).

Заключение. Для пациенток с АМК-Е и ожирением характерно повышение экспрессии CD34+ и eNOS в ткани эндометрия, что свидетельствует о патологической активации неоангиогенеза. Возможно, одним из механизмов патогенеза служит формирование на фоне ожирения провоспалительного профиля, который способствует патологической гиперваскуляризации эндометрия. Эффективные меры по снижению массы тела, вероятно, могут снизить частоту возникновения и рецидивов АМК-Е.

Ключевые слова: аномальное маточное кровотечение, ожирение, эндометриальная дисфункция, CD34+, eNOS.

Для цитирования: Хамошина М.Б., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Артеменко Ю.С. Роль ангиогенного фактора в развитии эндометриальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями и ожирением. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (3): 47–53. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00373

The role of angiogenic factor in the development of endothelial dysfunction in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding and obesity

Marina B. Khamoshina¹, Gulrukhsor Kh. Tolibova^{2,3}, Tatyana G. Tral², Yulia S. Artemenko¹✉

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

² Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

³ Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

✉iu.pavlova@yandex.ru

Abstract

The steady increase in the number of patients with abnormal uterine bleeding (AUB) has a negative impact on a woman's reproductive health. Obesity is defined as one of the risk factors for AUB and its role in the development of AUB-M and AUB-O has been studied to date. However, our earlier analysis of the results of histological examination of endometrial biopsies showed that in obese women with AUB, the desquamation phase (AUB-E) is significantly more common in the endometrium than in normal-weight women. One of the possible pathogenetic mechanisms may be abnormal endometrial vascularization due to systemic proinflammatory status and local tissue hypoxia.

Aim. To identify the features of the expression of endothelial markers CD34+ and eNOS in endometrial biopsies of patients with AUB and obesity and their role in the pathogenesis of endometrial dysfunction.

Materials and methods. A prospective randomized cohort study included 40 patients of reproductive age with AUB-E. Depending on the presence of obesity, women were stratified into 2 groups: 20 patients with AUB-E and obesity (group 1) and 20 normal-weight patients with AUB-E (group 2). 10 healthy women of reproductive age were included as a control group. All patients underwent endometrial biopsy followed by histological examination according to the standard procedure. At the second stage, an immunohistochemical study of CD34+ and eNOS angiogenesis markers was performed using monoclonal mouse antibodies in standard dilution. The IBM SPSS Statistics v.26 program (IBM Corporation, USA) was used for statistical data analysis.

Results. CD34+ expression in patients with AUB and obesity was significantly higher than in normal-weight patients with AUB and healthy women ($2,5 \pm 0,2$, respectively; 95% CI 2,1–2,8 vs. $1,8 \pm 0,2$; 95% CI 1,5–2,2 and $0,5 \pm 0,1$; 95% CI 0,4–0,6; $p_{1-2}=0,03$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$), as well as eNOS expression (respectively $8,7 \pm 0,6$; 95% CI 7,3–10,0 vs. $4,0 \pm 0,5$; 95% CI 3–5 and $1,3 \pm 0,2$; 95% CI 0,9–1,7; $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$).

Conclusion. Patients with AUB-E and obesity are characterized by increased expression of CD34+ and eNOS in endometrial tissue, which indicates pathological activation of neoangiogenesis. Perhaps one of the mechanisms of pathogenesis is the formation of a proinflammatory profile against the background of obesity, which contributes to the pathological hypervascularization of the endometrium. Effective weight loss measures can probably reduce the incidence and recurrence of AUB-E.

Keywords: abnormal uterine bleeding, obesity, endometrial dysfunction, CD34+, eNOS.

For citation: Khamoshina M.B., Tolibova G.H., Tral T.G., Artemenko Y.S. The role of angiogenic factor in the development of endothelial dysfunction in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding and obesity. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (3):47–53. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00373

Введение

Одним из показателей нормального функционирования женской репродуктивной системы является регулярный менструальный цикл, который включает в себя ежемесячное при отсутствии наступления беременности маточное кровотечение. Учитывая тот факт, что женщина менструирует большой период своей жизни, а менструации могут оказывать значительное влияние на физическое, психическое и социальное благополучие, менструальное здоровье следует признать неотъемлемой частью общего состояния здоровья [1]. Порядка 30% женщин в мире подвержены изменениям в объеме или характере менструального кровотечения, которые определяются как аномальные маточные кровотечения (АМК) – кровотечения чрезмерные по длительности, объему и/или частоте [2, 3]. Несмотря на медикаментозные и хирургические варианты лечения АМК, последние продолжают оказывать негативное влияние на качество жизни и приводят к более активному использованию ресурсов здравоохранения [4]. Таким образом, в то время как система здравоохранения занимается устранением последствий АМК, недостаточно внимания уделяется практическому применению и ранней профилактике развития этого заболевания. Четко стандартизированная терминология в понимании структуры причин АМК обеспечивает точную диагностику и назначение специфического лечения. Система классификации PALM-COINЕ, связанная с АМК, включает органические (структурные) изменения тела матки (PALM): полип (АМК-Р), аденомиоз (АМК-А), субмукозная лейомиома (АМК-Л) и злокачественные/предраковые заболевания эндометрия (АМК-М). Группа COINЕ содержит «неструктурные» причины, такие как коагулопатия (АМК-С), овulatoryная дисфункция (АМК-О), дисфункция эндометрия (АМК-Е), ятрогенные (АМК-И) и не относящиеся ни к какой из категорий (АМК-Н) [2, 5].

Отсутствие четкого понимания механизмов остановки менструального кровотечения и недостаточное количество исследований в области первичного заболевания эндометрия как одной из причин АМК приводит к необоснованным инвазивным вмешательствам и де-

фициту патогенетически оправданных методов лечения.

В настоящее время известны три составляющих для адекватной остановки менструального кровотечения: сужение спиральных артериол для контроля кровотока; эффективный гемостатический ответ, который восстанавливает поврежденные сосуды в функциональном слое; и своевременно произведенная реэпителизация обнаженного базального эндометрия [6]. Отмена прогестерона вызывает местную воспалительную реакцию в эндометрии, во время менструаций наблюдается увеличение проницаемости и хрупкости кровеносных сосудов эндометрия, разрушение тканей и приток клеток врожденного иммунитета в эндометрий, особенно нейтрофилов и макрофагов [7]. Разрешение воспаления имеет решающее значение для ограничения повреждения эндометрия и контроля менструальной кровопотери. Не менее значимым в остановке менструального кровотечения является вазоконстрикция спиральных артериол [8].

Во время менструального цикла ангиогенез регулируется пространственно и во времени: восстановление сосудов в базальном слое в фазе менструации; ангиогенез в функциональном слое в фазе пролиферации поддерживает рост эндометрия; и рост и сворачивание спиральных артериол в секреторной фазе [9]. В недавнем исследовании было продемонстрировано, что гипоксия эндометрия необходима для нормального его восстановления [10]. Формирование гипоксической реакции в эндометрии за счет сосудистого сокращения способствует активации фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), который состоит из α -субъединицы и β -субъединицы. При нормоксии α -субъединица быстро деградирует, а β -субъединица экспрессируется [11]. При гипоксии, которая присутствует в перименструальном эндометрии, происходит α - β -димеризация, и HIF транслируется в ядро, что вызывает транскрипцию нижестоящих генов-мишеней, включая гены, кодирующие протеиназы, ремоделирующие внеклеточный матрикс и гены ангиогенеза/репарации тканей, таких как VEGF, фактор роста соединительной ткани, эндотелин и ангиопоэтин 2 [8].

Отличие физиологического ангиогенеза от ангиогенеза при патологических состояниях обусловлено дисбалансом между про- и антиангиогенными факторами в эндометрии, что может приводить к аномальной васкуляризации эндометрия и, таким образом, содействовать эндометриальным и ятрогенным АМК [12].

У пациенток с АМК ангиогенез гипотетически может быть нарушен ввиду усиленной отслойки перicyтов, миграцией и пролиферацией эндотелиальных клеток, что в конечном счете приводит к усиленному и аберрантному ангиогенезу и/или нарушению созревания сосудов [13]. У пациенток с АМК-Е наблюдаются более тяжелые и продолжительные менструальные кровотечения, вероятно, вызванные снижением вазоконстрикции и изменением созревания сосудов преимущественно спиральных артериол [6].

Повышенная экспрессия VEGFA, ключевого медиатора сосудистой функции, и рецепторов VEGF 1 и 2 в эндометрии способствуют нарушению созревания спиральных артериол и увеличению их в диаметре у пациенток с обильными маточными кровотечениями (ОМК) [6]. Важный проангиогенный эффект VEGFA обусловлен за счет регуляции работы эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и синтеза оксида азота (NO), тем самым увеличивая расширение сосудов, проницаемость эндотелиальных клеток и ангиогенез [13]. Напротив, J. Maubin и соавт. (2018 г.) не обнаружили различий в уровнях VEGF как в пролиферативной, так и в секреторной фазе, но HIF-1 α и VEGF действительно снижались во время менструации у пациенток с АМК-Е по сравнению с контролем [10]. Это может свидетельствовать о задержке восстановления эндометрия во время менструации у пациенток с АМК-Е. Эндотелиальный фактор CD34+ тоже является одним из маркеров адекватного роста и созревания сосудов. M. Harmsen и соавт. (2019 г.) в своей работе продемонстрировали повышенную экспрессию проангиогенных факторов, включая CD34+, у женщин с аденомиозом, сделав заключение, что повышенный ангиогенез способствует хрупкости и увеличению проницаемости сосудов, что приводит к АМК [14]. Также в исследовании Biswas S. Shivhare и соавт. (2018 г.) была отмечена повышенная экспрессия маркера эндотелиальный клеток CD34+ у женщин с ОКМ по сравнению с контрольной группой [9].

Ожирение – это чрезмерное накопление жира в организме, представляющее риск для здоровья и количественно определяемое как ИМТ ≥ 30 кг/м² [15]. Функциональный плейотропизм жировой ткани зависит от ее способности синтезировать и высвобождать большое количество гормонов, цитокинов, белков внеклеточного матрикса и факторов роста и вазоактивных факторов, которые в совокупности называются адипокинами, влияющими на различные физиологические и патофизиологические процессы [16]. 39% пациентов всего мира страдают избыточным весом и ожирением, и данный показатель ежегодно растет [17], а влияние данной патологии на АМК до конца не изучено. Известно лишь то, что ожирение является фактором риска гиперпла-

зии и рака эндометрия, а также овуляторной дисфункции, приводящими к АМК. В нашем исследовании мы обнаружили, что у женщин с ожирением по результатам рутинного патоморфологического исследования биоптатов эндометрия статистически значимо чаще встречалось АМК на фоне фазы десквамации по сравнению с нормовесными пациентами, напротив значимой разницы в частоте встречаемости гиперплазии эндометрия не было зафиксировано [18]. Исходя из результатов, возникает острая необходимость в поиске патогенетических механизмов влияния ожирения на первичное заболевание эндометрия и как следствие АМК-Е. Новое понимание генеза этого заболевания важно для разработки новых терапевтических стратегий. Мы предположили, что одним из таких механизмов может быть формирование провоспалительного профиля у пациенток с ожирением, приводящее к развитию эндотелиальной дисфункции и нарушению ангиогенеза в эндометрии и как следствие АМК-Е.

Цель исследования – выявить особенности экспрессии маркеров ангиогенеза CD34+ и eNOS в биоптатах эндометрия пациенток с АМК и ожирением и их роль в патогенезе дисфункции эндометрия.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 образцов биопсии эндометрия, взятых в момент маточного кровотечения у пациенток с подтвержденным диагнозом АМК, классифицированным как АМК-Е. Пациентки были разделены на две группы в зависимости от степени ожирения: 1-я группа (n=20) – пациентки с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и 2-я группа (n=20) – пациентки с нормальным весом (ИМТ=18,5–24,9 кг/м²). В качестве контрольной группы (n=10) образцы биоптатов эндометрия были получены у здоровых женщин репродуктивного возраста на 2–3-й день менструального цикла. Образцы фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем обезвоживали в концентрированном спирте. Срезы толщиной 3–4 мкм готовили, заливая их в парафин. Затем срезы депарафинировали и окрашивали гематоксилином и эозином. Структуру железистого и интерстициального компонентов и их соответствие фазам цикла оценивали под оптическим микроскопом (увеличение $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$). Иммуногистохимические исследования (НИИ АГиР им. Д.О. Отта, отдел патологической анатомии, лаборатория иммуногистохимии, зав. отделом – д-р мед. наук Г.Х. Толибова, зав. лабораторией – Т.Г. Траль) проводили на парафиновых срезах. Для иммуногистохимических реакций использовали одностадийный протокол с демаскированием антигена. Верификацию эндотелиального фактора CD34+ проводили с использованием моноклональных мышечных антител в стандартном разведении (1:25) [клон QVEnd-10] согласно протоколу производителя Dako Cytomation (Дания). Экспрессию eNOS оценивали с использованием моноклональных мышечных антител в стандартном разведении (1:60) [клон RN 5] от Leica Biosystems (США). Визуализацию экспрессии маркеров

проводили с помощью микроскопа Olympus BX46 и программного обеспечения CellSens 47 Entry. Площадь экспрессии маркера в эндометрии определяли методом морфометрии с помощью программы «ВидеоТестМорфология 5.2» (Россия) на 10 микрофотографиях из каждого микрообразца. Площадь экспрессии рассчитывали по формуле $S (\%) = S_{\text{positive}}/S_{\text{total}} \times 100$. Для статистической обработки данных использовали пакет программ SPSS Statistics 26. Для определения статистически значимых различий между количественными параметрами с нормальным распределением использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ) с последующим post-hoc тестом Геймса-Хоуэлла для множественных сравнений. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток в 1-й группе составил $36,2 \pm 8,8$ года (95% ДИ 32,0–40,5), во 2-й группе – $35,0 \pm 9,1$ года (95% ДИ 30,6–39,3) и в контрольной группе – $32,5 \pm 7,9$ года (95% ДИ 26,9–38,2), $p = 0,56$. Во всех исследованных образцах была исключена структурная патология эндометрия. Рутинная патологическая морфология показала, что у 13 (65%) пациенток 1-й группы эндометрий находился в фазе десквамации, у 5 (25%) – в пролиферативной фазе, у 2 (10%) – в секреторной фазе, во 2-й группе у 9 (45%) пациенток эндометрий находился в десквамативной фазе, у 8 (40%) – отмечали фазу пролиферации и у 3 (15%) – секреторную фазу. В контрольной группе у 4 (40%) женщин эндометрий находился в фазе десквамации, у 4 (40%) – в пролиферативной и у 2 (20%) – в секреторной.

При иммуногистохимическом исследовании результаты показали статистически значимую разницу в экспрессии эндотелиального маркера CD34+ в биоптатах эндометрия пациенток изучаемой когорты ($p < 0,001$). При межгрупповом сравнении наиболее выраженная экспрессия отмечалась у пациенток с АМК и ожирением по сравнению с нормовесными и контрольной группой (табл. 1; рис. 1).

Таблица 1. Площадь экспрессии эндотелиального маркера CD34+ в эндометрии
Table 1. Expression area of the endothelial marker CD34+ in the endometrium

Группа	M±SE	95% ДИ	p
АМК + ожирение (n=20)	2,5±0,2	2,1–2,8	$p < 0,001^*$ $p_{1-2} = 0,03^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
АМК + нормовесные (n=20)	1,8±0,2	1,5–2,2	
Контрольная группа (n=10)	0,5±0,1	0,4–0,6	

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

При оценке оптической плотности экспрессии CD34+ в контрольной группе выявлено статистически значимое повышение экспрессии данного маркера в сравнении с пациентками с АМК и ожирением ($p < 0,005$), табл. 2.

Рис. 1. Экспрессия эндотелиального фактора CD34+ в эндометрии пациенток с АМК и ожирением в сравнении с нормовесными и контрольной группой.

Fig. 1. Expression of endothelial factor CD34+ in the endometrium of patients with AMC and obesity in comparison with normal and control groups.

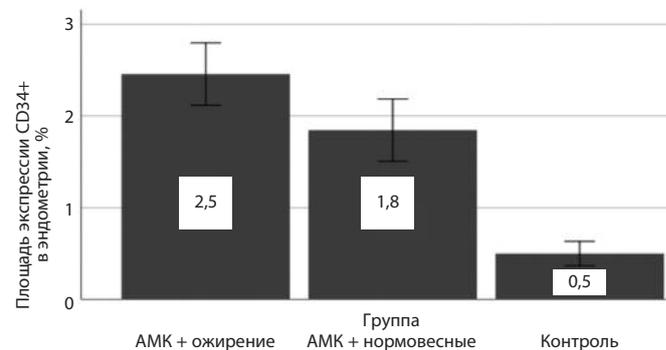


Таблица 2. Оптическая плотность экспрессии эндотелиального маркера CD34+ в эндометрии

Table 2. Optical density of endothelial marker CD34+ expression in the endometrium

Группа	M±SE	95% ДИ	p
АМК + ожирение (n=20)	0,27±0,01	0,24–0,29	$p < 0,001^*$ $p_{1-2} = 0,074$ $p_{1-3} < 0,005^*$ $p_{2-3} < 0,376$
АМК + нормовесные (n=20)	0,3±0,01	0,28–0,32	
Контрольная группа (n=10)	0,32±0,01	0,27–0,3	

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 3. Площадь экспрессии эндотелиального маркера eNOS в эндометрии

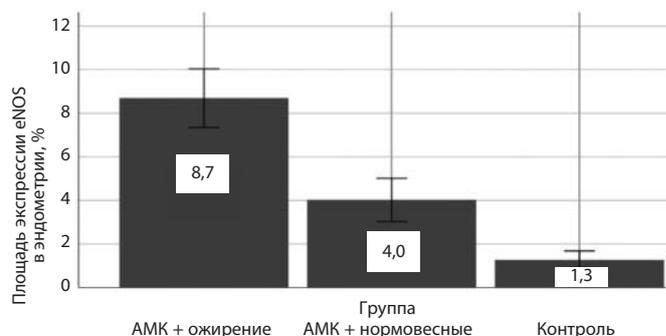
Table 3. Expression area of the endothelial marker eNOS in the endometrium

Группа	M±SE	95% ДИ	p
АМК + ожирение (n=20)	8,7±0,6	7,3–10,0	$p < 0,001^*$ $p_{1-2} = 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
АМК + нормовесные (n=20)	4,0±0,5	3–5	
Контрольная группа (n=10)	1,3±0,2	0,9–1,7	

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Рис. 2. Экспрессия эндотелиального фактора eNOS в эндометрии пациенток с АМК и ожирением в сравнении с нормовесными и контрольной группой.

Fig. 2. Expression of endothelial factor eNOS in the endometrium of patients with AMC and obesity with normal and control groups.



Экспрессия eNOS в биоптатах эндометрия показала аналогичные результаты и была статистически значимо выше в группе пациенток с АМК и ожирением по сравнению с нормовесными и контрольной группой

Таблица 4. Оптическая плотность экспрессии эндотелиального маркера eNOS в эндометрии
Table 4. Optical density of endothelial marker eNOS expression in the endometrium

Группа	M±SE	95% ДИ	p
АМК + ожирение (n=20)	0,17±0,01	0,16–0,18	p<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ =0,014* p ₂₋₃ =0,881
АМК + нормовесные (n=20)	0,2±0,004	0,19–0,21	
Контрольная группа (n=10)	0,19±0,01	0,18–0,21	

*Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Рис. 3. Иммуногистохимическая реакция с антителом к CD34+ в эндометрии пациентки с АМК и ожирением (А), пациентки с АМК и нормальным весом (Б), пациентки группы контроля (С), ×200.
Fig. 3. Immunohistochemical reaction with CD34+ antibodies in the endometrium of a patient with AMC and obesity (A), a patient with AMC and normal weight (B), a control group patient (C), ×200.

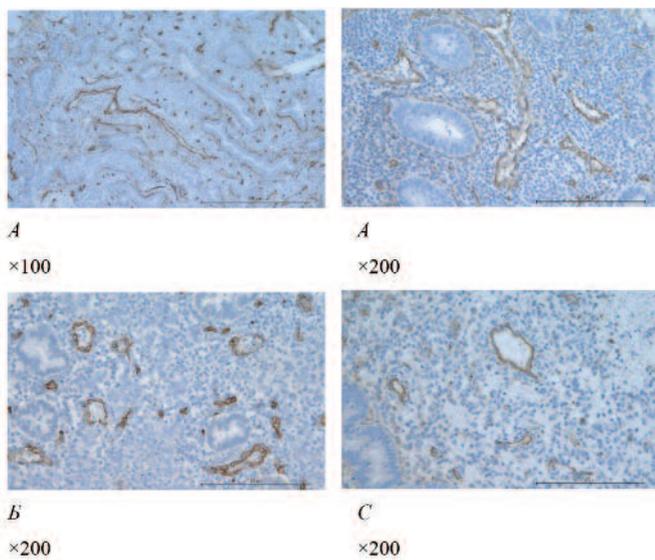
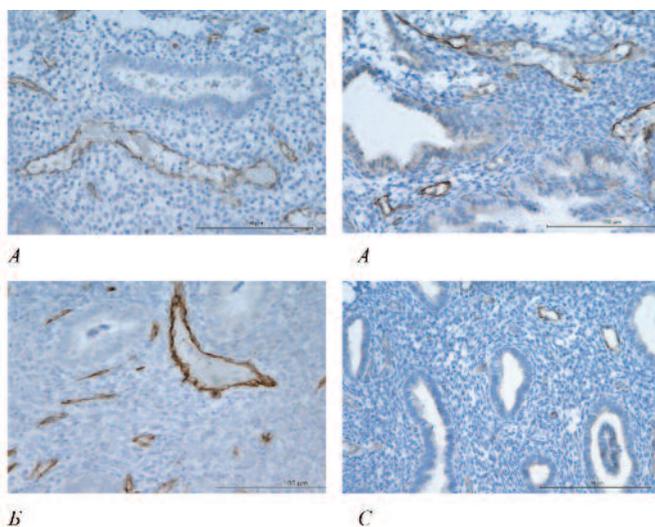


Рис. 4. Иммуногистохимическая реакция с антителом к eNOS в эндометрии пациентки с АМК и ожирением (А), пациентки с АМК и нормальным весом (Б), пациентки группы контроля (С), ×200.
Fig. 4. Immunohistochemical reaction with an antibody to eNOS in the endometrium of a patient with AMC and obesity (A), a patient with AMC and normal weight (B), a patient of the control group (C), ×200



(табл. 3, рис. 2). При сравнении оптической плотности экспрессии данного маркера результаты показали, что она была более выражена у пациенток с АМК и нормальной массой тела, а также пациенток контрольной группы в сравнении с группой с АМК и ожирением (табл. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании нами зафиксировано, что ожирение может способствовать активации патологического неоангиогенеза в эндометрии, за счет которого в последствии происходит формирование АМК-Е. Ранее в статье уже отмечалось, что жировая ткань представляет собой динамичную ткань, которая помимо эндокринной функции, является источником про- и противовоспалительных цитокинов. Дисфункция адипоцитов при ожирении способствует неконтролируемому выбросу фактора некроза опухоли α , интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-12, ИЛ-1 β в системный кровоток, что приводит к формированию в организме человека с избыточной массой субклинического латентного воспаления [19]. Поддерживают воспалительную реакцию синтезируемые жировой тканью адипокины, в частности лептин, присутствующий у пациентов с ожирением в большом количестве. Получены данные о том, что присутствие низкоуровневого воспаления приводит к нарушению функций других органов и тканей, в частности, поджелудочной железы [20] и яичников [21]. На сегодняшний день нет достоверных данных о влиянии ожирения на функциональную активность эндометрия, однако исследование J.J. Reavey и соавт. (2021 г.) показало положительную корреляцию между менструальными кровотечениями и индексом массы тела у женщин, а также подтвердило, что диета с высоким содержанием жиров значительно замедляет восстановление эндометрия в мышинной модели менструации. Кроме того, медиаторы воспаления эндометрия были значительно повышены, а пролиферация эпителиальных клеток эндометрия была снижена у мышей с избыточной массой тела [22], несмотря на то, что в предыдущей работе S.J. Holdsworth-Carson и соавт. (2020 г.) не было статистически значимого повышения этих же медиаторов воспаления в эндометрии у женщин с ожирением по сравнению с нормовесными [23].

Сосудистая сеть матки играет важную роль в поддержании нормальной функции эндометрия. Патологическая неоваскуляризация, формирующаяся на фоне воспалительных явлений, ухудшает структурно-функциональные характеристики эндометрия и, конечно, негативно сказывается на его функции [24]. Изучение эндотелиального маркера CD34+ в gravidарном эндометрии женщин с хроническим эндометритом в анамнезе при неразвивающихся беременностях также показал его выраженную экспрессию, что свидетельствовало об активации патологического неоангиогенеза, нарушении кровоснабжения ткани, следовательно, эндометриальной функции [25]. Исследование S. Biswas Shivhare и соавт. продемонстрировало, что измененная экспрес-

сия маркеров эндотелиальных клеток и компонентов внеклеточного матрикса, вероятно, отражает нарушение регуляции развития и структурную нестабильность сосудов эндометрия и, следовательно, измененную функцию, что может способствовать АМК и ОМК [9]. У лиц, страдающих ожирением, наиболее часто из встречающихся сосудистых изменений выявляют дисфункцию эндотелия и повышение жесткости сосудов [26]. Наше исследование показало, что экспрессия эндотелиальных маркеров в эндометрии в группе нормовесных пациенток с АМК превалировала над здоровыми пациентками, однако в случае с пациентками с АМК и ожирением была в 1,5 и 2 раза выше, что демонстрирует возможное влияние избытка массы тела на ангиогенез в эндометрии.

Патологическая активация неоангиогенеза на фоне хронического низкоуровневого воспаления и избытка провоспалительных цитокинов в ткани эндометрия рассматривается как один из возможных патогенетических вариантов формирования АМК-Е у женщин с ожирением. Избыточный рост сосудов, по-видимому, изменяет параметры физиологической гипоксии в эндометрии, что приводит к нарушению регенерирующей способности эндометрия. HIF-1 α присутствует в эндометрии человека только во время менструации, а адекватная гипоксия необходима для восстановления поврежденного эндометрия [11]. У женщин с ОМК наблюдается снижение уровня HIF-1 α в эндометрии во время менструации, что приводит к длительному менструальному кровотечению. В экспериментальном исследовании у мышей создание условий гипероксии во время менструации снижает индукцию HIF-1 α и задерживает восстановление эндометрия, а индукция гипоксии путем фармакологической стабилизации HIF-1 α предотвращает замедленное восстановление эндометрия у мышей с дефицитом гипоксии [10]. В настоящее время не

определена роль гипоксии в развитии ожирения, известно, что гипоксия в жировой ткани мышиной модели играет важную роль в ее дисфункции, наблюдаемой при ожирении, но это не было подтверждено в исследованиях на людях [27]. Влияние любой подобной гипоксии жировой ткани на функцию конечных органов еще предстоит определить.

Таким образом, ожирение играет определенную роль в развитии первичного заболевания эндометрия и нарушении его функции. Вероятно, одним из таких путей патогенеза является создание провоспалительного профиля, который приводит к патологической гиперваскуляризации эндометрия. Своевременная профилактика и лечение ожирения позволит снизить частоту возникновения и рецидивов АМК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Источники финансирования. Публикация выполнена в рамках проекта РУДН № 030145-0-000

Вклад авторов. М.Б. Хамошина – концепция и дизайн исследования; Ю.С. Артеменко – обзор литературы, сбор и обработка материалов; Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль – проведение исследования; Ю.С. Артеменко, Г.Х. Толибова – статистическая обработка данных; Ю.С. Артеменко – написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Funding. This publication has been supported by project of RUDN University №030145-0-000.

Contribution of the authors. M.B. Khamoshina – concept and design of the study; Yu.S. Artemenko – literature review, collection and processing of materials; G.H. Tolibova, T.G. Tral – conducting research; Yu.S. Artemenko, G.H. Tolibova – statistical data processing; Yu.S. Artemenko – text writing. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Литература / References

- Critchley HOD, Babayev E, Bulun SE et al. Menstruation: science and society. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(5):624-64. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.06.004
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408. DOI: 10.1002/ijgo.12666
- Аномальные маточные кровотечения. Клинические рекомендации. Минздрав России. М., 2021. Дата обращения: 12.03.2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/645_1
- Matteson KA, Raker CA, Clark MA, Frick KD. Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care: analyses using the Medical Expenditures Panel Survey. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22(11):959-65. DOI: 10.1089/jwh.2013.4288
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113:3-13. DOI: 10.1016/j.ijgo.2010.11.011
- Jain V, Chodankar RR, Maybin JA, Critchley HOD. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(5):290-308. DOI: 10.1038/s41574-021-00629-4
- Armstrong GM, Maybin JA, Murray AA. Endometrial apoptosis and neutrophil infiltration during menstruation exhibits spatial and temporal dynamics that are recapitulated in a mouse model. *Sci Rep.* 2017;7:17416. DOI: 10.1038/s41598-017-17565-x
- Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiol Rev.* 2020; 100: 1149-79. DOI: 10.1152/physrev.00031.2019
- Biswas Shivhare S, Bulmer JN, Innes BA et al. Endometrial vascular development in heavy menstrual bleeding: altered spatio-temporal expression of endothelial cell markers and extracellular matrix components. *Hum Reprod.* 2018;33(3):399-410. DOI: 10.1093/humrep/dex378
- Maybin JA, Murray AA, Saunders PTK et al. Hypoxia and hypoxia inducible factor-1 α are required for normal endometrial repair during menstruation. *Nat Commun.* 2018;9(1):295. DOI: 10.1038/s41467-017-02375-6
- Vannuccini S, Jain V, Critchley H, Petraglia F. From menarche to menopause, heavy menstrual bleeding is the underrated compass in reproductive health. *Fertil Steril.* 2022;118(4):625-36. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.021
- Yetkin-Arik B, Kastelein AW, Klaassen I et al. Angiogenesis in gynecological cancers and the options for anti-angiogenesis therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021;1875(1):188446. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188446

13. Middelkoop MA, Don EE, Hehenkamp WJK et al. Angiogenesis in abnormal uterine bleeding: a narrative review. *Hum Reprod Update*. 2023;29(4):457-85. DOI: 10.1093/humupd/dmad004
14. Harmsen MJ, Wong CFC, Mijatovic V et al. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(5):647-71. DOI: 10.1093/humupd/dmz024
15. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ. Веб-сайт: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения 14.03.2024)
16. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12997. DOI: 10.1111/eci.12997
17. Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
18. Артеменко Ю.С., Хамошина М.Б., Петренко Н.В., Демина О.А. Патоморфологические особенности эндометрия при аномальных маточных кровотечениях у пациенток репродуктивного возраста с ожирением. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(Спецвыпуск):36-41. DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-36-41
Artemenko Yu.S., Khamoshina M.B., Petrenko N.V., Demina O.A. Pathomorphological features of endometrium in abnormal uterine bleeding in obese patients of reproductive age. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2023;11(Supplement): 36-41. DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-36-41 (in Russian).
19. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014;41(1):14-20. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.008
20. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):1-4. DOI: 10.1172/JCI92035
21. Nteeba J, Ortinau LC, Perfield JW 2nd, Keating AF. Diet-induced obesity alters immune cell infiltration and expression of inflammatory cytokine genes in mouse ovarian and peri-ovarian adipose depot tissues. *Mol Reprod Dev*. 2013;80(11):948-58. DOI: 10.1002/mrd.22231
22. Reavey JJ, Walker C, Murray AA et al. Obesity is associated with heavy menstruation that may be due to delayed endometrial repair. *J Endocrinol*. 2021;249(2):71-82. DOI: 10.1530/JOE-20-0446
23. Holdsworth-Carson SJ, Chung J, Sloggett C et al. Obesity does not alter endometrial gene expression in women with endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(1):113-8. DOI:10.1016/j.rbmo.2020.03.015
24. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA et al. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*. 2018;69:153-61. DOI: 10.1016/j.placenta.2018.03.003
25. Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Экспрессия эндотелиального фактора CD34+ в гравидарном эндометрии при репродуктивных потерях после эко и привычном невынашивании беременности. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(6). DOI: 10.17513/spno.32173
Tral TG, Tolibova GK. Expression of endothelial factor cd34+ in the gravid endometrium in women with reproductive losses after ivf and recurrent miscarriage. *Sovremennye problemi nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2022;(6). DOI: 10.17513/spno.32173 (in Russian).
26. Martínez-Martínez E, Souza-Neto FV, Jiménez-González S, Cachofeiro V. Oxidative Stress and Vascular Damage in the Context of Obesity: The Hidden Guest. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):406. DOI: 10.3390/antiox10030406
27. Goossens GH, Blaak EE. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;(6):55. DOI: 10.3389/fendo.2015.00055

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Толибова Гулрухсор Хайбулловна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., зав. отделом патоморфологии, ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», доц. каф. акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: gulyatolibova@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-6216-6220

Траль Татьяна Георгиевна – канд. мед. наук, зав. лабораторией иммуногистохимии патологоанатомического отделения, ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта». E-mail: ttg.tral@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8948-4811

Артеменко Юлия Сергеевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: iu.pavlova@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-2116-1420

Поступила в редакцию: 17.03.2024

Поступила после рецензирования: 27.03.2024

Принята к публикации: 28.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marina B. Khamoshina – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: khamoshina@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-1940-4534

Gulrukhsor Kh. Tolibova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathomorphology Department, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Assoc. Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: gulyatolibova@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-6216-6220

Tatyana G. Tral – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Immunohistochemistry, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: ttg.tral@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-8948-4811

Yulia S. Artemenko – Graduate Student, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: iu.pavlova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2116-1420

Received: 17.03.2024

Revised: 27.03.2024

Accepted: 28.03.2024



«Закольцованы судьбой». Канцерогенные риски у пациенток на фоне синдрома поликистозных яичников

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

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
✉omekan@mail.ru

Аннотация

Синдромом поликистозных яичников является доказанным фактором риска как гиперплазии, так и рака эндометрия. В статье отражена современная парадигма этиологии, патогенеза и менеджмента пациенток с гиперплазией эндометрия на фоне синдрома поликистозных яичников, по данным отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, синдром поликистозных яичников, рак эндометрия, гестагены, мио-инозитол.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. «Закольцованы судьбой». Канцерогенные риски у пациенток на фоне синдрома поликистозных яичников. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (3): 54–62. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00374

"Ringed by fate". Carcinogenic risks in patients with polycystic ovary syndrome

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov

Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia
✉omekan@mail.ru

Abstract

Polycystic ovary syndrome is a proven risk factor for both endometrial hyperplasia and cancer. The article reflects the current paradigm of etiology, pathogenesis and management of patients with endometrial hyperplasia on the background of polycystic ovary syndrome, according to the data of domestic and foreign literature.

Keywords: endometrial hyperplasia, polycystic ovary syndrome, endometrial cancer, gestagens, myo-inositol.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. "Ringed by fate". Carcinogenic risks in patients with polycystic ovary syndrome. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (3): 54–62. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00374

Актуальность проблемы

Долгие столетия величайшие художники и скульпторы воспевали в своих произведениях красоту женского тела. Весьма часто объектами искусства были женщины «пышнотелых» форм, которые раньше ассоциировались с крепким здоровьем и неиссякаемой способностью к деторождению. Например, в произведении отечественного импрессиониста Абрама Архипова 1919 г. «Женщина в красном» героиня картины предстает перед нами как воплощение молодости, здоровья, красоты: у нее широкая улыбка, яркий румянец на щеках. Кроме того, известный фразеологизм «кровь с молоком» был связан именно с этими дамами, вдохновляющими художников на великие свершения. Однако стремительное развитие медицины привело к пониманию того, что не всегда пышные формы – «про здоровье».

За последнее столетие доказательная медицина совершила значимый скачок, позволив каждому клиницисту из разных уголков мира получить актуальные и самые современные знания. Благодаря этому мир увидел поразительное число научных исследований, демонстрирующих четкую ассоциацию между избыточной массой тела или ожирением и эндокринными/сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ожирение и стеатоз печени, ожирение и сахарный диабет 2-го типа,

ожирение и артериальная гипертензия, ожирение и нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда – этими заголовками буквально пестрят современные базы научных данных. В умах современных клиницистов и пациенток укоренились эти сочетания. Однако оказалось, что эти нозологические «контакты» с общим знаменателем в виде ожирения – не предел.

На настоящий момент глобальная распространенность ожирения в наиболее экономически развитых странах растет в «геометрической прогрессии» с каждым днем. По состоянию на 2024 г., встречаемость женского ожирения в Российской Федерации достигает 31,4%, в Соединенных Штатах Америки – 42,7%, а в Австралии – 31,3%. При этом средний индекс массы тела (ИМТ) в данных регионах составляет 26,4 кг/м², 28,9 кг/м² и 26,7 кг/м² соответственно [1]. Вместе с тем, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, суммарная распространенность ожирения в мире достигла 60%, что характеризует его как пандемию XXI в. [2].

Прямым отражением тенденции стремительного повышения распространенности ожирения в мире послужило пропорциональное увеличение заболеваемости раком эндометрия (РЭ). В настоящее время РЭ «укрепил свои позиции» и «сместил» рак шейки матки на 3-е место в структуре заболеваемости злокачествен-

ными новообразованиями органов репродуктивной системы. По прогнозам Американского онкологического общества, в 2024 г. РЭ затронет около 67 тыс. женщин в США, а смертность от него достигнет 19% [3]. И в этой связи необходимо отметить ключевые предикторы развития РЭ, к которым относятся [4–6]:

- избыточная масса тела;
- ожирение;
- сахарный диабет 2-го типа;
- синдром поликистозных яичников (СПЯ);
- употребление алкоголя;
- курение;
- генетическая предрасположенность (синдром Линча);
- абсолютная или относительная гиперэстрогения.

Несмотря на все разнообразие факторов риска реализации РЭ, именно избыточная масса тела и ожирение являются «мажорными» индукторами реализации опухолевого процесса. Но вместе с тем не менее важным вопросом современной гинекологии является гиперплазия и канцерогенные риски эндометрия, возникшие на фоне СПЯ.

СПЯ и канцерогенные риски эндометрия: в свете доказательной медицины

Согласно классическим представлениям, СПЯ – это генетически и эпигенетически детерминированное полигенное эндокринное расстройство, сопровождающееся развитием признаков гиперандрогении, ановуляцией и поликистозной морфологией яичников по данным сонографии. По различным оценкам, СПЯ затрагивает от 6 до 21% пациенток подросткового и репродуктивного возраста [7]. Необходимо упомянуть, что патогенетический каскад реализации СПЯ является крайне сложным и не до конца изученным. При этом у пациенток с СПЯ отмечается экспоненциальное повышение рисков реализации гиперплазии и РЭ. Было доказано, что у пациенток с толщиной эндометрия >7 мм и СПЯ риск развития эндометриальной неоплазии достигает 8,7% [8, 9]. Аналогично данным, полученным выше, и шведские коллеги показали значимое повышение риска реализации РЭ у пациенток на фоне СПЯ (относительный риск 2,62; 95% доверительный интервал – ДИ 1,58–4,35) [10].

Метаанализ, основанный на результатах рандомизированных клинических испытаний (В. Meczekalski и соавт., 2020 г.), продемонстрировал, что СПЯ напрямую связан с развитием именно РЭ, в отличие от других анатомических локализаций злокачественных опухолей органов репродуктивной системы (отношение шансов – ОШ 3,66; 95% ДИ 2,05–6,54, $p < 0,001$) [11]. Небезынтересными оказались данные зарубежных коллег J.E. Johnson и соавт. (2023 г.), показавшие, что у пациенток с верифицированным СПЯ риск развития РЭ повышается в 5 раз (ОШ 4,07; 95% ДИ 2,13–7,78, $p < 0,0001$) [12].

В этой связи необходимо селективно рассмотреть факторы патогенеза СПЯ, связанные с развитием гиперплазии эндометрия (ГЭ) и РЭ соответственно.

СПЯ, инсулинорезистентность и ожирение

Важно отметить, что ГЭ, в частности атипичная, имеет те же реперные патогенетические точки, что и РЭ, за исключением наличия аномальной онкогенной пролиферации. В этой связи ключевыми патогенетическими предикторами развития ГЭ также являются ожирение и инсулинорезистентность. Эти факторы являются неотъемлемыми «спутниками» СПЯ и реализуют ряд важных механизмов. Доказано, что около 1/3 пациенток с СПЯ и гиперпролиферативными болезнями эндометрия имеют инсулинорезистентность. Необходимо отметить, что у пациенток с СПЯ-ассоциированной инсулинорезистентностью наблюдается ряд метаболических сдвигов и дисфункция жировой ткани. Согласно недавно проведенному исследованию F. Vril и соавт. (2024 г.), у пациенток с СПЯ отмечается нарушение процессов регуляции метаболизма в адипоцитах; гипоксия и гиперплазия жировой ткани; нарушение адипогенеза; изменение паттернов сигнальных путей инсулина и транспорта глюкозы. Причем, предполагается, что все эти нарушения провоцируются аномальной эпигенетической регуляцией, а также нарушением экспрессии ряда микро-РНК [13].

Доказано, что у пациенток с СПЯ, инсулинорезистентностью и ожирением потенцируется риск развития атипичной ГЭ за счет формирования аномальной воспалительной среды и опосредованной с ней прогестеронорезистентностью, снижением экспрессии гена PTEN, отмечаемой у 55% пациенток с верифицированным РЭ [14–19].

Вместе с тем следует подчеркнуть результаты исследования A. Kolano и соавт. (2024 г.), согласно которым было выявлено, что у пациенток с ожирением в связи с отмеченными эндокринно-метаболическими нарушениями адипозной ткани, повышение ИМТ пропорционально коррелирует с высоким кумулятивным риском смертности от РЭ (максимальный риск отмечается при ИМТ >40 кг/м²) [20].

СПЯ: гиперандрогения и гиперэстрогенизм во всех проявлениях

Классическим «спутником» СПЯ, являющимся одновременно его диагностическим критерием, остается гиперандрогения (клиническая и биохимическая) [21]. Повышенная секреция лютеинизирующего гормона способствует избыточной продукции метаболически активных андрогенов при участии ферментов – ароматаз, повышения активности тека-клеток и угнетения синтеза глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). В дальнейшем производные андростендиона могут подвергаться избыточной периферической конвертации в эстрогены в жировой ткани, что способствует развитию у пациентки гиперэстрогении, способствующей избыточной пролиферации эндометриальных клеток [22].

Вторым по порядку, но не по значимости, патогенетическим компонентом реализации ГЭ является генетически-обусловленная относительная гиперэстрогения,

возникающая вследствие развития резистентности эндометрия к прогестерону, что обусловлено следующими факторами:

- нарушение экспрессии индуцируемого митогеном гена 6 (MIG-6) и, соответственно, передачи по сигнальному пути прогестерона [23];
- снижение экспрессии гена NOXA10, что способствует развитию прогестеронорезистентности, снижению рецептивности эндометрия и его имплантационного потенциала [24, 25].

Необходимо отметить, что у пациенток на фоне ожирения может отмечаться снижение концентрации ГСПГ, из-за чего эстрогены переходят в «свободную» фракцию и способствуют развитию уже абсолютной гиперэстрогении с последующей активацией α -подтипа эстрогеновых рецепторов и реализацией митогенного и антиапоптотического эффектов. На все это накладывается способность самих адипоцитов секретировать эстрогены (так называемый внегонадный синтез), а избыточное развитие жировой клетчатки способствует потенцированию данного свойства [26].

Таким образом, необходимо резюмировать, что патогенетический каскад реализации ГЭ у пациенток с СПЯ является многосоставным и включает инсулинорезистентность и ассоциированные с ней эффекты, развитие прогестеронорезистентности из-за нарушения экспрессии ряда генов, а также абсолютной гиперэстрогении вследствие дисфункции жировой ткани. Исходя из сказанного, необходимо рассмотреть варианты лечения ГЭ у пациенток на фоне СПЯ, влияющие на ключевые стигмы патогенеза заболевания.

СПЯ, микробиом эндометрия и канцерогенные риски

Одним из самых инновационных вопросов современной медицины является изучение микробиома различных соматических локусов. Тенденции последних лет продемонстрировали чрезвычайную актуальность оценки изменений количества и качества микробиологических изменений в контексте ряда нозологий, что также нашло свое отражение в рутинной практике. Согласно имеющимся данным, нарушения микробиоценоза служат одной из ключевых клинических детерминант СПЯ (G. Sotomazzi и соавт., 2024 г.) [27]. В настоящее время наиболее интересным с точки зрения канцерогенных рисков эндометрия является изменение микробиоты полости матки. Важно отметить, что до недавнего времени общепринятая гипотеза о стерильности матки была опровергнута. Было доказано, что микробиота полости матки по качественному составу соотносится с таковой во влагалище (хотя и не во всем!) [28–30]. Между тем у пациенток с РЭ отмечаются выраженные изменения состава микробиома с выявлением «специфических» ассоциаций *Firmicutes*, *Spirochaetes*, *Atopobium*, *Proteobacteria* (*Bacteroides* и *Porphyromonas*) [31]. Было выявлено, что бактерии *Atopobium* и *Porphyromonas* могут напрямую способствовать повышению экспрессии ряда цитокинов – интерлейкина

(ИЛ)-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-17 α , фактора некроза опухоли α , что может потенцировать ключевые процессы онкогенеза в эндометрии на фоне персистирующего низкоинтенсивного воспаления. Кроме того, бактерии, в целом, как микробные представители обеспечивают энтерогепатическую рециркуляцию эстрогенов и продуцируют β -глюкуронидазу, участвующую в метаболизме/конъюгации эстрогенов в активные формы [27].

В контексте влияния дефектного микробиома на развитие РЭ у пациенток с СПЯ важно отметить, что возникает аналогичный/дополнительный эффект гиперэстрогенизма, только обеспечиваемый несколькими иными механизмами. Кроме того, аномальная экспрессия провоспалительных цитокинов «по классике жанра» патофизиологии может индуцировать экспрессию антиапоптотических генов, что создает условия для реализации аномальной и непрогнозируемой пролиферации клеток эндометрия и служит триггером для канцерогенной трансформации.

Таким образом, необходимо резюмировать, что патогенетические взаимоотношения между СПЯ и гиперплазией или РЭ являются крайне сложными и еще не до конца изученными. Однако все же описанные реперные патогенетические стигмы в настоящее время не подвергаются сомнению в связи с четко выявленной ассоциацией между СПЯ и канцерогенными рисками. Исходя из этого, необходимо перейти к рассмотрению ключевого вопроса терапевтических стратегий ведения пациенток данной когорты и возможностей комплексной посттерапевтической профилактики возврата ГЭ *de novo*.

Современные методы лечения ГЭ без атипии на фоне СПЯ

Основной парадигмой клинического менеджмента пациенток с ГЭ без атипии на фоне СПЯ, кроме купирования аномальных маточных кровотечений с использованием гестагенов, является профилактика канцерогенной трансформации. И здесь важно отметить, что «фармакологический карт-бланш» в руках клинициста имеется только в случае выявления у пациентки морфологических признаков ГЭ без атипии. При этом, согласно действующим отечественным рекомендациям, при выявлении атипической ГЭ у женщин с реализованной репродуктивной функцией основным методом лечения является – гистерэктомия. Вместе с тем у пациенток, страдающих бесплодием, либо же, в случае если женщина крайне заинтересована в ближайшее время в реализации репродуктивной функции, с целью определения окончательной тактики ведения целесообразна консультация онколога [32].

• Согласно действующим отечественным рекомендациям, у пациенток с верифицированной ГЭ без атипии терапией 1-й линии является использование левоноргестрел-выделяющей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС), обладающей высоким терапевтическим потенциалом и способствующей морфологическому регрессу ГЭ у 90–100% пациенток [32–35].

Таблица 1. Характеристика основных гестагенов в рамках терапии ГЭ без атипии [36–40]
 Table 1. Characteristics of the main gestagens used as part of therapy for EH without atypia [36–40].

Гестагены	Стандартная доза, мг/сут	Частота достижения морфологического регресса ГЭ, %
Мегестрола ацетат	160–320	90
Медроксипрогестерона ацетат	10–20	82
Норэтистерона ацетат	10–15	67,1

• При наличии противопоказаний к использованию ЛНГ-ВМС пациенткам с ГЭ без атипии возможно назначение пероральных гестагенов, также способствующие достижению высокой частоты морфологического регресса [32]. Наиболее распространенные гестагены и их эффективность достижения морфологического регресса в рамках лечения ГЭ без атипии рассмотрены в табл. 1.

Необходимо отметить, что длительность терапии независимо от типа гестагена (локальные или пероральные) ГЭ без атипии должна составлять не менее 6 мес с последующим морфологическим контролем эффективности лечения, что позволяет улучшить потенциальные терапевтические исходы и снижает частоту рецидивов [32]. При отсутствии морфологического регресса ГЭ необходим повторный курс терапии гестагенами в течение 6 мес, однако при повторной неудаче и/или рецидивирующем течении болезни необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении [41].

• Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям, у пациенток с ГЭ без атипии в сочетании с эндометриозом и/или миомой матки возможно назначение агонистов гонадотропного рилизинг-гормона. Однако при использовании данной группы препаратов необходимо помнить о возможном развитии гипоестрогении и других нежелательных явлений через 3 и более месяцев лечения [32].

После достижения морфологического регресса ГЭ без атипии следующим компонентом терапии пациенток рассматриваемой когорты является лечение СПЯ: устранение проявлений андрогензависимой дерматопатии, нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений, регуляция менструального цикла для профилактики ГЭ, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности, предупреждение поздних осложнений. В рамках индивидуализации терапии (с учетом жалоб, репродуктивных установок, наличия риска сердечно-сосудистых заболеваний и прочих факторов) в действующих отечественных рекомендациях указывается использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Метформин и другие фармакологические препараты при СПЯ являются *off-label* (без официальных показаний в инструкции), однако имеется множество исследований, подтверждающих их эффективность. При этом с уровнем высокой степени доказательности (В-1) в качестве терапии 1-й линии СПЯ (нарушения менструального цикла, симптомы гиперандрогении: гирсутизм и акне) рекомендуется использование КОК. Следует помнить,

что эффективность КОК прежде всего обусловлена подавлением секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), что приводит к снижению продукции овариальных андрогенов, а также эстрогенный компонент способствует повышению уровней ГСПГ, что, в свою очередь, снижает уровень свободно циркулирующего тестостерона; прогестин в составе КОК может осуществлять конкурентное взаимодействие с 5 α -редуктазой на уровне рецепторов к андрогенам. Одним из них, который полностью соответствует критериям для эффективного использования при СПЯ, является КОК на основе 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата.

Достоинства хлормадинона ацетата заключаются не только в том, что этот прогестин является производным натурального прогестерона, но и также в том, что это единственный из прогестинов с антиандрогеновыми эффектами, с доказанным профилем безопасности (тромботические и другие риски) в долгосрочной перспективе.

Но вместе с тем необходимо селективно рассмотреть и другие актуальные рекомендации по коррекции СПЯ в сочетании с ГЭ.

• Согласно отечественным (2021 г.) и международным рекомендациям ESHRE (2023 г.), всем пациенткам с СПЯ необходима модификация образа жизни, включая регулярное выполнение физических упражнений, правильное питание и снижение массы тела [42, 43]. Необходимо отметить, что снижение массы тела – основной компонент лечения СПЯ. Эффективность снижения массы тела в контексте профилактики канцерогенных рисков также является крайне высокой. Так, согласно имеющимся новым данным (2024 г.), целенаправленное снижение массы тела всего лишь на 5% в течение 3 лет связано со снижением риска заболеваемости РЭ на 39% (95% ДИ 12–58%) [44].

• Согласно последним международным рекомендациям ESHRE (2023 г.) у пациенток с СПЯ и ИМТ \geq 25 кг/м² возможно использование метформина с учетом антропометрических и метаболических показателей, включая инсулинорезистентность, уровень глюкозы и липидный профиль. Следует помнить, что метформин, как и другие лекарственные средства, как правило, не имеют официальных показаний для лечения СПЯ (препараты *off-label*). Однако, по имеющимся данным, назначение метформина возможно и в когорте пациенток с ИМТ < 25 кг/м², но их уровень доказательности остается ограниченным [43]. Метформин обладает доказанными гипогликемическим, антиинсулинорезистентным и гипоинсулинемическим эффектами. Кроме того, использование данного

препарата крайне актуально у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа на фоне СПЯ, поскольку у них отмечается значимое снижение массы тела на фоне его приема [45]. Следует помнить, что, несмотря на убедительную доказательную базу эффективности метформина в комплексной коррекции репродуктивной дисфункции и метаболических нарушений у пациенток с СПЯ, нередко **возникают побочные эффекты (дефицит витамина В₁₂, тошнота, рвота, диарея, нейропатия и другие гастроинтестинальные расстройства)**. Все вышеизложенное определяет острую необходимость и перспективность разработки инновационных подходов к комплексной терапии метаболических расстройств при СПЯ, с минимальной/низкой частотой нежелательных явлений.

- Согласно международным рекомендациям ESHRE (2023 г.), у пациенток с СПЯ, инсулинорезистентностью и ожирением возможно использование препаратов, обладающих доказанным эффектом в контексте снижения массы тела (**семаглутид, лираглутид, агонисты глюконоподобного пептида-1, орлистат**) [43].

- Согласно международным рекомендациям ESHRE (2023 г.), у пациенток с СПЯ в рамках индивидуальных предпочтений и комплексной терапии рекомендовано использование инозитола в связи с потенциальным положительным действием на метаболические нарушения [43]. Между тем, мио-инозитол – один из девяти стереоизомеров шестиатомного спирта инозитола. Патогенетическим обоснованием к использованию мио-инозитола при СПЯ служат резистентность к инсулину и ассоциированных с ней других метаболических дисфункций.

На сегодняшний день доказано, что мио-инозитол обладает рядом позитивных метаболических эффектов в контексте коррекции признаков СПЯ, что подтверждается результатами ряда исследований. В этой связи необходимо представить **актуальное доказательное «досье» использования мио-инозитола в комплексной терапии СПЯ.**

- Согласно результатам нового исследования P. Mellonie и соавт. (2024 г.), было выявлено, что использование мио-инозитола в течение 6 мес у 90 пациенток с СПЯ способствовало нормализации менструального цикла, снижению уровня ЛГ (с $10,31 \pm 7,92$ до $7,42 \pm 6,25$; $p=0,002$), соотношения ЛГ/фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (с $2,34 \pm 0,34$ до $1,91 \pm 0,32$; $p<0,0001$), уровня инсулина сыворотки крови (с $16,71 \pm 13,92$ до $13,18 \pm 9,41$; $p=0,041$) и выраженности инсулинорезистентности (от $4,52 \pm 1,34$ до $2,74 \pm 1,28$; $p=0,041$) [46].

- По данным исследования D. Greff и соавт. (2023 г.), было выявлено, что у пациенток на фоне использования мио-инозитола также отмечались регуляция менструального цикла, снижение ИМТ, уровней свободного и общего тестостерона, андростендиона, глюкозы и инсулина. Кроме того, было доказано, что мио-инозитол способствует индукции синтеза ГСПГ, снижая концентрацию свободных стероидов, купируя гиперандрогению и снижая потенциальные канцерогенные риски при СПЯ [47].

- Согласно исследованию A.S. Laganà и соавт. (2024 г.), доказано, что использование мио-инозитола у пациенток с СПЯ сопоставимо по эффективности с метформином, позволяет эффективно купировать признаки гиперандрогении, инсулинорезистентности и нарушения менструального цикла [48].

- Согласно результатам исследования P. Raj и соавт. (2024 г.), было показано, что мио-инозитол в контексте комплексного лечения СПЯ также имеет схожую с метформином клиническую эффективность. У пациенток после использования мио-инозитола отмечается значимое снижение ИМТ, уровня глюкозы и инсулина. Кроме того, у женщин наблюдалось значимое улучшение показателей липидного спектра, причем данный эффект **более значимым оказался именно у мио-инозитола** ($p<0,0001$). Интересно, что у 65% после комплексного лечения с использованием мио-инозитола отмечалась регуляция менструального цикла, а частота спонтанной беременности оказалась в 1,6 раза выше, в сравнении с метформином [49].

- Необходимо отметить результаты исследования отечественных коллег, включавшего 45 пациенток с верифицированным СПЯ. Было установлено, что использование мио-инозитола (Иноферт) способствовало значимому снижению уровней глюкозы и инсулина натощак, ИМТ, концентрации андростендиона, тестостерона и ЛГ ($p<0,05$ для всех показателей). Вместе с тем следует подчеркнуть, что у пациенток после терапии отмечалась нормализация соотношения ЛГ/ФСГ, купирование клинических признаков гиперандрогении, а также восстановление менструального цикла [50].

Таким образом, ведение пациенток с ГЭ без атипии на фоне СПЯ должно быть комплексным и направленным на все патогенетические механизмы указанных нозологий. **Включение мио-инозитола (Иноферт или Иноферт Форте, ITALFARMACO) в комплексную терапию СПЯ перспективно для улучшения результатов лечения и купирования метаболических дисфункций.**

Противорецидивные технологии в профилактике ГЭ без атипии: реалии и перспективы

Важно упомянуть, что ведение пациенток после достижения морфологического регресса ГЭ без атипии на фоне СПЯ также должно быть комплексным. Весьма удачным вариантом профилактики рецидивов неатипической ГЭ для пациенток, нуждающихся в контрацепции, является использование КОК, что доказано рядом международных исследований (табл. 2). При этом важно помнить, что, несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний в действующей инструкции, данная группа препаратов используется в качестве терапии 1-й линии симптомов СПЯ, что отражено в отечественных и международных рекомендациях ESHRE [42, 43].

Использование КОК у женщин после лечения и достижения морфологического регресса ГЭ без атипии на

Таблица 2. Эффективность использования КОК в контексте лечения и профилактики ГЭ и РЭ [51–53]
 Table 2. Efficacy of using COCs in the context of treatment and prevention of EH and EC [51–53]

Исследование	Результаты
Iversen L. и соавт., 2020 г.	Пропорциональное времени использования снижение риска развития РЭ (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,49–0,73)
Wang Y. и соавт., 2019 г.	Высокая частота морфологического регресса (86%) ГЭ без атипии на фоне использования КОК
He Y. и соавт., 2021 г.	Использование КОК снижает частоту рецидивирования ГЭ ($p < 0,001$)

фоне СПЯ является не только методом надежной контрацепции, но и эффективной/оправданной мерой в снижении частоты рецидивов болезни. Однако, за исключением доказанного противорецидивного и редуцирующего влияния КОК на признаки гиперандрогении, данная группа препаратов не позволяет достичь патогенетически значимых эндокринно-метаболических эффектов, именно поэтому **крайне актуально использование мио-инозитола**.

Выше мы отметили высокий терапевтический потенциал и патогенетическую обоснованность использования мио-инозитола в контексте лечения СПЯ и ассоциированной с ним ГЭ без атипии, вследствие чего возможно продолжение его использования и в отдаленном периоде. Однако в настоящее время появляется все большее количество данных, свидетельствующих о повышении **распространенности резистентности к инозитолу у пациенток**, проявляющейся замедлением восстановления нормальных паттернов менструальной функции и ослаблением гликемического контроля [54]. Согласно имеющимся данным, резистентность к использованию различных форм инозитола может затрагивать до 40% пациенток. Так, по данным S. Gerli и соавт., использование мио-инозитола в течение 14 мес приводило к развитию резистентности у 30% пациенток [55]. Также, согласно результатам исследования Z. Kamenov и соавт., резистентность к мио-инозитолу затрагивала более 38% женщин [56]. В заключение необходимо отметить результаты исследования M. Iuorno и соавт., согласно которым использование D-хиро-инозитола в течение 6–8 нед приводило к развитию резистентности у 40% пациенток [57].

Необходимо резюмировать, что столь высокая частота резистентности к инозитолу у пациенток связана с рядом факторов, наиболее значимыми из которых являются: абсорбционная конкуренция с другими молекулами (глюкоза, сорбит и др.), лекарственными препаратами (статины, метформин, ингибиторы протонной помпы, β -адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), а также **несоответствие дозы эффективным терапевтическим показателям (эффективная доза – 4 г порошка или 1200 мг в капсулах)** [58–61]. В связи с тем, что **нарушение всасывания независимо от причины является превалирующим фактором развития резистентности к инозитолу**, то в данном контексте весьма актуально использование специфических индукторов абсорбции, одним из которых **является альфа-лактальбумин**. Данный белок хорошо известен с биологической точки зрения, поскольку именно он обуславливает основные полезные свойства молоч-

ной сыворотки. Данный биологически активный агент кроме усиления абсорбции обладает рядом других позитивных эффектов, **включая иммуномодулирующий, антистрессовый, антибактериальный и противоязвенный** [62]. Вместе с тем, по результатам имеющихся исследований, было показано, что **использование альфа-лактальбумина позволяет повысить биодоступность мио-инозитола и его концентрацию в сыворотке крови на 32% и 30%** соответственно [56, 62]. В исследовании другой степени доказательности также было установлено, что добавление альфа-лактальбумина к мио-инозитолу позволяет повысить сывороточную концентрацию последнего более чем в 2 раза, что способствует **более эффективной регуляции овуляторной функции пациенток с СПЯ** [63]. Аналогичные данные представлены в исследовании A.S. Laganà и соавт. (2024 г.), согласно которым сочетание альфа-лактальбумина с мио-инозитолом позволяет существенно повысить его биодоступность и эффективность терапии соответственно [48].

Таким образом, необходимо резюмировать, что **использование мио-инозитола в сочетании с альфа-лактальбумином (Иноферт Форте, ITALFARMACO)** у пациенток на фоне комплексной терапии СПЯ повышает результативность терапии и снижает частоту рецидивов.

Заключение

В заключение необходимо отметить, что ГЭ и СПЯ с патогенетической точки зрения являются нозологиями «закольцованными судьбой» с высокими канцерогенными рисками. Несмотря на высокую эффективность гормональной терапии при СПЯ, перспективны средства, повышающие чувствительность к инсулину, снижающие секрецию инсулина и андрогенов.

Использование в комплексной терапии СПЯ мио-инозитола в сочетании с альфа-лактальбумином (Иноферт Форте, ITALFARMACO) патогенетически оправдано с позиции коррекции инсулинорезистентности и других метаболических дисфункций.

Между тем, согласно международным рекомендациям ESHRE (2023 г.), мио-инозитол следует рассматривать в рамках комплексной терапии СПЯ с имеющимися доказательствами эффективности в настоящее время. Следует помнить, что нормативный статус (доза) и контроль качества инозитола в любой форме могут отличаться – Иноферт Форте полностью соответствует вышеуказанным требованиям.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Obesity Rates by Country 2024. [Electronic resource]. URL: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/obesity-rates-by-country>
- Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*. 2022;133:155217. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155217
- Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):12-49. DOI: 10.3322/caac.21820. Epub 2024 Jan 17. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2024;74(2):203. PMID: 38230766.
- Kokts-Porietis RL et al. Prospective cohort of pre- and post-diagnosis alcohol consumption and cigarette smoking on survival outcomes: an Alberta Endometrial Cancer Cohort Study. *Cancer Causes & Control*. 2024;35(1):121-32.
- Lee-may Chen et al. Endometrial carcinoma: Epidemiology, risk factors, and prevention. *UpToDate*. 2024;Feb 16.
- Power RF et al. Modifiable Risk Factors and Risk of Colorectal and Endometrial Cancers in Lynch Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Precision Oncology*. 2024;8:e2300196.
- Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(8):1545-73.
- Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P et al. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(12):2303-8
- Indhavivadhana S, Rattanachaiyanont M, Wongwananuruk T et al. Endometrial neoplasia in reproductive-aged Thai women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;142(2):170-5.
- Yin W, Falconer H, Yin L et al. Association between polycystic ovary syndrome and cancer risk. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):106-7.
- Meczekalski B, Perez-Roncero GR, Lopez-Baena MT et al. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(4):289-93.
- Johnson JE, Daley D, Tarta C, Stanciu PI. Risk of endometrial cancer in patients with polycystic ovarian syndrome: A meta-analysis. *Oncology Letters*. 2023;25(4):1-9.
- Bril F, Ezeh U, Amiri M et al. Adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(1):10-24.
- Patel BG, Rudnicki M, Yu J et al. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:623-32. DOI: 10.1111/aogs.13156
- Fernandez-Montoli M-E, Sabadell J, Contreras-Perez N-A. Fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a cochrane systematic review protocol. *Adv Ther*. 2021;38:2717-31. DOI: 10.1007/s12325-021-01693-y
- Kliemann N, Viallon V, Murphy N et al. Metabolic signatures of greater body size and their associations with risk of colorectal and endometrial cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *BMC Med*. 2021;19:101. DOI: 10.1186/s12916-021-01970-1
- Yang HP, Meeker A, Guido R et al. PTEN expression in benign human endometrial tissue and cancer in relation to endometrial cancer risk factors. *Cancer Causes Control*. 2015;26: 1729-36. DOI: 10.1007/s10552-015-0666-5
- Lv Q, Xie L, Cheng Y et al. A20-mediated deubiquitination of ERα in the microenvironment of CD163+ macrophages sensitizes endometrial cancer cells to estrogen. *Cancer Lett*. 2019;442:137-47. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.10.019
- Byrne FL, Martin AR, Kosasih M et al. The role of hyperglycemia in endometrial cancer pathogenesis. *Cancers*. 2020;12:1191. DOI: 10.3390/cancers12051191
- Kolano A, Pejas A, Markowiak S et al. The Impact of Obesity on Endometrial Cancer: A Comprehensive Analysis. *J Education Health Sport*. 2024;51:179-97.
- Wal A et al. Role of inflammation, oxidative stress, and angiogenesis in polycystic ovary syndrome (PCOS): Current perspectives. *Targeting Angiogenesis, Inflammation, and Oxidative Stress in Chronic Diseases*. 2024:459-85. DOI: 10.1016/B978-0-443-13587-3.00018-7
- Dadachanji R, Shaikh N, Mukherjee S. Genetic variants associated with hyperandrogenemia in PCOS pathophysiology. *Genetics Research International*. 2018. DOI: 10.1155/2018/7624932
- Yoo J-Y, Kang H-B, Broaddus RR et al. MIG-6 suppresses endometrial epithelial cell proliferation by inhibiting phospho-AKT. *BMC Cancer*. 2018;18:605. DOI: 10.1186/s12885-018-4502-7
- Kara M, Ozcan SS, Aran T et al. Evaluation of endometrial receptivity by measuring HOXA-10, HOXA-11, and leukemia inhibitory factor expression in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. 2019;8(3):118-22.
- He B, Ni Z-L, Kong S-B et al. Homeobox genes for embryo implantation: from mouse to human. *Animal Models Exp Med*. 2018;1:14-22. DOI: 10.1002/ame2.12002
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Metabesity – патогенетические основы и возможности предикции. *Гинекология*. 2023;25(4). DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202520
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. et al. Metabesity – pathogenetic foundations and possibilities of prediction. *Gynecology*. 2023;25(4). DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202520 (in Russian).
- Cocomazzi G, Del Pup L, Contu V et al. Gynecological Cancers and Microbiota Dynamics: Insights into Pathogenesis and Therapy. *Int J Molecular Sciences*. 2024;25(4):2237.
- Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstetric Gyn*. 2015;212(5):611-e1.
- Moreno I, Codoñer FM, Vilella F et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstetric Gyn*. 2016;215(6):684-703.
- Carosso A, Revelli A, Gennarelli G. Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. *J Assist Reproduct Gen*. 2020;37:2315-26.
- Walther-Antônio MR, Chen J, Multinu F et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med*. 2016;8:122.
- Гиперплазия эндометрия. Федеральные клинические рекомендации. М., 2021. Endometrial hyperplasia. Federal Clinical Guidelines. Moscow, 2021 (in Russian).
- Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. Erratum to Guideline No. 390. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2019;42(10):1789-1800.
- Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/>
- Chandra V, Kim JJ, Benbrook et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(1).
- Nooh AM, Abdeldayem HM, Girbashi EF. Depo-Provera versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia. *Reproductive Sciences*. 2016;23(4):448-54.
- Vereide AB, Arnes M, Straume B et al. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecol Oncol*. 2003; 91:526-33.
- Güven M, Dikmen Y, Terek MC et al. Metabolic effects associated with high-dose continuous megestrol acetate administration in the treatment of endometrial pathology. *Arch Gynecol Obstet*. 2001; 265:183-6.
- Gal D, Edman CD, Vellios F, Forney JP. Long-term effect of megestrol acetate in the treatment of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;146:316-22.
- Brun JL, Belaisch J, Rivel J, Hocké C. Endometrial hyperplasias resistant to progestins: alternatives to traditional treatments. *Gynecol Obstet Fertil*. 2002;30:244-51.
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Рецидивирующая гиперплазия эндометрия без атипии: как не попасть в порочный круг? *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(9):21-30. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00324
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. et al. Recurrent endometrial hyperplasia without atypia: how to avoid falling into a vicious circle? *Clinical review for general practice*. 2023;4(9):21-30. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00324 (in Russian).
- Синдром поликистоза яичников. Федеральные клинические рекомендации. М., 2021. Polycystic ovarian syndrome. Federal Clinical Guidelines. Moscow, 2021 (in Russian).

ЭВОЛЮЦИЯ ИНОЗИТОЛОВ!

МЫ СДЕЛАЛИ СВОЙ ВЫБОР



НОВЫЙ ИНОФЕРТ® ФОРТЕ!

КОМБИНАЦИЯ МИО-ИНОЗИТОЛА И α -ЛАКТАЛЬБУМИНА – ДОСТИЖЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТА В 95% СЛУЧАЕВ^{1,2}



- Помогает восстановить менструальный цикл
- Помогает улучшить метаболический профиль
- Помогает восстановить овуляцию и повысить фертильность
- Способствует преодолению инсулинорезистентности и облегчению симптомов СПЯ

УДОБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

- 1 капсула 2 раза в сутки



Естественная помощь в регуляции цикла и подготовке к беременности



Список литературы:

1. Montanino Oliva et al. Journal of Ovarian Research (2018) 11:38 <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0411-2>.
2. Листок-вкладыш по применению Иноферт Форте.

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д. Свидетельства о государственной регистрации: ИНОФЕРТ № RU.77.99.11.003.R.001889.06.22 от 03.06.2022, ИНОФЕРТ ФОРТЕ № RU.77.99.11.003.R.003949.11.21 от 01.11.2021. Подробная информация содержится в листках-вкладышах. Если вы хотите сообщить о претензии к качеству продукции, пожалуйста, позвоните по тел. (495) 933-14-58 (доб. 1) или отправьте сообщение на адрес электронной почты safety-ru@italfarmaco.ru.



ООО «ИТФ», 115114, г. Москва,
ул. Летниковская,
д. 10, к. 4, ком. 56,
Тел.: +7 (495) 933-14-58
www.italfarmaco.ru

Подробнее на сайтах:
www.italfarmaco.ru и www.inofert.ru

ITF.RU.INF/INFEVL.04.2024/01



БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

43. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS). *ESHRE*, 2023.
44. Baker-Rand H, Kitson SJ. Recent Advances in Endometrial Cancer Prevention, Early Diagnosis and Treatment. *Cancers*. 2024;16(5):1028.
45. Lv Z, Guo Y. Metformin and its benefits for various diseases. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:490991.
46. Mellonie P, Manivannan A, Thangaraj P, Logeswari BM. The Effectiveness of Myo-Inositol in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Clinical Study. *Cureus*. 2024;16(2).
47. Greff D, Juhász AE, Vánca S et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2023;21(1):10.
48. Laganà AS, Myers, SH, Forte G et al. Inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: now and the future. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2024;1-12.
49. Raj P, Samal, S, Chandrasekaran S et al. Comparison of Metformin and Myoinositol on Clinical, Hormonal and Metabolic Profile of Patients with Polycystic Ovarian Syndrome: An Open-label Randomised Clinical Trial. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2024;18(1).
50. Хурасева А.Б., Святченко К.С., Медведева И.Н. Новые возможности в лечении синдрома поликистозных яичников. *Медицинский алфавит*. 2022;(4):27-30. Khuraseva A.B., Svyatchenko K.S., Medvedeva I.N. New possibilities in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Medical Alphabet*. 2022;(4):27-30 (in Russian).
51. Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, Hannaford PC. Contemporary hormonal contraception and risk of endometrial cancer in women younger than age 50: a retrospective cohort study of Danish women. *Contraception*. 2020;102(3):152-8.
52. He Y, Wang J, Wang Y et al. Maintenance Therapy Can Improve the Oncologic Prognosis and Obstetrical Outcome of Patients With Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer After Fertility-Preserving Treatment: A Multicenter Retrospective Study. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:808881.
53. Wang Y, Nisenblat V, Tao L et al. Combined estrogen-progestin pill is a safe and effective option for endometrial hyperplasia without atypia: a three-year single center experience. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(3).
54. Montanino Oliva M et al. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol-resistant PCOS women. *J Ovarian Res*. 2018;11:38. DOI: 10.1186/s13048-018-0411-2
55. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007;11(5):347-54.
56. Kamenov Z, Kolarov G, Gateva A et al. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(2):131-5
57. Iuorno M, Jakubowicz D, Baillargeon J-P et al. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract*. 2002 Nov-Dec;8(6):417-23. DOI: 10.4158/EP.8.6.417
58. Garzon S, Laganà AS, Monastera G. Risk of reduced intestinal absorption of myo-inositol caused by D-chiro-inositol or by glucose transporter inhibitors. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2019. DOI: 10.1080/17425255.2019.1651839
59. Lepore E, Lauretta R, Bianchini M et al. Inositols Depletion and Resistance: Principal Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2021;22:6796. DOI: 10.3390/ijms22136796
60. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safety: Clinical evidences. *Eur Rev Med Pharm Sci*. 2011;15:931-6.
61. Lepore E, Lauretta R, Bianchini M et al. Inositols depletion and resistance: Principal mechanisms and therapeutic strategies. *Int J Molecular Sciences*. 2021;22(13):6796.
62. Monastera G, Sambuy Y, Ferruzza S et al. Alpha-lactalbumin Effect on Myo-inositol Intestinal Absorption: In vivo and In vitro. *Curr Drug Deliv*. 2018;15(9):1305-11.
63. Montanino Oliva M et al. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol-resistant PCOS women. *J Ovarian Res*. 2018;11:38. DOI: 10.1186/s13048-018-0411-2

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

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

Поступила в редакцию: 25.03.2024

Поступила после рецензирования: 04.04.2024

Принята к публикации: 04.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

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

Received: 25.03.2024

Revised: 01.04.2024

Accepted: 04.04.2024



Рецидивирующий пролапс органов малого таза: от эпидемиологии и факторов риска до современных возможностей ранней верификации

В.Е. Радзинский¹, М.Р. Оразов¹✉, Ф.Ф. Миннуллина^{2,3}, Е.Д. Долгов¹

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

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

³ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова», Казань, Россия

✉omekan@mail.ru

Аннотация

В настоящее время мы наблюдаем становление и укрепление ряда демографических парадоксов. Прогрессирующее снижение рождаемости и увеличение численности населения до сегодняшнего дня казались взаимоисключающими процессами. Одной из нерешенных проблем современной гинекологии является рецидивирующий пролапс тазовых органов, значительно снижающий качество жизни пациенток вне возраста. Исходя из этого, целью статьи является освещение актуальности данного вопроса на современном этапе, а также рассмотрение современных алгоритмов верификации ассоциированных с рецидивирующим генитальным пролапсом анатомических дефектов с целью предикции прогрессирования патологического процесса на самом раннем этапе.

Ключевые слова: рецидивирующий генитальный пролапс, факторы риска, ранняя диагностика рецидивов генитального пролапса.

Для цитирования: Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Миннуллина Ф.Ф., Долгов Е.Д. Рецидивирующий пролапс органов малого таза: от эпидемиологии и факторов риска до современных возможностей ранней верификации. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (3): 63–67. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00374

Recurrent pelvic organ prolapse: from epidemiology and risk factors to modern options for early verification

Viktor E. Radzinsky¹, Mekan R. Orazov¹✉, Farida F. Minnullina^{2,3}, Evgeny D. Dolgov¹

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

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

³City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov, Kazan, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

Currently, crystallization and strengthening of some demographic paradoxes are observed. The progressive birth rate decrease and the population increase seemed to be mutually exclusive processes until today. Recurrent pelvic organ prolapse, that significantly decreases the patient's quality of life regardless of the age, represents one of the unsolved problems of modern gynecology. Given this fact, the paper is aimed to discuss the relevance of this issue at present, as well as to describe the advanced verification algorithms of the structural defects associated with recurrent genital prolapse in order to predict progression of the disease at a very early stage.

Keywords: recurrent genital prolapse, risk factors, early diagnosis of genital prolapse recurrence.

For citation: Radzinsky V.E., Orazov M.R., Minnullina F.F., Dolgov E.D. Recurrent pelvic organ prolapse: from epidemiology and risk factors to modern options for early verification. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (3): 63–67. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00374

Серебряное цунами и генитальный пролапс – связь, предначертанная эволюцией

За последние несколько десятилетий в мире произошла череда удивительных изменений и открытий, наложивших свой отпечаток на развитие медицины как комплексной науки. Стремительное развитие робот-ассистированной хирургии, разработка таргетных препаратов для лечения аутоиммунных и онкологических заболеваний, различные достижения пренатальной диагностики с целью предикции врожденных генетических заболеваний и многое другое – все это происходило и продолжает происходить по сей день на наших глазах. При этом наиболее «трендовым» направлением современной медицины становится так называемый «анти-эйджинг», ключевые стратегии которого легли в основу крайне актуальной и одной из самых современных врачебных специальностей, таких как геронтология. Без-

условно, с течением времени мы начали понимать основные патогенетические стигмы старения организма и научились предотвращать и «держат под контролем» целый ряд возраст-ассоциированных нозологий, что неизбежно (с позитивной точки зрения) отразилось на современных демографических показателях.

В настоящее время в мире происходит своеобразный демографический «парадокс», когда мы наблюдаем динамическое ежегодное снижение рождаемости и аналогично противоположное увеличение численности населения планеты. Безусловно, это вызвано повышением продолжительности жизни, связанным с развитием современной медицины. Так, согласно имеющимся данным, еще в 2013 г. средняя продолжительность жизни составляла 70,2 года, то уже в 2017 г. она составила 72,7 года. При этом ожидаемая средняя продолжительность жизни в 2024 г. составляет 78 лет, а уже к 2050 г.,

по имеющимся прогнозам, она достигнет более чем 80 лет [1, 2]. «Симметрично» с повышением показателя продолжительности жизни растет и общая численность населения, которая еще в 2013 г. составляла 7,2 млрд, а к 2050 г. достигнет 9,6 млрд. Исходя из этого, важно резюмировать, что в мире происходит стремительное формирование новой «целевой» группы, крайне уязвимой в контексте развития возраст-ассоциированных расстройств и требующей особого внимания от современных клиницистов.

В свою очередь, для акушеров-гинекологов фокус пристального внимания падает не только на группу пациенток пожилого и старческого возраста. Важно отметить, что в современной гинекологии возраст как таковой не является лимитирующей детерминантой развития различных нозологий, поскольку ключевой точкой в хронологии жизни женщины для акушера-гинеколога является менопауза. При этом необходимо отметить, что второй «переходный возраст» (менопаузальный переход) в жизни женщины является особым периодом, поскольку позволяет нам определить дальнейшую тактику ведения женщины и сделать необходимые выводы с целью предикции ряда расстройств еще «вчера». Но вместе с тем, несмотря на развитие современной медицины в целом и гинекологии в частности, остается ряд нерешенных проблем, которые практически невозможно предупредить и предугадать, требующих от клинициста безукоризненного внимания и подготовки. Одним из таких вопросов является пролапс органов малого таза, затрагивающий пациенток различных возрастных когорт, но преобладающий в группе женщин именно постменопаузального возраста. Однако очередной «проблемой в проблеме» являются рецидивы генитального пролапса после хирургического вмешательства. Данный вопрос на современном этапе, к сожалению, уже не является медицинской казуистикой и требует разработки универсальных алгоритмов верификации признаков возврата генитального пролапса *de novo*. Исходя из этого, целью данной статьи является освещение вопроса актуальности рецидивирующего пролапса тазовых органов (ПТО) на современном этапе, а также рассмотрение современных алгоритмов верификации ассоциированных с ПТО анатомических дефектов с целью предикции прогрессирования патологического процесса на самом раннем этапе.

Рецидивирующий генитальный пролапс: эпидемиология и факторы риска

Согласно классическим представлениям, ПТО – это сложное полигенное и мультифакториальное заболевание, характеризующееся наличием анатомических дефектов производных тазовой фасции и мышечного компартмента тазового дна и развитием десцензии/опущения органов малого таза [3]. В настоящее время распространенность ПТО в мире достигает 50% [4]. Необходимо отметить, что с возрастом риск развития ПТО экспоненциально повышается: у пациенток в возрасте 20–29 лет распространенность ПТО составляет 6%, у женщин в возрасте 50–59 лет – достигает 31%, а уже к 80 годам и старше превышает 50% [7]. Вместе с тем весьма интересной остается структура фенотипов пролапса органов малого таза. Так, по данным крупного исследования Women's Health Initiative Study, включавшего более 16 тыс. пациенток, было выявлено, что наиболее частой формой ПТО является дефект переднего компартмента (цистоцеле), отмечающийся у 34,3% пациенток, во время как ректоцеле (задний компартмент) и апикальный пролапс (центральный компартмент) затрагивали 18,6% и 14,2% женщин, соответственно [8].

Необходимо отметить, что суммарный пожизненный риск оперативного вмешательства по поводу ПТО составляет 12,6%, а к 80 годам повышается до 20%. Следует помнить о том, что ПТО является одним из наиболее «порочных» заболеваний современной гинекологии, поскольку оперативное вмешательство, направленное на анатомическую коррекцию миофасциальных дефектов, порождает условия для последующих операций, связанных с рецидивами ПТО [5, 6]. Согласно имеющимся данным, распространенность рецидивов ПТО после хирургического вмешательства может достигать 30% [9]. Однако, по данным метаанализа W. Shi и L. Guo (2023 г.), включавшего более 6,5 тыс. женщин, частота постоперационных рецидивов ПТО приближается к отметке в 37,7% [14]. При этом средний возраст пациенток с рецидивирующим ПТО составляет 64±12 лет, а наибольший риск рецидивирования заболевания отмечается в первые 2 года после проведенной операции, а затем постепенно сглаживается (через 3 и 4 года) и снова выходит на «плато». Кроме того, необходимо отметить, что ранее обнаруженные дефекты всех трех компартментов тазового дна создают наибольшие

Факторы риска первичного и рецидивирующего ПТО <i>Risk factors of primary and recurrent POP</i>	
Факторы риска первичного ПТО	Факторы риска рецидивирующего ПТО
• Высокий паритет	• Предшествующие операции на тазовом дне
• Семейный анамнез ПТО	• III/IV стадия пролапса по POP-Q в предоперационном периоде
• Разрывы влагалища в родах	• Отрыв леваторного комплекса
• Избыточная масса тела и ожирение	• Избыточная масса тела и ожирение
• Постменопауза	• Курение
• Возраст >50 лет	
• Хронические заболевания легких	

риски постоперационного рецидивирования в дальнейшем [10].

Однако одним из наиболее интересных вопросов в контексте рецидивирующего ПТО является изучение ключевых факторов риска возврата заболевания, которые во многом перекликаются с предрасполагающими факторами развития первичного пролапса (см. таблицу) [11–15].

В заключение необходимо отметить, что любые фенотипы ПТО независимо от того, является ли он первичным или повторным/рецидивирующим, способствуют выраженному снижению качества жизни пациенток. В настоящее время доказано, что ПТО ассоциирован с развитием ряда проблем, включая [16]:

- физические нарушения;
- социальную дезадаптацию;
- психоэмоциональные девиации;
- профессиональную дезадаптацию;
- бытовые конфликты;
- сексуальную дисфункцию.

По данным исследования Z. Tefera и соавт. (2023 г.), включавшего 409 женщин с верифицированным ПТО, выявлено, что более чем у половины пациенток (57,5%) отмечалось полидоменное снижение качества жизни [17]. Аналогичные результаты продемонстрированы в исследовании R.A. Peinado Molina и соавт. (2023 г.), согласно которому у пациенток с различными фенотипами ПТО отмечается снижение качества жизни в целом и во всех его измерениях по данным ряда оценочных шкал [18]. При этом важно отметить, что на сегодняшний день отсутствуют доказательные данные показателей качества жизни у пациенток с рецидивирующим пролапсом органов малого таза. Но вместе с тем справедливо можно предположить, что возврат симптомов ПТО *de novo* способен экспоненциально потенцировать имеющиеся нарушения и еще больше снижать качества жизни пациенток.

Исходя из всего сказанного, необходимо резюмировать, что ПТО является чрезвычайно актуальной проблемой современной гинекологии, имеющей характер пандемии у пациенток старших возрастных групп. При этом имеющиеся на сегодняшний день (даже самые инновационные) хирургические методы коррекции не могут обеспечить «гарантии безвозвратности» патологического процесса, а, напротив, могут даже предрасполагать к рецидивированию ПТО. И в этой связи необходимо рассмотреть наиболее актуальные подходы к ранней верификации рецидивирующих миофасциальных дефектов тазового дна.

Современные возможности ранней диагностики рецидивирующего генитального пролапса

В настоящее время отсутствуют четко сформулированные и рекомендованные протоколы для ранней диагностики пациенток с верифицированным ПТО. Исходя из этого, необходимо отметить, что рецидивирующий генитальный пролапс подчиняется «законам» ме-

неджмента первичного ПТО, но с небольшими оговорками. В этой связи мы представляем актуальную «сводку данных» о возможностях ранней верификации рецидивов ПТО после хирургического лечения.

Ключевыми целями обследования пациенток с подозрением на рецидив генитального пролапса являются [19]:

- выявление ключевых факторов риска рецидива ПТО;
- выявление постоперационных осложнений, способных привести к возврату симптомов ПТО *de novo*;
- анатомическая диагностика миофасциального дефекта;
- определение степени тяжести рецидива ПТО.

Важно отметить, что сбор клинично-анамнестических данных является основополагающим аспектом первичной диагностики рецидива ПТО. В ходе общего осмотра и сбора анамнеза у пациентки необходимо обратить особое внимание на выявление выше отмеченных факторов риска рецидивирования генитального пролапса, включая курение, избыточную массу тела / ожирение, а также верифицированную III/IV стадию первичного пролапса по классификации POP-Q (The Pelvic Organ Prolapse Quantifications System) [14]. Кроме того, необходимо выявление женщин с врожденными дефектами соединительной ткани, включая синдром гипермобильности суставов, и грыжами в анамнезе с целью формирования групп риска рецидивирования ПТО [19].

Немаловажным этапом обследования пациенток с подозрением на рецидив ПТО является сбор данных о ранних постоперационных осложнениях, включая локальную болезненность в области вмешательства, что может свидетельствовать о дистопии и/или обнажении сетчатого имплантата или его инфицировании, что также с высокой долей вероятности послужит причиной рецидива ПТО в дальнейшем [19].

Следующей и вместе с тем наиболее важной ступенью является топическая диагностика миофасциального дефекта тазового дна. С этой целью необходимо использование непрямых визуализирующих технологий, включая трансперинеальную/трансвагинальную сонографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ). При этом важно отметить, что направление мысли клинициста в контексте инструментальной верификации рецидивов ПТО должно быть разнонаправленным и подразумевать самые различные сценарии [19, 20].

1. Первичной точкой диагностического поиска является обнаружение специфических/анатомических постоперационных осложнений, включая дистопию сетчатого имплантата и его неудачную фиксацию.

2. Вторичной точкой инструментальной диагностики является поиск дефектов тазовой фасции, возникших *de novo*, или же не обнаруженных в ходе предшествующего предоперационного обследования.

3. Возможное сочетание отмеченных дефектов.

Необходимо упомянуть, что ультразвуковое исследование (УЗИ) является наиболее удобным и эффективным методом инструментального обследования пациенток с подозрением на рецидив ПТО. Сонографиче-

Схема ранней верификации рецидива ПТО
Scheme of early verification of pelvic organ prolapse recurrence



ская оценка имеющихся миофасциальных дефектов позволит не только эффективно их верифицировать, но и провести определение степени тяжести рецидива по шкале POP-Q. Кроме того, УЗИ позволяет провести топическую верификацию установленных сетчатых имплантатов [19].

УЗИ в сравнении с МРТ является более дорогим и продолжительным методом диагностики, что ограничивает его использование в качестве скринингового метода обследования. Однако при наличии спорных результатов УЗИ и/или необходимости более углубленной оценки состояния мышц и фасций возможно проведение МРТ. При этом необходимо учитывать, что данный метод диагностики позволит с большей эффективностью выявить отрыв леваторного комплекса, но при этом не позволит провести топическую оценку имплантата [19, 21].

Также важно отметить, что исключительная важность инструментального обследования заключается в дифференцировании имеющихся миофасциальных дефектов. Так, например, апикулярный пролапс часто сочета-

ется с выпадением передней и/или задней стенки влагалища; энтероцеле может сочетаться с ректоцеле, а выпадение передней стенки влагалища у пациенток после предшествующей гистерэктомии может развиваться под «маской» цистоцеле. Исходя из этого, важно резюмировать, что стандартное перинеологическое исследование у пациенток с подозрением на рецидив ПТО весьма неактуально, поскольку не позволит провести качественную диагностику миофасциальных дефектов, а их недооценка, в свою очередь, приведет к дальнейшим повторным эпизодам рецидивов ПТО.

Таким образом, мы рассмотрели актуальный алгоритм ведения пациенток с подозрением на рецидив ПТО (см. рисунок). Важно отметить, что использование ступенчатого подхода позволит избежать диагностических дефектов и провести надежную верификацию всех (даже скрытых) миофасциальных дефектов.

Абстрактные выводы о нерешенной проблеме

Исходя из всего сказанного, важно резюмировать, что перинеология как раздел современной гинекологии продолжает «таить» в себе немало тайн. Вместе с тем основным субстратом изучения в рамках данного раздела является ПТО, имеющего большое количество клиничко-морфологических фенотипов и непрерывно «наращивающего» актуальность с течением времени. Современные демографические тенденции, а именно повышение средней продолжительности жизни и увеличение численности лиц пожилого и старческого возраста, демонстрируют чрезвычайную актуальность изучения стратегий менеджмента пациенток данной когорты с верифицированным генитальным пролапсом.

При этом очередной «проблемой внутри проблемы» является высокая частота рецидивирования ПТО у пациенток после предшествующей хирургической коррекции, что диктует необходимость разработки универсальных алгоритмов ранней верификации рецидива и совершенствования хирургических подходов.

В настоящее время не существует универсального сформулированного подхода к профилактике рецидивов ПТО после хирургической коррекции. Разработка ступенчатого алгоритма ранней диагностики и комплексной терапии с высокой эффективностью улучшит исходы лечения и снизит частоту рецидивов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Barba M et al. How Old Is Too Old? Outcomes of Prolapse Native-Tissue Repair through Uterosacral Suspension in Octogenarians. *Life*. 2024;14(4):433.
- Оразов М.Р., Долгов Е.Д. Неизбежное старение или успешное взросление? Anti-ageing-медицина: конкретно об абстрактном. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(3):67-76. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00226
- Orazov M.R., Dolgov E.D. Inevitable aging or successful maturation? Anti-aging medicine: specifically about the abstract. *Clinical review for general practice*. 2023;4(3):67-76. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00226 (in Russian).
- Iglesia CB, Smithling KR. Pelvic organ prolapse. *American Family Physician*. 2017;96(3):179-85.
- Fleischer K, Thiagamorthy G. Pelvic organ prolapse management. *Post Reproductive Health*. 2020;26(2):79-85.
- Wu JM, Matthews CA, Conover MM et al. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;123(6):1201-6.

6. Denman MA, Gregory WT, Boyles SH et al. Reoperation 10 years after surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;198(5):555-e1.
7. Carroll L, O'Sullivan C, Doody C et al. Pelvic organ prolapse: The lived experience. *Plos one*. 2022;17(11): p.e0276788.
8. Abduraimovna AF, Komilovna SG, Yusufjanovich EU, Rafiqovich ZA. Evaluation of the effectiveness of physical activity in pelvic organ prolapse. In: *E Conference Zone*. 2023;(2):42-8.
9. Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative Review of the Epidemiology, Diagnosis and Pathophysiology of Pelvic Organ Prolapse. *International Braz J Urol*. 2020;46(1):5-14.
10. Roos EJ, Schuit E. Timing of recurrence after surgery in pelvic organ prolapse. *International Urogynecology Journal*. 2021;32:2169-76.
11. Pang H, Zhang L, Han S et al. A nationwide population-based survey on the prevalence and risk factors of symptomatic pelvic organ prolapse in adult women in China – a pelvic organ prolapse quantification system-based study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2021;128(8):1313-23.
12. Jady HF et al. Understanding pelvic organ prolapse: causes, symptoms, and risk factors. *European Journal of Modern Medicine and Practice*. 2024;4(1):10-9.
13. Fitz FF, Bortolini MAT, Pereira GMV et al. PEOPLE: lifestyle and comorbidities as risk factors for pelvic organ prolapse – a systematic review and meta-analysis PEOPLE: PELvic Organ Prolapse Lifestyle comorbiditiEs. *International Urogynecology Journal*. 2023;34(9):2007-32.
14. Shi W, Guo L. Risk factors for the recurrence of pelvic organ prolapse: a meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2023;43(1):2160929.
15. Schulten SF, Detollenaere RJ, IntHout J et al. Risk factors for pelvic organ prolapse recurrence after sacrospinous hysteropexy or vaginal hysterectomy with uterosacral ligament suspension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;227(2):252-e1.
16. Mattsson NK, Karjalainen PK, Tolppanen AM et al. Pelvic organ prolapse surgery and quality of life – a nationwide cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020;222(6):588-e1.
17. Tefera Z, Temesgen B, Arega M et al. Quality of life and its associated factors among women diagnosed with pelvic organ prolapse in Gynecology outpatient department Southern Nations, Nationalities, and Peoples region public referral hospitals, Ethiopia. *BMC Women's Health*. 2023;23(1):342.
18. Peinado Molina RA, Hernández Martínez A, Martínez Vázquez S, Martínez Galiano JM. Influence of pelvic floor disorders on quality of life in women. *Frontiers in Public Health*. 2023;(11):1180907.
19. Ismail S et al. Recurrent pelvic organ prolapse: International Urogynecological Association research and development committee opinion. *International Urogynecology Journal*. 2016;27:1619-32.
20. Studer AM, Faehnle-Schiegg I, Frey J et al. Recurrent Pelvic Organ Prolapse after Sacrocolpopexy – A Surgical Challenge. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(6):613.
21. Ghafoor S, Beintner-Skawran S, Betschart C et al. Assessment of pelvic organ prolapse with the Pelvic Inclination Correction System: defining the normal range and threshold to pathology. *Abdom Radiol*. 2024. DOI: 10.1007/s00261-024-04222-x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

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

Миннуллина Фарид Фоатовна – канд. мед. наук, зав. каф. акушерства и гинекологии Института фундаментальной медицины и биологии, ФГБОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», зав. отд-нием гинекологии №2, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова». E-mail: minnullina_f@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8270-085X

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

Поступила в редакцию: 02.04.2024

Поступила после рецензирования: 10.04.2024

Принята к публикации: 14.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

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

Farida F. Minnullina – Cand. Sci. (Med.), Kazan (Volga region) Federal University, City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov. E-mail: minnullina_f@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8270-085X

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

Received: 02.04.2024

Revised: 10.04.2024

Accepted: 14.04.2024



Регенеративная медицина на экваторе женского здоровья и качества жизни: роль микрофрагментированной стромально-васкулярной фракции адипозной ткани в современной регенеративной медицине

М.Р. Оразов¹✉, В.Е. Радзинский¹, М.В. Киселева², Е.Д. Долгов¹

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

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

✉omekan@mail.ru

Аннотация

Регенеративная медицина остается наиболее стремительно развивающимся и инновационным разделом современной медицины. Ключевым субстратом тканевой регенерации является стволовая клетка, имеющая различные пути дифференцировки и являющаяся источником для различных морфотипов тканей. В этой связи медицинское сообщество задалось закономерным вопросом о потенциале использования стволовых клеток с целью лечения различных нозологий, в том числе и гинекологических. Одним из наиболее интересных, прогрессивных и удобных методов регенеративной медицины является использование микрофрагментированной стромально-васкулярной фракции аутологичной адипозной ткани. Исходя из этого, необходимо разобраться в молекулярно-биологических особенностях данной субстанции и оценить ее потенциал в рамках коррекции различных гинекологических заболеваний.

Ключевые слова: регенеративная медицина, микрофрагментированная стромально-васкулярная фракция, адипозная ткань, стволовые клетки.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Киселева М.В., Долгов Е.Д. Регенеративная медицина на экваторе женского здоровья и качества жизни: роль микрофрагментированной стромально-васкулярной фракции адипозной ткани в современной регенеративной медицине. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (3): 68–73. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00382

Regenerative medicine at the equator of women's health and quality of life: the role of microfragmented stromal-vascular fraction of adipose tissue in modern regenerative medicine

Mekan R. Orazov¹✉, Viktor E. Radzinsky¹, Marina V. Kiseleva², Evgeny D. Dolgov¹

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

²Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Obninsk, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

Regenerative medicine remains the most rapidly growing and innovative branch of modern medicine. The key substrate of tissue regeneration is the stem cell, which has various differentiation pathways and is the source for various tissue morphotypes. In this regard, the medical community has asked a legitimate question about the potential of using stem cells for the treatment of various nosologies, including gynaecological ones. One of the most interesting, progressive and convenient methods of regenerative medicine is the use of microfragmented stromal-vascular fraction of autologous adipose tissue. On this basis, it is necessary to understand the molecular-biological features of this substance and evaluate its potential within the framework of correction of various gynaecological diseases.

Keywords: regenerative medicine, microfragmented stromal-vascular fraction, adipose tissue, stem cells.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Kiseleva M.V., Dolgov E.D. Regenerative medicine at the equator of women's health and quality of life: the role of microfragmented stromal-vascular fraction of adipose tissue in modern regenerative medicine. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (3): 68–73. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00382

На стыке регенеративной медицины и гинекологии

На протяжении всей истории человечества философские вопросы, направленные на раскрытие тайн мироздания и поиск своего предназначения, являлись и являются по сей день «двигателем» идеологической эволюции мира. С самых древних времен люди искали ключ к излечению всех заболеваний и эволюционно прошли через множество этапов, включая шаманство, использование лекарственных растений, поиск философского камня и т.д. Однако универсального ответа на миллионы вопросов медицины найдено не было. Но и

поиски на этом не закончились. Последнее столетие в эволюции медицины как науки до сих пор сотрясает мир революционными открытиями: робот-ассистированная хирургия, таргетная терапия злокачественных новообразований, телемедицинские технологии и многое другое. Но вместе с тем уже долгое время наиболее перспективным направлением является регенеративная медицина.

Согласно общепринятому определению, регенеративная медицина – это междисциплинарный раздел современной медицинской науки, изучающий методы микробиологической инженерии с целью регенерации

Характеристика клеточных элементов стромально-васкулярной фракции и их молекулярные маркеры [4]
Characteristics of cellular elements of the stromal-vascular fraction and their molecular markers [4]

Клеточные элементы	Размер, мкм	Маркеры
Стволовые клетки жировой ткани	10–25	CD13, CD90, CD13, CD90, CD73, CD34, CD29CD73, CD34, CD29
Эндотелиальные клетки-предшественницы	7–8	CD133, CD146, CD31, CD34
Эндотелиальные клетки	10–30	Фактор VIII, CD31
T-лимфоциты	7–12	Foxp3, CD8, CD4, CD25
Макрофаги	До 20	CD45, CD14, CD34, CD206
Гладкомышечные клетки	3–20 в ширину и 20–500 в длину	α-Актин
Перициты	Длина до 70	CD73, CD44, CD29, CD13, CD146, CD90
Преадипоциты	До 10	CD34

различных типов тканей [1]. Между тем регенерация (восстановление) – способность живых организмов со временем восстанавливать поврежденные ткани.

Виды регенерации [1]: физиологическая, репаративная, патологическая.

Физиологическая регенерация предусматривает процессы восстановления и обновления в каждом организме на протяжении всей его жизни, а репаративной называют регенерацию, происходящую после повреждения или утраты какой-либо части тела.

Ключевым механизмом тканевой регенерации является активная пролиферация клеток-предшественниц, активируемая вследствие альтерации. Благодаря ряду революционных открытий стало очевидно, что главным субстратом тканевой регенерации и регенеративной медицины является стволовая клетка. Стремительное развитие цитологии привело нас к пониманию того, что каждая зрелая клетка нашего организма является дочерней и развивается из целой цепочки так называемых прогениторных клеток, обладающих различным потенциалом мультипотентности (каждая новая клеточная популяция имеет более ограниченный потенциал относительно предыдущей генерации). Однако «вершиной» этой цепочки является стволовая клетка-предшественница, обладающая высоким пролиферативным, регенераторным и молекулярно-биологическим потенциалом [2]. Открытие этих свойств стволовых клеток создало ряд перспектив перед медицинским сообществом: от возможности выращивания отдельных тканей и органов с целью дальнейшей трансплантации до регенерации поврежденных тканей *in situ*. И в этой связи стало совершенно очевидно, что регенеративная медицина является всеобъемлющей и охватывает все медицинские специальности.

На сегодняшний день в мире активно используется микрофрагментированная стромально-васкулярная фракция (СВФ) адипозной ткани с целью регенерации тканей *in situ*. За последнее время терапия СВФ широко зарекомендовала себя в самых различных областях медицины и, конечно же, «не обошла стороной» современную гинекологию. Огромный спектр позитивных молекулярно-биологических эффектов данной субстанции и простота ее выделения характеризует ее как наилучшего «кандидата» для патогенетически оправдан-

ной регенеративной коррекции ряда гинекологических нозологий.

Исходя из сказанного, важно отметить, что целью данной статьи является освещение крайне актуального и вместе с тем не менее инновационного вопроса о месте терапии микрофрагментированной СВФ в современной гинекологии.

СВФ-терапия – новое слово в современной гинекологии

Микрофрагментированная СВФ (Stromal-Vascular Fraction) является универсальной биологически-активной субстанцией. В состав СВФ входит целый комплекс стволовых клеточных структур и факторов роста, обуславливающих ее высокий регенераторный потенциал. Ключевой особенностью СВФ является полная синергичность молекулярно-биологических эффектов со стороны всех ее составляющих, что обуславливает ее высокую эффективность и универсальность для использования в самых различных сферах медицины [3]. На сегодняшний момент доказано, что микрофрагментированная СВФ обладает:

- выраженным регенераторным эффектом;
- проангиогенным эффектом;
- противовоспалительным эффектом;
- иммуномодулирующим эффектом.

Важно отметить, что молекулярно-клеточный состав СВФ является внушительным. Основными клеточными элементами СВФ являются: стволовые клетки жировой ткани, преадипоциты, эндотелиальные клетки-предшественницы, эндотелиоциты, T-лимфоциты, макрофаги, гладкомышечные клетки, перициты, а также мезенхимальные стволовые клетки (МСК). Необходимо упомянуть, что каждый клеточный элемент СВФ отличается не только своими морфологическими характеристиками, но и составом своих молекулярных маркеров, что позволило подобрать максимально удачный состав СВФ благодаря использованию современных фрагментирующих технологий (см. таблицу) [4]. В этой связи важно тезисно рассмотреть функционал каждой клетки СВФ и отметить ее клинико-биологический потенциал.

МСК играет ключевую роль в составе СВФ. Важно отметить, что МСК является универсальным предшественником для большинства тканей организма. По-

тенциал дифференцировки данного клеточного элемента существенно превышает таковой у других клеток. В сравнении с гемопоэтическими стволовыми клетками МСК несут на поверхности гораздо больше молекулярных маркеров, включая CD34, CD45, CD14, HLA-DR, что отражает их поразительную универсальность и широкий спектр возможных взаимодействий [5]. В процессе эмбриогенеза МСК имеет 3 пути дифференцировки.

1. Эктодерма (например, нервная ткань) – за счет действия протеинкиназы-A и белка Notch-1.

2. Энтодерма (например, гепатоциты, секреторные островки и т.д.) – за счет взаимодействия с трансформирующим фактором роста.

3. Мезодерма (например, остециты, хондроциты, адипоциты и т.д.) – за счет взаимодействия с трансформирующим фактором роста, а также рядом факторов (PPAR, Smad3, SOX9).

Таким образом, приоритетная роль МСК в СВФ отводится именно регенерации ткани. Большое разнообразие линий дифференцировки позволяет использовать МСК как универсальный клеточный источник, стимулируемый паракринно за счет локально продуцируемых факторов роста и сигнальных белков.

Следующим не менее важным звеном в составе СВФ являются Т-лимфоциты. Их ключевая функция – поддержание локального иммунного гомеостаза в месте введения СВФ. Т-лимфоциты обладают выраженной паракринной активностью за счет способности к продукции ряда цитокинов [6, 7].

Важно отметить, что Т-хелперы 2-го типа активируют еще одно клеточное звено – тканевые макрофаги 2-го типа, также способствующие поддержанию клеточно-молекулярного баланса. Данная субпопуляция макрофагов обладает выраженной противовоспалительной активностью за счет способности к выработке противовоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (ИЛ) 4, 5, 9 и 13-го типов. Также на сегодняшний день доказан и высокий регенераторный потенциал данной клеточной линии при наличии альтерации тканей [8, 9].

Следующим крайне важным компонентом СВФ являются адипозные стволовые клетки. Предшественники зрелых адипоцитов обладают выраженной паракринной активностью за счет продукции различных факторов роста, цитокинов и антиоксидантов в интерстиции. Кроме того, адипозные стволовые клетки реализуют противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект в тканях за счет тех же молекулярных агентов. Вместе с тем следует отметить, что активно пролиферирующие преадипоциты могут проявлять значимую фагоцитарную активность в отношении чужеродных микроорганизмов, т.е. обладают макрофагоподобным эффектом [10, 11].

Необходимо также отметить гладкомышечные клетки, которые способствуют формированию каркаса в месте введения, восстановлению физиологичной гистоархитектоники и потенцируют армирующий эффект новосинтезированных (de nova) коллагеновых волокон [12].

Заключительным и наиболее важным компонентом в составе СВФ являются эндотелиальные стволовые клетки. Данный клеточный элемент обладает выраженным проангиогенным эффектом за счет продукции эндотелиального фактора роста, реализуя ключевые процессы неангиогенеза. Кроме того, предшественники эндотелиоцитов контролируют реологические свойства крови, ингибируют воспалительные процессы и предотвращают гиперкоагуляционные состояния в тканях [13].

Исходя из вышесказанного, важно резюмировать, что все клеточные элементы СВФ демонстрируют функциональную разнонаправленность и одновременную синергичность, что позволяет достичь высокого регенераторного эффекта в месте введения субстанции.

Однако кроме клеточных элементов необходимо рассмотреть молекулярные агенты СВФ, способствующие поддержанию локального тканевого гомеостаза [10].

1. Инсулиноподобный фактор роста-1 способствует поддержанию дифференцировки и пролиферации адипозных стволовых клеток.

2. Фактор роста тромбоцитов поддерживает процессы дифференцировки и пролиферации клеточной массы, а также реализует антиапоптотический эффект и поддерживает процессы хемотаксиса мезенхимальных стволовых клеток.

3. Эндотелиальный фактор роста реализует ключевые процессы неангиогенеза и васкуляризации ткани в месте введения СВФ.

4. Фактор роста фибробластов поддерживает локальные пролиферативные процессы, способствует рекрутингу и стимуляции активности фибробластов и, соответственно, продукции коллагеновых волокон, реализуя локальный армирующий эффект.

5. Матриксные металлопротеиназы способствуют развитию жировой ткани, а также утолщению и ремоделированию коллагеновых волокон.

Важно отметить, что за счет всех вышеописанных механизмов, реализуемых клеточными элементами и локально продуцируемыми биологически-активными агентами, СВФ реализует целый ряд позитивных молекулярно-биологических эффектов в месте введения субстанции [3]:

- противовоспалительный эффект за счет снижения уровня ИЛ-1 β и ИЛ-6, а также супрессии катаболизма ИЛ-1, связанной с активацией ИЛ-1R α ;
- повышение уровня гликозаминогликанов за счет активной дифференцировки стромальной стволовой клетки и активации синтеза внеклеточного матрикса хондроцитами;
- обеспечение тканевого гомеостаза за счет активации синтеза протеаз ADAMTS 4 и 5-го типов, а также повышения уровня тканевых ингибиторов металлопротеиназ 1, 3 и 4-го типов.

Таким образом, важно отметить, что каждый элемент микрофрагментированной СВФ является одновременно самостоятельной единицей, но вместе с тем может регулироваться паракринно другими компонентами системы регенерации. В этой связи мы резюми-

руем, что СВФ – это весьма гармоничная со всех точек зрения биологически-активная субстанция, обладающая высоким регенеративным и терапевтическим потенциалом.

Методология микрофрагментации липоасpirата и получения микрофрагментированной стромально-васкулярной фракции

До недавнего времени выделение микрофрагментированной СВФ адипозной ткани возможно было только в лабораторных условиях, в частности в условиях центрифугирования. В итоге после проведения центрифугирования липоасpirата на скорости 2500–3000 оборотов в минуту в течение 4 мин при комнатной температуре способствовало фрагментации жидкости на несколько фракций [3]:

- верхняя – жировая фракция;
- средняя – конденсированный липоасpirат;
- нижняя – водная фракция;
- СВФ.

Однако на сегодняшний день стало возможным использование портативных технологий выделения микрофрагментированной СВФ адипозной ткани. Так, единственной зарегистрированной технологией портативного выделения СВФ из липоасpirата является LIPO-STEM DUO™. Данный инструмент представляет

стерильный одноразовый комплект, предназначенный для забора, микрофрагментации и очистки аутолипоасpirата. За счет технологии микрофльтрации в условиях замкнутого цикла также происходит фрагментация субстанции на фракции [14, 15].

Бережная технология фрагментации, используемая в портативных аппаратах микрофрагментации, имеет целый ряд преимуществ, включая эффективную микрофрагментацию липоасpirата, надежную очистку фрагментов тканей, высокое качество полученных клеток, а также быстрота процедуры (обработка 400 мл липоасpirата осуществляется за 5–10 мин) [15]. Учитывая сказанное, необходимо рассмотреть основные этапы проведения процедуры портативной микрофрагментации липоасpirата.

В рамках подготовительного этапа необходима подготовка так называемого раствора Кляйна. Данный раствор необходимо ввести локально в локусе липосакции, что позволит уменьшить объем кровопотери, создать инфильтративный объем в данной области. В качестве источника липоасpirата возможно выбрать анатомические зоны: живот, ягодицы и бедро, при этом живот является предпочтительным местом для проведения липосакции.

После забора аутологичного липоасpirата к разъему WASH IN необходимо подсоединить емкость с физиологическим раствором через инфузионную систему с

mst
MULTI-SYSTEMS TECHNOLOGY

ЗРЗ
medica

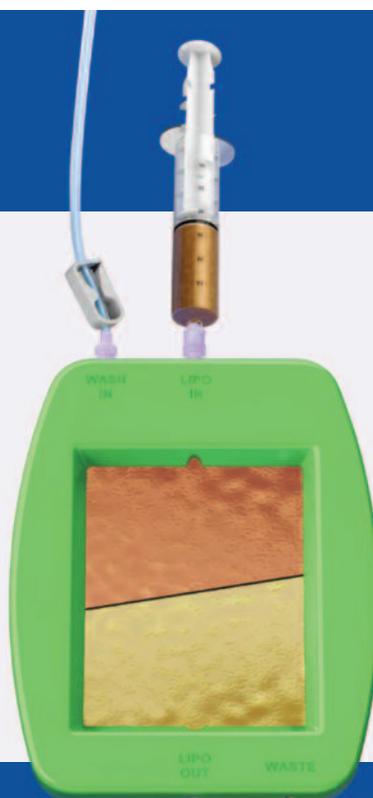
<https://mst.ru>



LIPO-STEM DUO™

Система для аспирации и обработки аутологичной жировой ткани

Источник собственного клеточного материала пациента для целей регенеративной медицины



- Микрофрагментация и диализ липоасpirата за одну процедуру
- Закрытая система, исключая риск инфекционной контаминации
- Сохранение принципа «клеточной ниши» и внутринишевой паракринной
- Высокий регенеративный потенциал



Получение готового клеточного материала за 20 минут

Сферы применения:

- ✓ Вагинальная слабость
- ✓ Дистрофия вульвы
- ✓ Рубцовые изменения
- ✓ Вагинальная атрофия
- ✓ Склеро-атрофический лишай
- ✓ Пудендальная невралгия
- ✓ Стрессовое недержание мочи
- ✓ Аугментационная нимфопластика

Поставки и обучение

info@mst.ru +7 495 737 81 26
+7 812 612 11 71

целью выведения воздуха из системы в пакет для отходов и наполнения системы раствором.

После этого необходимо ввести через порт LIPO IN полученный липоаспират, а затем плавными движениями шпателя по пакету устройства необходимо провести липоаспират через внутренний фильтр в нижнюю часть устройства. Данный шаг способствует микрофрагментации и очищению липоаспираата от крови и липидных капель. Данный процесс выполняется, пока содержимое пакета не приобретет бледно-желтый цвет. Затем необходимо перекрыть поступление физиологического раствора, а его избыток вывести шпателем через открытый порт WASH IN. Полученную субстанцию или уже сформированную микрофрагментированную СВФ выводят через порт LIPO OUT для дальнейшего использования [14, 15].

Таким образом, важно отметить, что использование устройства LIPO-STEM DUO™ позволяет бережно получить высококачественную стромально-васкулярную фракцию путем микрофрагментации аутолипоаспираата за короткое время. Данный факт позволяет использовать портативные технологии для получения СВФ с высокой эффективностью и скоростью, что позволит существенно сократить время проведения процедуры и расходы клиники на лабораторное оборудование.

СВФ-терапия в современной гинекологии: на пути к «регенеративной революции»

На сегодняшний день спектр применения СВФ в медицине в целом является в буквальном смысле «безграничным». Так, на сегодняшний день доказано, что микрофрагментированная СВФ адипозной ткани с высокой клинической эффективностью и безопасностью активно используется в следующих областях медицины [16]:

- в офтальмологии: для лечения ишемической ретинопатии;
- в травматологии: для лечения остеоартритов, тендинопатий;
- в эндокринологии: для лечения диабетической стопы;
- в нейрохирургии: для регенерации периферических нервов;
- в пластической хирургии: для лечения атрофических деформаций;
- в онкологии: для лечения атрофических процессов после химиолучевой терапии.

На настоящий момент микрофрагментированная СВФ адипозной ткани в рамках современной гинекологии имеет наибольший потенциал в лечении склероатрофического лишая, а также ректовагинальных свищей [17]. В этой связи необходимо рассмотреть результаты имеющихся научных исследований, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность использования СВФ в современной гинекологии.

Так, по данным S. Tamburino и соавт. (2016 г.), использование СВФ-терапии у пациенток с верифицированным склероатрофическим лихеном после хирурги-

ческой коррекции имеющихся стриктур способствует выраженному снижению интенсивности клинической симптоматики и коррекции атрофических изменений вульвы. При этом было выявлено, что значительное нивелирование симптоматики у пациенток отмечалось через 2 мес после лечения, а затем показатели оставались стабильно высокими с небольшим увеличением между вторым и пятым месяцами [18].

Вместе с тем необходимо отметить результаты исследования отечественных коллег, включавшего 24 пациентки с верифицированными ректовагинальными свищами после предшествующей химиолучевой терапии по поводу злокачественных новообразований органов репродуктивной системы. Согласно полученным данным, у пациенток на фоне СВФ-терапии отмечалось стабильное уменьшение средних размеров свищей: диаметр до лечения – 2,5 см, через 3 мес – 1,35 см, через 6 мес – 1,12 см. Кроме того было выявлено, что у всех пациенток отмечалась полная эпителизация свищей и полное отсутствие рецидивов [19].

Весьма интересными оказались результаты исследования J. Monreal и соавт. (2020 г.), включающего 39 пациенток с верифицированным склероатрофическим лихеном. В качестве терапии у пациенток был выполнен липографтинг вульвы с использованием аутологичной жировой ткани и СВФ. В результате было выявлено, что после терапии у 95% пациенток наблюдалось значимое снижение баллов согласно модифицированному опроснику вульвовагинальных симптомов как через 6, так и через 24 мес после лечения ($p < 0,05$). Было продемонстрировано значимое улучшение состояния пациенток по каждому из четырех доменов шкалы: симптомы и признаки заболевания, социальное функционирование и качество сексуальной жизни ($p < 0,05$ по всем доменам) [20].

В заключение необходимо представить результаты клинического наблюдения М. Kim и соавт. (2021 г.) двух пациенток 61 и 59 лет, перенесших химиолучевую терапию по поводу рака прямой кишки. У обеих пациенток после проведенного лечения были верифицированы ректовагинальные свищи. Исходя из этого, была проведена фистулопластика с последующим введением микрофрагментированной СВФ адипозной ткани. В результате у обеих пациенток через 5 мес наблюдения вовсе не отмечалось признаков газовой и каловой инконтиненции, в течение 1 года рецидивов свищей не наблюдалось [21].

Заключение

Таким образом, в рамках данной статьи нам удалось рассмотреть весьма нестандартный вопрос использования микрофрагментированной стромально-васкулярной фракции в регенеративной медицине. Установлена «регенеративная роль» каждого компонента (как молекулярного, так и клеточного) СВФ с точки зрения их биологических эффектов.

Важно отметить, что на сегодняшний день «доказательное досье» использования СВФ в различных сферах

медицины является не столь внушительным ввиду новизны самой методики. Но, несмотря на это, становится совершенно очевидно, что количество исследований разной степени доказательности, демонстрирующих эффективность и безопасность СВФ-терапии, будет увеличиваться в геометрической прогрессии, поскольку данный метод является не только чрезвычайно удобным, но также патогенетически оправданным и эффективным.

Исходя из вышесказанного, необходимо отметить, что современная регенеративная медицина демонстрирует

поразительные темпы развития и укрепляется в самых различных медицинских сферах, включая гинекологию. Можно предположить, что регенеративная медицина на современном этапе – это медицина «без границ», позволяющая пациентке и клиницисту быть на «одной волне» – «волне» в достижении клинического успеха и повышения качества жизни!

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Mao AS, Mooney DJ. Regenerative medicine: Current therapies and future directions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(47):14452-9.
2. Lovell-Badge R. The future for stem cell research. *Nature*. 2001;414(6859):88-91.
3. Goncharov EN et al. Analyzing the Clinical Potential of Stromal Vascular Fraction: A Comprehensive Literature Review. *Medicina*. 2024;60(2):221.
4. Павлов В.Н. и др. Современные возможности клинического применения стромально-васкулярной фракции жировой ткани. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020;(90). Pavlov V.N. et al. Modern possibilities of clinical application of stromal vascular fraction of adipose tissue. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2020;(90) (in Russian).
5. Ding DC, Sheu WC, Lin SZ. Mesenchymal stem cells. *Cell transplantation*. 2011;20(11):5-14.
6. Busato A et al. Simple and Rapid Non-Enzymatic Procedure Allows the Isolation of Structurally Preserved Connective Tissue Micro-Fragments Enriched with SVF. *Cells*. 2020;10(36).
7. Dulong J et al. CD40L-expressing CD4⁺ T cells prime adipose-derived stromal cells to produce inflammatory chemokines. *Cytotherapy*. 2022;24:500-7.
8. Contreras GA et al. Macrophage infiltration in the omental and subcutaneous adipose tissues of dairy cows with displaced abomasum. *J Dairy Sci*. 2015;98:6176-87.
9. Dey A et al. A multi-colour confocal microscopy method for identifying and enumerating macrophage subtypes and adherent cells in the stromal vascular fraction of human adipose. *J Immunol Methods*. 2021;491:112988.
10. Bora P, Majumdar A.S. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: A brief review on biology and translation. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8:145.
11. Matsuo FS et al. RANKL induces beige adipocyte differentiation in preadipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318:E866-E877.
12. Guimarães-Camboa N et al. Pericytes of Multiple Organs Do Not Behave as Mesenchymal Stem Cells In Vivo. *Cell Stem Cell*. 2017;20:345-59
13. Gulyaeva O, Dempersmier J, Sul HS. Genetic and epigenetic control of adipose development. *Biochim. Biophys. Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019;1864:3-12.
14. LIPO-STEM. Mesenchymal stem cells collection kit from adipose tissue. Surgical technique (BPB MEDICA). URL: https://mst.ru/products/biosystems/lipostem/Lipostem_mar20.pdf
15. Система для аспирации и обработки аутологичной жировой ткани LIPO-STEM DUO™. URL: [https://mst.ru/products/biosystems/lipostem/ \(in Russian\)](https://mst.ru/products/biosystems/lipostem/LIPO-STEM DUO™ system for aspiration and treatment of autologous adipose tissue).
16. Nguyen A et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2016;69(2):170-9.
17. Bapat A. Stem Cells and Recent Advances in Aesthetic and Regenerative Gynecology. *Aesthetic and Regenerative Gynecology*. 2022;1:327-57. DOI: 10.1007/978-981-16-1743-0_31
18. Tamburino S et al. The Role of Nanofat Grafting in Vulvar Lichen Sclerosus: A Preliminary Report. *Arch Plast Surg*. 2016;43(1):93-5. DOI: 10.5999/aps.2016.43.1.93
19. Терюшкова Ж.И., Васильев В.С., Важенин А.В. и др. Липографтинг и стромально-васкулярная фракция жировой ткани в лечении пациенток с постлучевыми ректовагинальными свищами. *Онкологическая колопроктология*. 2019;9(1):34-41. Teryushkova Zh.I., Vasiliev V.S., Vazhenin A.V. et al. Lipografting and stromal vascular fraction of adipose tissue in the treatment of patients with postradiative rectovaginal fistulas. *Oncological coloproctology*. 2019;9(1):34-41 (in Russian).
20. Monreal J. Safety and efficacy of stromal vascular fraction enriched fat grafting therapy for vulvar lichen sclerosus. *Cureus*. 2020;2(2).
21. Kim M, Lew DH, Roh TS, Song SY. Stromal vascular fraction injection to treat intractable radiation-induced rectovaginal fistula. *Archives of Plastic Surgery*. 2021;48(1):127-30.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Киселева Марина Викторовна – д-р мед. наук, зав. отделением новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы, ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. акушерства и гинекологии ИПК ФМБА. E-mail: kismarvic@mail.ru

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

Поступила в редакцию: 13.03.2024

Поступила после рецензирования: 26.03.2024

Принята к публикации: 28.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Marina V. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Radiology. E-mail: kismarvic@mail.ru

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

Received: 13.03.2024

Revised: 26.03.2024

Accepted: 28.03.2024



Обзор

Влияние электромагнитного излучения Wi-Fi (2,45 ГГц) на сперматогенез и мужскую фертильность

Л.Е. Белый✉

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

✉lbely@yandex.ru

Аннотация

Беспроводная связь (Wi-Fi) как предпочтительный способ интернет-коммуникации и подключения стала повседневной необходимостью и широко используется в самых разных устройствах. Несомненно, что широкое использование Wi-Fi (2,45 ГГц) значительно изменило человеческую жизнь к лучшему, однако привело к повсеместному распространению радиочастотного электромагнитного излучения. Накопленные научные данные свидетельствуют о возможном пагубном воздействии Wi-Fi на мужскую фертильность. В настоящем обзоре рассмотрены ключевые патогенетические механизмы мужской инфертильности вследствие влияния беспроводных устройств: оксидативный стресс, повреждение клеточной ДНК и апоптоз мужских гамет. Представлены результаты экспериментальных исследований *in vitro*, доказывающих влияние радиочастотного излучения Wi-Fi на эякулят. Проанализированы результаты исследований, в которых были использованы экспериментальные модели *in vivo*, что позволило получить более целостное представление об эффектах Wi-Fi на мужскую репродуктивную систему и сперматогенез. Представлены новые научные данные, касающиеся влияния повседневного использования Wi-Fi на сперматогенез у мужчин.

Ключевые слова: Wi-Fi, сперматогенез, электромагнитное излучение, мужская фертильность, оксидативный стресс, апоптоз.

Для цитирования: Белый Л.Е. Влияние электромагнитного излучения Wi-Fi (2,45 ГГц) на сперматогенез и мужскую фертильность. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (3): 74–81. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00368

Review

The effects of Wi-Fi radiation (2.45 ghz) on spermatogenesis and male reproductive system

Lev E. Belyi✉

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

✉lbely@yandex.ru

Abstract

Wireless communication (Wi-Fi) has become the preferred way of Internet communication and connectivity, has become a daily necessity and is widely used in a wide variety of devices. Widespread use of Wi-Fi (2.45 GHz) has significantly changed human life for the better, but has led to the widespread spread of radio frequency electromagnetic radiation. Scientific evidence suggests the possible negative effects of Wi-Fi on male fertility. This review examines the main pathogenetic mechanisms of male infertility due to the influence of wireless devices: oxidative stress, DNA fragmentation and apoptosis of male gametes. The results of *in vitro* experimental studies proving the effect of radiofrequency electromagnetic radiation on ejaculate are presented. The results of studies using *in vivo* experimental models were analyzed. This allowed us to get a holistic view of the effects of Wi-Fi on the male reproductive system and spermatogenesis. The presented new scientific data on the impact of everyday Wi-Fi use on spermatogenesis in men.

Keywords: Wi-Fi, spermatogenesis, electromagnetic radiation, male fertility, oxidative stress, apoptosis.

For citation: Belyi L.E. The effects of Wi-Fi radiation (2.45 ghz) on spermatogenesis and male reproductive system. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (3): 74–81. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00368 (In Russ.).

Введение

По современным оценкам, бесплодием страдают 8–12% пар во всем мире, причем с мужским фактором частично или полностью связана примерно половина случаев бесплодия [1]. Тенденция к снижению количества сперматозоидов в эякуляте зафиксирована специалистами во многих странах мира, а в Российской Федерации количество бесплодных мужчин за последние два десятилетия выросло вдвое [2]. Причины мужского бесплодия весьма разнообразны и могут быть ассоциированы с врожденными, приобретенными или идиопатическими факторами, нарушающими сперматогенез. Самыми частыми из них являются врожденные аномалии

или приобретенные дефекты мочеполовой системы; злокачественные новообразования; инфекции мочеполовых путей; повышение температуры мошонки (например, как следствие варикоцеле); эндокринные нарушения; генетические отклонения; иммунные процессы [3]. Помимо перечисленного, многие факторы окружающей среды (например, воздействие промышленных химикатов, тяжелых металлов, радиации, загрязнения воздуха и воды, использование лекарственных средств и загрязненных пищевых продуктов; особенности образа жизни) в значительной степени могут способствовать росту распространенности мужского бесплодия [4, 5]. Эти факторы могут вызвать повреждение

генетического материала репродуктивных клеток, приводя к изменениям структуры ДНК. Неблагоприятное воздействие на генетический материал дополнительно приводит к изменению экспрессии и функции различных белков, кодируемых ДНК в клетке.

Мужчина в современном мире подвержен воздействию как ионизирующего, так и неионизирующего излучения, каждое из которых сегодня признано в качестве фактора окружающей среды, негативно влияющего на сперматогенез. Ионизирующее излучение гораздо опаснее неионизирующего излучения. Влияние ионизирующего излучения на репродуктивную функцию мужчин известно [6]. Источниками неионизирующего излучения являются линии электропередач (50–60 Гц), компьютерные мониторы (60–90 Гц), радиовещание с амплитудной модуляцией (530–1600 кГц), радиовещание в FM-диапазоне (88–108 МГц), телевизионное вещание (50–700 МГц), мобильные телефоны (850 МГц–2,4 ГГц), микроволновые печи (2,45 ГГц), ноутбуки и Wi-Fi (2,45 ГГц).

Сеть устройств, использующих нелицензируемый радиочастотный спектр, таких как мобильные телефоны, Wi-Fi, ноутбуки, стремительно растет. Беспроводная связь (Wi-Fi) как предпочтительный способ интернет-коммуникации и подключения стала повседневной необходимостью и широко используется в различных устройствах. Несомненно, что широкое использование Wi-Fi значительно изменило человеческую жизнь к лучшему, однако привело к распространению радиочастотного электромагнитного излучения (РЧ ЭМИ) в общественных местах [7]. Накопленные научные данные свидетельствуют о возможном пагубном воздействии Wi-Fi на мужскую фертильность, что, несомненно, диктует необходимость дальнейших исследований.

Патогенетические механизмы мужской инфертильности вследствие влияния беспроводных устройств

Поскольку РЧ ЭМИ не способно вызвать ионизацию клеточных атомов и молекул, то предполагаемое повреждающее воздействие Wi-Fi на гонады можно объяснить тепловыми эффектами [8]. Однако РЧ ЭМИ наряду с термомолекулярными эффектами может оказывать на биологические ткани и специфическое нетепловое воздействие [9]. Влияние ЭМИ на живые организмы зависит от частоты, интенсивности и продолжительности воздействия сигнала [10] и, что наиболее важно, от положения устройств во время использования [11, 12]. Если воздействие РЧ ЭМИ мобильного телефона носит локальный характер, то аналогичное излучение передатчиком Wi-Fi включает воздействие на все тело [13]. В то же время более высокий уровень поглощения радиочастотной энергии можно наблюдать и при использовании лежащего на коленях ноутбука, подключенного к Wi-Fi [11]. В качестве основного показателя, определяющего энергию электромагнитного поля, поглощающуюся в тканях тела человека за одну секунду, используют удельный коэффициент поглоще-

ния (англ. specific absorption rate, SAR). Эту величину выражают в Вт/кг. В нормативных документах ряда зарубежных стран, в международных (ICNIRP – International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, Международный комитет по защите от неионизирующего излучения) и европейских (CENELEC – European Committee for Electrotechnical Standardization, Европейский комитет по стандартизации в электротехнике) рекомендациях устанавливаются не значения предельно допустимого уровня излучения, а лишь величины так называемых «контрольных уровней» для определенных условий облучения. В этих стандартах в качестве порога повреждающего (теплого) действия рассматривается значение SAR, равное 4 Вт/кг. В нормативах CENELEC и ICNIRP усредненное на все тело значение SAR не должно превышать 0,4 Вт/кг для контролируемых условий (профессиональное воздействие) и 0,08 Вт/кг – для неконтролируемых условий (население) [14]. В РФ оценка воздействия электромагнитных полей радиочастотного диапазона передающих радиотехнических объектов в диапазоне частот 300 МГц – 300 ГГц осуществляется по средним значениям плотности потока энергии в мкВт/см². В этом диапазоне для населения действует гигиенический норматив в виде регламентации плотности потока энергии, равной 10 мкВт/см² [15].

Негативное влияние Wi-Fi на мужские гонады и снижение мужской фертильности связывают с окислительным стрессом, повреждением клеточной ДНК и апоптозом [16]. Вследствие окислительного стресса повышаются уровни свободных радикалов и супероксидных анионов, в частности. Именно повышение концентрации последних приводит к снижению подвижности и жизнеспособности сперматозоидов [11]. Свободные радикалы вступают в реакции с молекулами различной химической природы, вызывая деградацию структурных белков и липидов клеточных мембран, нуклеиновых кислот, ингибирование ферментов, изменение структуры и функциональных свойств гормонов и их рецепторов [17]. Перекисное окисление фосфолипидов, являющихся основным компонентом оболочки митохондрий сперматозоидов, может нарушить целостность митохондриальной мембраны. Это неизбежно приведет к высвобождению в цитоплазму больших количеств активных форм кислорода, вызовет расстройство энергетического метаболизма сперматозоидов и окажет негативное влияние на подвижность мужских гамет [18, 19].

На усиление активности перекисного окисления липидов вследствие воздействия РЧ ЭМИ (мобильная связь, Wi-Fi) указывают результаты целого ряда экспериментальных исследований [20–24]. Предполагается, что окислительный стресс играет ключевую роль в механизме фрагментации ДНК сперматозоидов [25]. R. Meena и соавт. сообщили о значительном усилении повреждения ДНК сперматозоидов экспериментальных животных после микроволнового воздействия на все тело частотой 2,45 ГГц [26]. На окислительный характер повреждения ДНК сперматозоидов вследствие

радиочастотного воздействия указывают В. J. Houston и соавт. [27]. Доказательством этому, по мнению исследователей, является увеличение в ядрах сперматозоидов биомаркера окислительного стресса – 8-ОН-дезоксигуанозина (8-ОНdG), свидетельствующее об активном окислении гуанозина. Аналогичные выводы сделаны С. Liu и соавт. [28], которые зафиксировали значительное повышение образования 8-ОН-dG в сперматоцитах мышей после воздействия ЭМИ с частотой 1,8 ГГц. G.N. De Iuliis и соавт. [29] подвергали очищенные сперматозоиды влиянию ЭМИ аналогичной частоты. Были зафиксированы повышенная продукция активных форм кислорода в митохондриях сперматозоидов с последующим снижением их подвижности, усиленное образование аддуктов оснований ДНК, что в итоге приводило к фрагментации ДНК.

Апоптоз или запрограммированная гибель клеток является важным и неизбежным событием в процессе сперматогенеза. Апоптоз является не только механизмом регулирования интенсивности сперматогенеза, но и позволяет осуществлять селективную элиминацию патологически измененных гамет [30]. При проточной цитометрии после воздействия ЭМИ с частотой 10 ГГц зафиксировано появление апоптотического пика суб-G1, свидетельствующего о фрагментации ДНК сперматозоидов [31]. Повышенный уровень апоптотических сперматозоидов в семенниках самцов крыс линии Wistar был обнаружен после радиочастотного воздействия 2,45 ГГц (14,30±1,92%) по сравнению с группой ложного воздействия (7,43±1,30%) [32].

Гибель части половых клеток в конечном итоге повлияет на гормональный баланс, поскольку они являются одним из важных компонентов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [12]. Воздействие микроволнового излучения наряду с разрушением сперматогенного эпителия ведет к снижению популяции клеток Лейдига. Последние являются одними из наиболее восприимчивых клеток к ЭМИ, а их повреждение будет влиять на сперматогенез [33]. Доказано, что РЧ ЭМИ, исходящее от мобильных телефонов и Wi-Fi, вызывает усиление окислительного стресса и апоптоза в клетках Лейдига [34]. Несмотря на неоднородность дизайнов исследований, посвященных изучению влияния РЧ ЭМИ от мобильных телефонов и Wi-Fi, и имеющуюся порой противоречивость полученных результатов, большинство исследований согласуются с утверждением, что длительное воздействие РЧ ЭМИ может нарушить выработку мужских репродуктивных гормонов, особенно тестостерона [12].

Исследования влияния радиочастотного излучения Wi-Fi (2,45 ГГц) на эякулят человека

На сегодняшний день проведено немало исследований, в качестве объекта в которых выступает эякулят человека. В подобных исследованиях *in vitro* невозможно использовать концентрацию сперматозоидов в качестве параметра оценки влияния Wi-Fi на сперматогенез и репродуктивное здоровье в целом, поскольку

после эякуляции концентрация сперматозоидов останется неизменной. Чаще всего подвергают оценке изменения подвижности сперматозоидов и состояние их ДНК, реже – жизнеспособность и морфологию сперматозоидов.

Одними из первых результаты оценки влияния портативного компьютера, подключенного к сети Интернет через Wi-Fi, на эякулят опубликовали С. Avendaño и соавт. [35]. В образцах спермы от 29 здоровых доноров проводился отбор сперматозоидов с помощью swim-ур-теста. Суспензию от каждого донора делили на две аликвоты. Одна аликвота спермы (экспериментальная) помещалась в непосредственной близости от ноутбука, подключенного к сети Интернет через Wi-Fi, и подвергалась экспозиции в течение 4 часов при 25 °С (плотность потока энергии 1,0–1,2 мкВт/см²), тогда как вторая аликвота (контрольная) находилась в аналогичных условиях в другом помещении, в котором отсутствовали компьютеры и иные электронные устройства. Было установлено, что после воздействия ЭМИ *ex vivo* наблюдалось значительное снижение прогрессивной подвижности и увеличение фрагментации ДНК сперматозоидов. Оценка жизнеспособности сперматозоидов не показала существенных различий между группами.

Описанное выше исследование вызвало широкую научную дискуссию. Так, J.F. Doré и M.C. Chignol [36] считают, что представленные результаты не могут восприниматься как доказательства того, что наблюдаемые эффекты являются нетепловыми и вызваны воздействием РЧ ЭМИ Wi-Fi. По мнению экспертов, поддержание постоянной температуры под компьютером с помощью системы кондиционирования воздуха недостаточно для обеспечения однородности температур в экспериментальной зоне. Контрольные образцы, находившиеся в другой комнате, вдали от компьютеров и электронных устройств, на самом деле не содержались в идентичных условиях, а более подходящей экспериментальной схемой была бы имитация воздействия, при которой контрольные образцы подвергались воздействию того же активно работающего ноутбука, но с отключенным Wi-Fi. По мнению T. Freour, P. Barriere [37], слабыми сторонами исследования были ручной анализ спермы и отсутствие информации о донорах (отцовство; профессиональные контакты с токсичными веществами и/или высокими температурами; наличие в анамнезе заболеваний, которые могли бы каким-либо образом повлиять на их фертильность; вредные привычки, в частности, курение).

Экспериментальное исследование *in vitro* влияния радиочастотного излучения (2,4 ГГц) на эякулят человека выполнено O.M. Oni и соавт. [38]. Образцы спермы были взяты у 10 доноров после воздержания в течение 48–72 ч. После разжижения эякулята в течение 15–30 мин образцы, как и в описанном выше исследовании, делили на две аликвоты: контрольную (не подвергавшуюся воздействию радиочастотного излучения) и экспонируемую. Последняя в течение часа находилась на расстоянии 60 см от ноутбука, подключенного к сети

Интернет через Wi-Fi и находящегося в активном режиме отправки и приема данных. Контрольные аликваты находились в идентичных условиях, но без воздействия радиочастотного излучения 2,4 ГГц. Было обнаружено, что параметры подвижности сперматозоидов значительно отличаются между двумя группами образцов. Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов и процентная доля сперматозоидов с нормальной морфологией были достоверно ниже в группе образцов, подвергшихся воздействию Wi-Fi.

К. Kamali и соавт. [39] оценили влияние модемов 3G+Wi-Fi на качество спермы человека. Образцы спермы были разделены на две группы. Образцы эякулята из первой группы накрывали тремя слоями алюминиевой фольги и помещали в инкубатор при температуре 37 °C на 50 мин. В другом помещении образцы из второй группы помещали в аналогичный инкубатор при температуре 37 °C на 50 мин. Внутри инкубатора был установлен модем 3G+Wi-Fi, к которому был подключен портативный компьютер и осуществлялась загрузка данных в течение всего времени экспозиции (SAR=1,3 Вт/кг). Воздействие ЭМИ привело к значительному снижению подвижности и скорости сперматозоидов. Если средние процентные доли сперматозоидов с подвижностью классов А и В существенно не различались в двух группах ($p=0,22$ и $0,54$ соответственно), то доля сперматозоидов класса С была значительно ниже в образцах, подвергшихся воздействию ЭМИ ($p=0,046$), а доля сперматозоидов с подвижностью класса D в этой же группе была значительно выше ($p=0,022$).

Экспериментальные исследования влияния радиочастотного излучения Wi-Fi (2,45 ГГц) на мужскую репродуктивную систему

В качестве объекта во многих исследованиях, посвященных изучению данной проблемы, были выбраны либо изолированные сперматозоиды, либо изолированные незрелые мужские половые клетки [28, 40]. Подобный подход, несомненно, способствует изучению сложных биохимических и клеточных реакций, возникающих в ответ на ЭМИ, однако одновременное использование экспериментальных моделей *in vivo* позволит получить более целостное представление об эффектах Wi-Fi (2,45 ГГц) на мужскую репродуктивную систему и сперматогенез [27]. Очевидно, что экспериментальные исследования *in vivo* дадут возможность оценивать эффекты ЭМИ на всех этапах сперматогенеза, включая функциональное созревание сперматозоидов во время их пассажа через придаток семенника.

На сегодняшний день опубликованы результаты нескольких десятков исследований, посвященных влиянию Wi-Fi на мужскую репродуктивную систему лабораторных животных. В экспериментах были использованы совершенно разные источники излучения диапазона Wi-Fi, разными были продолжительность воздействия и расстояние от источника волн до лабораторных животных.

Так, Kesari K.K. и Behari J. [32] подвергали самцов крыс линии Wistar воздействию радиочастотного излучения 2,45 ГГц с плотностью мощности 0,34 мВт/см² и SAR – 0,11 Вт/кг непрерывно в течение 2 ч в день на протяжении 35 дней, при этом удельная скорость поглощения энергии всем телом составляла 0,11 Вт/кг. Животные находились в вентилируемой клетке из плексигласа на расстоянии 2 м от рупорной антенны. У животных, подвергшихся воздействию, было выявлено снижение количества сперматозоидов, увеличение в семенниках апоптотических клеток. В ткани семенников было отмечено снижение активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы) и увеличение активности каталазы.

На отрицательное влияние микроволнового воздействия на мужскую фертильность указывают Kumar S. и соавт. [41]. После воздействия излучения (2,45 ГГц) на самцов крыс линии Wistar (70-дневного возраста) по 2 ч в день в течение 60 дней (SAR – 0,014 Вт/кг, плотностью мощности 0,21 мВт/см²) было обнаружено значительное увеличение каспазы и креатинкиназы в сперме и значительное снижение уровня тестостерона и мелатонина в сыворотке крови. Иными словами, генерация активных форм кислорода и снижение биодоступности андрогенов для созревающих сперматозоидов, индуцированные Wi-Fi, являются факторами снижения мужской фертильности.

О негативных эффектах ЭМИ, генерируемого беспроводными устройствами (2,45 ГГц), на морфофункциональное состояние гонад сообщают и Saugin M. и соавт. [42]. В своем исследовании авторы подвергали воздействию РЧ ЭМИ самцов крыс Sprague Dawley шестинедельного возраста (3 ч в день в течение 30 дней находились в непосредственной близости от монополярной антенны Wi-Fi, SAR – 3,21 Вт/кг). После завершения эксперимента в сыворотке крови животных зафиксировано увеличение уровня малонового диальдегида, снижение показателей антиоксидантного статуса. Увеличение уровня простагландина E2 и кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) в семенных канальцах свидетельствует о том, что наряду с развитием оксидативного стресса длительное воздействие электромагнитного излучения (2,45 ГГц) инициирует развитие вазодилатации и воспаления. При морфологическом исследовании гонад отмечено уменьшение количества сперматозоидов в просвете семенных канальцев.

На выраженные дегенеративные изменения сперматогенного эпителия под влиянием электромагнитного излучения указывают V. Almášiová и соавт. [43]. Половозрелых крыс линии Wistar подвергали воздействию импульсного электромагнитного поля частотой 2,45 ГГц и плотностью мощности 2,8 мВт/см² в течение 3 ч ежедневно на протяжении 3 нед. При электронной микроскопии было установлено, что большая часть семенных канальцев приобрела неправильную форму, в структуре сперматогенного эпителия обнаруживались пустоты различного размера. В просвете канальцев ви-

зуализировались скопления отслоившихся эпителиальных клеток, некрозу подверглась часть клеток Сертоли и сперматогоний. В то же время клетки Лейдига не имели выраженных морфологических изменений. Спустя несколько лет V. Almášiová и соавт. были опубликованы результаты исследования влияния электромагнитного излучения [44] на подвижность сперматозоидов, полученных путем пункции хвоста придатка семенника. Показатели подвижности сперматозоидов оценивались сразу после забора, спустя 1 ч и 2 ч после пункции. Все показатели подвижности сперматозоидов (общая подвижность, прогрессивная подвижность, средняя скорость движения, амплитуда бокового смещения головки сперматозоида и ряд других параметров) значительно ухудшились после воздействия электромагнитного излучения. Наиболее значительные изменения наблюдались через 1 ч после пункции придатка.

Абсолютно иные результаты по сравнению с описанными выше были получены S. Delavarifarg и соавт. [45]. 30 взрослых мышей-самцов Balb/c (возраст 7–8 нед, масса тела 30–35 г) случайным образом разделили на 5 равных групп. Животным первых двух групп с целью инициации олигоспермии внутрибрюшинно вводили бусульфан (10 мг/кг). Поскольку цикл сперматогенеза у мышей составляет 35 дней, мышам подвергали воздействию Wi-Fi-излучения (2,4 ГГц) через 35 дней после введения бусульфана (по 2 ч в день, в течение 4 дней подряд). Ноутбук, находившийся в соседней комнате, обменивался данными через Wi-Fi-роутер, установленный в 100 см (1-я группа) и 150 см (2-я группа) от плексигласовой клетки с животными. В первых двух группах плотность мощности излучения составила 3125 мкВт/м² и 1401 мкВт/м², а средняя SAR – 30 мВт/кг и 92 мВт/кг соответственно. Мышам из 3-й группы тоже вводили бусульфан, но маршрутизатор Wi-Fi не подключался к электрической сети. Четвертая и 5-я группы выступали в качестве контрольных: в 4-й группе животным не вводили бусульфан, но подвергали воздействию Wi-Fi, а животные из 5-й группы не подвергались ни химическому, ни электромагнитному воздействию.

Объем семенников и концентрация сперматозоидов во всех группах животных, получавших бусульфан, были достоверно ниже по сравнению с контрольными группами.

Излучение Wi-Fi с низкой плотностью мощности (1401 мкВт/м²) значительно увеличило концентрацию сперматозоидов у животных в 4-й группе по сравнению с животными из 5-й группы. Однако увеличение количества сперматидных клеток было незначительным. Концентрация сперматозоидов во 2-й группе была выше, чем в 1-й, вместе с увеличением концентрации сперматозоидов произошло увеличение количества сперматид. Полученные результаты авторы объясняют феноменом гормезиса, заключающегося в благотворном стимулирующем воздействии малых доз неионизирующего излучения.

Влияние повседневного использования Wi-Fi (2,45 ГГц) на сперматогенез у мужчин

Нужно признать, что беспроводное подключение к сети Интернет с помощью Wi-Fi-технологии прочно вошло в нашу жизнь вслед за повсеместным использованием телефонной мобильной связи. Однако, если влияние ежедневного использования мобильного телефона на сперматогенез изучено пусть не досконально, но достаточно полно, то исследования, посвященные влиянию Wi-Fi на фертильность современного мужчины, практически единичны. В то же время, по мнению M.E. Yildirim и соавт. [46], использованию Wi-Fi сегодня необходимо уделять значительно больше внимания, чем использованию сотового телефона, из-за его более высокого частотного диапазона и более длительного времени воздействия. Автор приводит данные из отчета Турецкого агентства телекоммуникаций и информационных технологий, согласно которым ежедневное использование сети Интернет в Турции составляет почти 6 ч. Было проведено исследование влияния длительности ежедневного использования беспроводного подключения к сети Интернет на мужскую фертильность. В зависимости от времени ежедневного использования беспроводного подключения мужчины были разделены на три группы: группа А: пользовались менее 30 мин/день (327 мужчин); группа Б – от 30 мин до 2 ч в день (164 мужчины); и группа С – более 2 ч в день (540 мужчин). Общее количество подвижных сперматозоидов и количество прогрессивно подвижных сперматозоидов были ниже в группе, использующей беспроводной Интернет, по сравнению с группой, использующей проводное соединение ($p=0,009$ и $p=0,018$ соответственно). Была обнаружена отрицательная корреляция между продолжительностью использования беспроводного подключения к сети Интернет и общим количеством сперматозоидов.

В аналогичном исследовании S.S. Ding и соавт. [47] оценили качество спермы и выраженность оксидативного стресса у мужчин, которые ежедневно подвергались воздействию комбинации ЭМИ от смартфонов 4G с частотой 1800 МГц и Wi-Fi с частотой 2,45 ГГц. Как и в предыдущем исследовании, испытуемые в зависимости от времени ежедневного использования Wi-Fi-соединения были разделены на три группы: 1-я группа (89 мужчин) пользовались Wi-Fi менее 30 мин в день; 2-я группа (104 мужчины) – от 31 до 120 мин; и 3-я группа (77 мужчин) – более 121 мин. Все мужчины были активного репродуктивного возраста. Субъекты, у которых были подтверждены хронические заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия и др.), генетические болезни, болезни мужской репродуктивной системы, которые употребляли табак и алкоголь, регулярно использовали лекарственные средства или подвергались профессиональному воздействию ядов и облучения, были исключены из исследования. Рутинный анализ эякулята не обнаружил существенных изменений его объема, pH, времени разжижения во всех трех группах. Однако были установлены значительные

различия количества сперматозоидов, процентной доли прогрессивно подвижных сперматозоидов и неподвижных сперматозоидов между группами. Так, количество сперматозоидов у мужчин 1-й группы составило $74,20 \pm 3,70 \times 10^6$ /мл, у мужчин второй группы – $56,90 \pm 7,77 \times 10^6$ /мл ($p < 0,05$ при оценке достоверности между 1-й и 2-й группами), у мужчин 3-й группы – $24,10 \pm 1,47 \times 10^6$ /мл ($p < 0,05$ при оценке достоверности между 2-й и 3-й группами и между 1-й и 3-й группами). Оценка выраженности оксидативного стресса показала, что по мере увеличения длительности воздействия ЭМИ увеличивается продукция активных форм кислорода. По мере увеличения длительности использования Wi-Fi-соединения общая антиоксидантная способность семенной плазмы имела тенденцию к снижению. Наряду с этим происходило снижение активности антиоксидантных ферментов – глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы. Экспрессия 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина как маркера окислительного повреждения ДНК свидетельствовала о фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин всех групп.

Выводы

1. Отсутствие способности РЧ ЭМИ вызывать ионизацию клеточных атомов и молекул не позволяет считать технологию Wi-Fi безопасной для мужской фертильности.

2. Экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo*, посвященные влиянию Wi-Fi на мужскую репродуктивную систему, несмотря на различия в дизайне, совершенно разные используемые источники излучения, продолжительность воздействия и расстояние от источника волн до объекта, позволяют сегодня считать, что электромагнитное излучение технологии Wi-Fi оказывает негативное влияние на мужское репродуктивное здоровье и сперматогенез, в частности.

3. Негативное влияние РЧ ЭМИ Wi-Fi (2,45 ГГц) на мужскую фертильность связано с оксидативным стрессом, повреждением клеточной ДНК и апоптозом сперматозоидов, а также гормональным дисбалансом вследствие повреждения клеток Лейдига.

4. Клинические исследования, посвященные влиянию Wi-Fi на фертильность современного мужчины, единичны. В связи со стремительным ростом применения Wi-Fi технологии беспроводного соединения в современном мире существует острая необходимость в проведении таких исследований. Их результаты позволят оптимизировать использование Wi-Fi мужчинами, планирующими отцовство или столкнувшимися с проблемой бесплодия.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

СЕЛЦИНК®



СЕЛЦИНК ПЛЮС®

Zn 8 мг | Se 50 мкг | Вит. С 200 мг
Вит. Е 23,5 мг | Бета-каротин 4,8 мг

Для профилактики и комплексной терапии нарушений фертильности и заболеваний мочеполовой системы¹⁻⁵

**Сбалансированный состав
микроэлементов и витаминов
для мужского и женского
здоровья!**¹⁻⁵



www.selzink.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

1. Сивков А.В. и соавт. Эффективность и безопасность препарата Селцинк Плюс у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом и нарушениями фертильности. Экспериментальная и клиническая урология, №1, 2010.
2. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Маликова В.О., Чикишева А.А. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с дисплазией соединительной ткани. Гинекология, 2018; 20 (5): 42-45.
3. Борисов В.В. Микроэлементы селен и цинк в организме женщины и мужчины: проблемы и решения. Consilium Medicum, 2018; 20(7): 63-68.
4. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний. Акушерство и гинекология, 2021; 2: 150-156.
5. Борисов В.В. Роль дефицита микроэлементов в снижении фертильности и развитии бесплодия (клиническая лекция). Клинический разбор в общей медицине, 2021; 4: 64-70.
Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1.
Тел./факс: (495) 679-07-03, (885) 993-04-15; info@promedics.ru

RU.77.99.11.003.R.001371.05.20

Реклама

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ

Литература / References

- Agarwal A, Baskaran S, Parekh N et al. Male infertility. *Lancet*. 2021; 397(10271):319-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2
- Божедомов В.А., Машина М.А., Корнеев И.А. и др. Внутриматочная инсеминация при лечении мужского бесплодия: опыт применения и клинические рекомендации. *Проблемы репродукции*. 2021;27(6):88-96.
Bozhedomov V.A., Mashina M.A., Korneyev I.A. et al. Intrauterine insemination for treatment of male infertility: experience and clinical recommendations. *Problems and solutions. Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(6):88-96. DOI: 10.17116/repro20212706188 (in Russian).
- World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge University Press: Cambridge, 2000.
- Безруков Е.А., Проскура А.В. Влияние факторов окружающей среды и образа жизни на репродуктивный потенциал мужчины. *Проблемы репродукции*. 2016;22(5):133-40.
Bezrukov E.A., Proskura A.V. The impact of environmental exposures and lifestyle on male reproductive performance. *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(5):133-40. DOI: 10.17116/repro2016225133-140 (in Russian).
- Галимова Э.Ф., Галимов Ш.Н. Мужская фертильность: модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015;21(5):89-95.
Galimova E.F., Galimov Sh.N. Male fertility: modifiable and non-modifiable risk factors (a review). *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(5):89-95. DOI: 10.17116/repro201521589-95 (in Russian).
- Гончаров Н.П., Кацья Г.В., Колесникова Г.С. и др. Состояние репродуктивной функции у мужчин – участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. *Проблемы Эндокринологии*. 1998; 44(4):25-8. DOI: 10.14341/probl11569
Goncharov N.P., Katsiya G.V., Kolesnikova G.S. et al. Reproductive function in men – participants in the aftermath of the Chernobyl accident. *Problems of Endocrinology*. 1998;44(4):25-8 (in Russian).
- Teixeira T, Hasan SF. Assessing electromagnetic radiation in our environment. *IEEE Potentials*. 2016;35(2):22-5. DOI: 10.1109/MPOT.2014.2309704
- Foster K, Colombi D. Thermal response of tissue to RF exposure from canonical dipoles at frequencies for future mobile communication systems. *Electron. Lett*. 2017; 3(5):360-2. DOI: 10.1049/el.2016.3488
- Deepinder F, Makker K, Agarwal A. Cell phones and male infertility: dissecting the relationship. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(3):266-70. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60338-0
- Sterling L, Harris LR, Carroll K. The effects of wireless devices on male reproductive health: A literature overview. *Rev Int Androl*. 2022;20(3):196-206. DOI: 10.1016/j.androl.2020.10.004
- Kesari KK, Agarwal A, Henkel R. Radiations and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):118. DOI: 10.1186/s12958-018-0431-1
- Maluin SM, Osman K, Jaffar FHF, Ibrahim SF. Effect of radiation emitted by wireless devices on male reproductive hormones: a systematic review. *Front Physiol*. 2021;12:732420. DOI: 10.3389/fphys.2021.732420
- Banaceur S, Banasr S, Sakly M, Abdelmelek H. Whole body exposure to 2.4 GHz WIFI signals: effects on cognitive impairment in adult triple transgenic mouse models of Alzheimer's disease (3xTg-AD). *Behav Brain Res*. 2013;240:197-201. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.11.021
- Валенко А.С. Нормы электромагнитной безопасности в Российской Федерации и за рубежом. *Молодая наука Сибири: электрон. науч. журн*. 2020; 3. URL: <http://mnv.irgups.ru/toma/39-2020/>
Valenko A.S. Electromagnetic safety standards in the Russian Federation and in foreign countries. *Young science of Siberia: electronic scientific journal*. 2020;3 URL: <http://mnv.irgups.ru/toma/39-2020/> (in Russian).
- Маслов М.Ю., Сподобаев Ю.М. Конвергенция в нормировании и контроле электромагнитных полей современных беспроводных технологий. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020;60(9):610-3. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-9-610-613
Maslov M.Yu, Spodobayev Yu.M. Convergence in norming and control of modern wireless technologies electromagnetic fields. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2020;60(9):610-3 (in Russian).
- Pall ML. Wi-Fi is an important threat to human health. *Environ Res*. 2018;164:405-16. DOI: 10.1016/j.envres.2018.01.035
- Улащик В.С. Активные формы кислорода, антиоксиданты и действие лечебных физических факторов. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2013;90(1):60-9.
Ulashchik V.S. Active oxygen species, antioxidants, and the action of therapeutic physical factors. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2013;90(1):60-9 (in Russian).
- Pasqualotto FF, Sharma RK, Nelson DR et al. Relationship between oxidative stress, semen characteristics, and clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation. *Fertil Steril*. 2000;73(3):459-64. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00567-1
- Shokri S, Soltani A, Kazemi M et al. Effects of Wi-Fi (2.45 GHz) Exposure on apoptosis, sperm parameters and testicular histomorphometry in rats: a time course study. *Cell J*. 2015;17(2):322-31. DOI: 10.22074/cellj.2016.3740
- Dasdag S, Taş M, Akdag MZ, Yegin K. Effect of long-term exposure of 2.4 GHz radiofrequency radiation emitted from Wi-Fi equipment on testes functions. *Electromagn Biol Med*. 2015;34(1):37-42. DOI: 10.3109/15368378.2013.869752
- Esmekaya MA, Ozer C, Seyhan N. 900 MHz pulse-modulated radiofrequency radiation induces oxidative stress on heart, lung, testis and liver tissues. *Gen Physiol Biophys*. 2011;30(1):84-9. DOI: 10.4149/gpb_2011_01_84
- Jelodar G, Nazifi S, Akbari A. The prophylactic effect of vitamin C on induced oxidative stress in rat testis following exposure to 900 MHz radio frequency wave generated by a BTS antenna model. *Electromagn Biol Med*. 2013;32(3):409-16. DOI: 10.3109/15368378.2012.735208
- Özorak A, Naziroğlu M, Çelik Ö et al. Wi-Fi (2.45 GHz)- and mobile phone (900 and 1800 MHz)-induced risks on oxidative stress and elements in kidney and testis of rats during pregnancy and the development of offspring. *Biol Trace Elem Res*. 2013;156(1-3):221-9. DOI: 10.1007/s12011-013-9836-z
- Oksay T, Naziroğlu M, Doğan S et al. Protective effects of melatonin against oxidative injury in rat testis induced by wireless (2.45 GHz) devices. *Andrologia*. 2014;46(1):65-72. DOI: 10.1111/and.12044
- Kaur P, Rai U, Singh R. Genotoxic Risks to male reproductive health from radiofrequency radiation. *Cells*. 2023;12(4):594. DOI: 10.3390/cells12040594
- Meena R, Kumari K, Kumar J et al. Therapeutic approaches of melatonin in microwave radiations-induced oxidative stress-mediated toxicity on male fertility pattern of Wistar rats. *Electromagn Biol Med*. 2014;33(2):81-91. DOI: 10.3109/15368378.2013.781035
- Houston BJ, Nixon B, McEwan KE et al. Whole-body exposures to radiofrequency-electromagnetic energy can cause DNA damage in mouse spermatozoa via an oxidative mechanism. *Sci Rep*. 2019;9(1):17478. DOI: 10.1038/s41598-019-53983-9
- Liu C, Duan W, Xu S et al. Exposure to 1800 MHz radiofrequency electromagnetic radiation induces oxidative DNA base damage in a mouse spermatocyte-derived cell line. *Toxicol Lett*. 2013;218(1):2-9. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.01.003
- De Iulius GN, Newey RJ, King BV, Aitken RJ. Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro. *PLoS One*. 2009;4(7):e6446. DOI: 10.1371/journal.pone.0006446
- Плосконос М., Николаев А. Апоптоз и мужская фертильность. *Врач: ежемесячный научно-практический и публицистический журнал*. 2014;3:23-5.
Ploskonos M., Nikolaev A. Apoptosis and male fertility. *Vrach*. 2014;3:23-5 (in Russian).
- Kumar S, Kesari KK, Behari J. The therapeutic effect of a pulsed electromagnetic field on the reproductive patterns of male Wistar rats exposed to a 2.45-GHz microwave field. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(7):1237-45. DOI: 10.1590/s1807-59322011000700020
- Kesari KK, Behari J. Effects of microwave at 2.45 GHz radiations on reproductive system of male rats. *Toxicol. Environ. Chem*. 2010;92(6):1135-47. DOI: 10.1080/0272240903233637
- Wang SM, Wang DW, Peng RY et al. Effect of electromagnetic pulse irradiation on structure and function of Leydig cells in mice. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2003;9(5):327-30.
- Sehitoglu I, Tumkaya L, Kalkan Y et al. Biochemical and histopathological effects on the rat testis after exposure to electromagnetic field during fetal period. *Arch Esp Urol*. 2015;68(6):562-8.

35. Avendaño C, Mata A, Sanchez Sarmiento CA, Doncel GF. Use of laptop computers connected to internet through Wi-Fi decreases human sperm motility and increases sperm DNA fragmentation. *Fertil Steril.* 2012;97(1):39-45.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.012
36. Doré JF, Chignol MC. Laptop computers with Wi-Fi decrease human sperm motility and increase sperm DNA fragmentation. *Fertil Steril.* 2012;97(4):e12; author reply e13. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.102
37. Freour T, Barriere P. Wi-Fi decreases human sperm motility and increases sperm DNA fragmentation. *Fertil Steril.* 2012;97(4):e14; author reply e15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.004
38. Oni OM, Amuda DB, Gilbert CE. Effects of radiofrequency radiation from WiFi devices on human ejaculated semen. *Int J Res Rev Appl Sci.* 2011;9(2):292-4.
39. Kamali K, Atarod M, Sarhadi S et al. Effects of electromagnetic waves emitted from 3G+wi-fi modems on human semen analysis. *Urologia.* 2017;84(4):209-14. DOI: 10.5301/uj.5000269
40. Agarwal A, Desai NR, Makker K et al. Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertil Steril.* 2009;92(4):1318-25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.022
41. Kumar S, Kesari KK, Behari J. Influence of microwave exposure on fertility of male rats. *Fertil Steril.* 2011;95(4):1500-2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.078
42. Saygin M, Asci H, Ozmen O et al. Impact of 2.45 GHz microwave radiation on the testicular inflammatory pathway biomarkers in young rats: The role of gallic acid. *Environ Toxicol.* 2016;31(12):1771-84. DOI: 10.1002/tox.22179
43. Almášiová V, Holovská K, Cigánková V et al. Structural and ultrastructural study of rat testes influenced by electromagnetic radiation. *J Toxicol Environ Health A.* 2014;77(13):747-50. DOI: 10.1080/15287394.2014.890988
44. Almášiová V, Holovská K, Šimaiová V et al. The thermal effect of 2.45 GHz microwave radiation on rat testes. *Acta Veterinaria Brno.* 2017;86:413-9. DOI: 10.2754/avb201786040413
45. Delavarifar S, Razi Z, Tamadon A et al. Low-power Density Radiations emitted from common Wi-Fi routers influence sperm concentration and sperm histomorphometric parameters: a new horizon on male infertility treatment. *J Biomed Phys Eng.* 2020;10(2):167-76. DOI: 10.31661/jbpe.voio.581
46. Yildirim ME, Kaynar M, Badem H et al. What is harmful for male fertility: cell phone or the wireless Internet? *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31(9):480-4. DOI: 10.1016/j.kjms.2015.06.006
47. Ding SS, Ping S, Hong T. Association between daily exposure to electromagnetic radiation from 4G smartphone and 2.45-GHz wi-fi and oxidative damage to semen of males attending a genetics clinic: A primary study. *Int J Clin Exp Med.* 2018;11:2821-30.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Белый Лев Евгеньевич – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии, ортопедии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». E-mail: lbely@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0908-1321

Поступила в редакцию: 18.03.2024

Поступила после рецензирования: 22.03.2024

Принята к публикации: 28.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Lev E. Belyi – Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University. E-mail: lbely@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0908-1321

Received: 18.03.2024

Revised: 22.03.2024

Accepted: 28.03.2024



Методы сохранения фертильности у больных с серозными пограничными опухолями яичников

М.В. Киселева², М.Р. Оразов^{✉1}, В.М. Пернай¹

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

✉ omekan@mail.ru

Аннотация

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в понимании патогенеза серозных пограничных опухолей яичников. Несмотря на то что большинство серозных пограничных опухолей имеют благоприятный исход, возникновение рецидивов заболевания конституировано в 15% случаев. Серозная пограничная опухоль яичников самая распространенная среди всех пограничных опухолей яичников, это промежуточная группа между доброкачественными и злокачественными образованиями. В обзоре представлены данные о методах сохранения фертильности у больных с серозными пограничными опухолями.

Ключевые слова: серозная пограничная опухоль яичников, классификация, диагностика, выживаемость.

Для цитирования: Киселева М.В., Оразов М.Р., Пернай В.М. Методы сохранения фертильности у больных с серозными пограничными опухолями яичников. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (3): 82–87. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00376

Methods to preserve fertility in patients with serous borderline ovarian tumors

Marina V. Kiseleva², Mekan R. Orazov^{✉1}, Vladlena M. Pernay¹

¹ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

² National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia

✉ omekan@mail.ru

Abstract

Over the past decades, there have been great advances in the understanding of serous borderline tumors of the ovary. Although most serous borderline tumors have a favorable outcome, recurrence and progression to carcinoma are possible. Serous borderline tumor of the ovaries is the most common among all borderline tumors. They are an intermediate group between benign and malignant formations. Most often, serous borderline tumors have a favorable outcome, but there are also cases of relapse and progression to malignancy. In this review, we will try to clarify what a serous borderline tumor is.

Keywords: serous borderline ovarian tumor, classification, diagnosis, survival.

For citation: Kiseleva M.V., Orazov M.R., Pernay V.M. Methods to preserve fertility in patients with serous borderline ovarian tumors. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (3): 82–87. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00376

Серозная пограничная опухоль яичников (СПОЯ) – наиболее распространенный тип пограничных опухолей, которые встречаются в 55% случаев у женщин репродуктивного возраста. Новообразование, как правило, сочетается с серозной цистаденомой или аденофибромой, обычно ограничивается яичником и имеет медленное течение, тем не менее до 6,8% опухолей могут прогрессировать до серозной карциномы (СК) низкой степени злокачественности. Определенные особенности этого типа опухоли (билатеральное поражение поверхности, разрыв капсулы, наличие микропапиллярного/крибриформного рисунка, микроинвазия, поздняя стадия при манифестации, тип имплантата) обычно сопряжены с более агрессивным заболеванием; однако опухоли без этих особенностей могут быть связаны с рецидивами или СК низкой степени злокачественности. В обзоре представлено краткое изложение прогностических показателей для этого типа опухоли, включая недостаточно распознанные и недавно описанные особенности [1, 2].

Новая классификация опухолей яичников, представленная ВОЗ в 2014 г., включает некоторые важные

изменения. Термин «пограничная опухоль яичников» (ПОЯ) был заменен на «атипичная пролиферирующая опухоль», а термин «опухоль с низким потенциалом злокачественности» больше не рекомендуется использовать. Понятие микроинвазии также было пересмотрено, а в классификации СПОЯ выделены две нозологические группы. Эти изменения помогают уточнить диагностику и классификацию опухолей яичников, что имеет большое значение в плане лечения и прогноза [3].

Серозные пограничные опухоли демонстрируют аналогичные генетические и молекулярные изменения – неинвазивная low grade СК с мутациями в онкогенах *KRAS* и *BRAF* и низким количеством копий ДНК. Это подтверждает гипотезу, что неинвазивная low grade СК развивается из СПОЯ с мутацией *KRAS* и *BRAF* с активацией пути передачи сигнала митоген-активируемой протеинкиназы. При СК высокой степени злокачественности наблюдается мутация *p53* с высоким количеством копий ДНК. Считается, что СК высокозлокачественная и развивается *de novo* из поверхностного эпителия яичников [4–6].

Всем пациенткам с подозрением на СПОЯ необходимо выполнить УЗИ органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства и паховых лимфатических узлов. В диагностике новообразований яичников используют два основных подхода. Первый основан на стратификации риска, оценивает визуальные характеристики опухоли, основываясь на УЗИ. Второй использует модель прогнозирования риска, которая основана на 5 правилах IOTA (The International Ovarian Tumor Analysis, 2014). Первый подход, стратификация риска, включает разделение обнаруженных опухолей на три категории: практически наверняка доброкачественные, практически наверняка злокачественные и неопределенные. Если результаты первичного УЗИ не позволяют точно определить, является ли образование доброкачественным или злокачественным, его признают неопределенным. В таких случаях рекомендуется применить последующие методы для оценки опухоли. В первую очередь осуществляют оценку на основе модели прогнозирования риска и применяют разработанные группой IOTA (The International Ovarian Tumor Analysis, 2013) 5 правил. Группа IOTA выделила 5 УЗ-признаков злокачественности новообразования (М-признаки) и 5 УЗ-признаков доброкачественности (В-признаки). Согласно методике IOTA, образование считают злокачественным, если присутствует хотя бы один М-признак и отсутствует В-признак. Если есть хотя бы один В-признак и отсутствует М-признак, образование расценивают как доброкачественное. При отсутствии М- и В-признаков либо при их наличии образование рассматривают как неопределенное [5, 7–9].

СПОЯ не имеет каких-либо характерных клинических проявлений, лабораторных и инструментальных критериев. Тем не менее у пациенток может возникнуть ряд симптомов, таких как нарушения менструального цикла, аномальное маточное кровотечение, тупые, ноющие боли в нижних отделах живота, увеличение живота, жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, которые чаще всего связаны с размерами опухоли. Уровень онкомаркеров, таких как СА-125, в крови не всегда свидетельствует о наличии опухоли яичников. При ПОЯ уровень онкомаркера СА-125 может быть повышен, но не всегда является определяющим фактором для диагностики. Кроме того, повышение уровня других онкомаркеров, таких как НЕ4 и СА 19-9, может быть характерно для муцинозных ПОЯ. В исследовании К. Ochiai с участием 1069 женщин подчеркнуто, что уровень опухолевых маркеров не всегда коррелирует с наличием ПОЯ. В этом исследовании только у 25% пациенток онкомаркер СА-125 превышал 100 Ед/мл, а у 49% были нормальные значения. Поэтому гистологическое исследование остается ключевым для постановки окончательного диагноза [2, 10–13].

Основной и самый эффективный метод лечения СПОЯ – хирургический. Выбор объема оперативного вмешательства зависит от возраста пациентки, распро-

странности опухолевого процесса, в каждом случае может быть выполнена как радикальная, так и органосохраняющая операция [3, 14, 15]. Кроме того, при развитии рецидива практически всегда успешно выполнение повторной операции. Эти данные получены в ряде работ, включая крупное шведское исследование с участием более 200 пациенток с ПОЯ, а также в нескольких метаанализах клинических исследований [16–20]. Чаще всего (37%) рецидивы ПОЯ развиваются в первые 2 года после органосохраняющего оперативного вмешательства, только примерно в 10% случаев – спустя 10 лет и более после первоначального хирургического лечения [21]. Сегодня радикальное хирургическое лечение – экстирпация матки с придатками – рекомендовано только пациенткам старше 50 лет при наличии распространенного опухолевого процесса [18]. В случае ПОЯ органосохраняющее лечение предполагает сохранение как минимум контрлатерального яичника, т.е. операция в объеме цистэктомии (ЦЭ), односторонней аднексэктомии (АЭ) или АЭ с контрлатеральной ЦЭ.

Достаточно сложная проблема – определить нужный объем лечения у пациенток с инвазивными экстраовариальными имплантами при необходимости сохранения репродуктивной функции, так как риск рецидива при органосохраняющем лечении крайне высок (более 80%) [18].

В то же время долгосрочная выживаемость пациенток не уменьшается, поэтому органосохраняющее лечение можно рассматривать и у женщин с инвазивными имплантами при необходимости сохранения репродуктивной функции [2]. Частота выявления ПОЯ на III стадии заболевания – всего 15%. В основном опухоли диагностируют на I–II стадии – 83% от общего числа пациенток с ПОЯ.

С целью максимального сохранения репродуктивной функции при ПОЯ используют ультраконсервативные вмешательства в объеме ЦЭ с одной стороны [22–24].

По данным авторов, частота рецидивов после ЦЭ значительно возрастает [25, 26]. Более того, по данным некоторых авторов, ЦЭ в отличие от АЭ может даже негативно влиять на безрецидивную выживаемость [24].

По данным С.С. Poncelet и соавт., частота рецидивов после АЭ у пациенток с ПОЯ составляет 11%, после ЦЭ – 30% [26]. Пристального внимания заслуживают данные, полученные в работе. Частота наступления беременности после АЭ и ЦЭ составила соответственно 45,9 и 41,8% (без статистически значимых различий), в то время как 5-летняя безрецидивная выживаемость – 94,7 и 49,1% соответственно.

Сравнению исходов АЭ и ЦЭ посвящены два метаанализа, в обоих показаны сопоставимые репродуктивные исходы при значительно более высоком риске развития рецидива после ультраконсервативного вмешательства [27].

Значительные сложности в сохранении репродуктивной функции возникают при необходимости двусторонних вмешательств на яичниках. Доказано, что в этом случае двустороннее ультраконсервативное вмешатель-

ство в объеме ЦЭ способствует улучшению репродуктивных исходов по сравнению с таковыми после АЭ и контрлатеральной ЦЭ [28].

Некоторые авторы считают, что проведение ультраконсервативных вмешательств требует тщательного отбора и выделения подгруппы пациенток, у которых польза от такого вмешательства превышает возможный риск [29]. Например, показано, что риск рецидива минимален при выполнении ЦЭ на I стадии заболевания [28]. В этом случае сокращение объема операции до ЦЭ также не влияет на долгосрочный прогноз. Другой возможный фактор, требующий рассмотрения возможности ультраконсервативного вмешательства, – наличие у женщины молодого возраста с нормальным овариальным резервом и высокой вероятностью наступления беременности желанием реализовать репродуктивную функцию в ближайшее время. S. Palomba и соавт. считают, что рассмотрение вопроса об ультраконсервативном лечении возможно у пациенток до 35 лет с нормальным овариальным резервом при уровне фолликулостимулирующего гормона не более 15 МЕ/мл и при отсутствии данных о трубно-перитонеальном и мужском факторах бесплодия [29].

Однако органосохраняющая операция далеко не всегда позволяет сохранить репродуктивную функцию. По данным разных авторов, после односторонней АЭ частота развития бесплодия может достигать 50–70% [11, 30, 31]. Выделяют несколько основных факторов нарушения репродуктивной функции после органосохраняющих вмешательств при ПОЯ: 1) снижение овариального резерва, которое может быть критическим даже после одностороннего вмешательства, особенно у женщин позднего репродуктивного возраста; 2) развитие спаечного процесса в брюшной полости после оперативного вмешательства; 3) наличие дополнительных факторов, снижающих овариальный резерв.

Кроме того, с учетом риска рецидива ПОЯ повторное вмешательство еще больше снижает вероятность наступления беременности, хотя есть данные о возможности успешного ее наступления после повторной консервативной операции при рецидивах ПОЯ [11, 32].

В связи с тем, что диагноз СПОЯ устанавливают на основе гистологического исследования у всех пациенток, особенно в репродуктивном возрасте, при наличии образования яичников целесообразно выполнять ЦЭ.

Как известно, средний возраст пациенток с СПОЯ составляет 42 года, примерно 45% от этих пациенток моложе 40 лет, поэтому сохранение фертильности – важный вопрос для многих.

На основании метаанализа данных литературы выживаемость при серозных пограничных опухолях оценивается в 95% для пациенток на стадии I и примерно 65% для женщин на стадиях II–IV. Поскольку поздние рецидивы действительно случаются, а последующее наблюдение ограничено во многих проанализированных исследованиях, это консервативные оценки риска рецидива, и риск, вероятно, будет выше. Как и в случае с СК, поверхностное и двустороннее поражение яични-

ков, по-видимому, дополнительно стратифицирует риск рецидива и прогрессирования заболевания среди пациенток с низкой стадией заболевания. Однако даже при высокой стадии темп течения серозных пограничных опухолей в основном вялотекущий и затяжной, часто длится годами, могут наблюдаться долгие периоды покоя и спонтанная регрессия [33–35].

Реализация репродуктивной функции

Одним из первостепенных вопросов лечения СПОЯ у пациенток с нереализованной репродуктивной функцией является сохранение генетического материала. Данный вопрос решается мультидисциплинарно онкологами и акушерами-гинекологами, занимающимися вопросами репродукции. Сохранение биоматериала проводят до хирургического лечения. Согласно существующим регламентам МЗ РФ, оценивают овариальный резерв и опасность рецидива опухолевого процесса с учетом предпочтений пациентки [33, 36].

Основные методы сохранения фертильности у пациенток с ПОЯ [11, 35]:

1. Органосохраняющее лечение (включая консервативные и ультраконсервативные вмешательства).
2. Криоконсервация (КК) ооцитов.
3. КК овариальной ткани.

Сравнению исходов АЭ и ЦЭ посвящены два метаанализа, в обоих показаны сопоставимые репродуктивные исходы при значительно более высоком риске развития рецидива после ультраконсервативного вмешательства [37].

Значительные сложности сохранения репродуктивной функции возникают при необходимости двусторонних вмешательств на яичниках, в этом случае двустороннее ультраконсервативное вмешательство в объеме ЦЭ способствует улучшению репродуктивных исходов по сравнению с таковыми после АЭ контрлатеральной ЦЭ [28].

Отдельного обсуждения требуют безопасность и эффективность применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности ЭКО, после органосохраняющего лечения ПОЯ. Хотя в целом данному вопросу посвящено немало работ, в большинстве из них описаны небольшие серии случаев, что не позволяет получить однозначные ответы на многие вопросы [23, 29, 35, 38, 39].

S. Li и соавт., выполнив анализ всех опубликованных в литературе результатов ЭКО (с применением свежих и замороженных эмбрионов) у пациенток с ПОЯ, показали, что частота наступления беременности достаточно высока (86,2%). Собственный опыт S. Li и соавт. по проведению ЭКО у 17 пациенток с ПОЯ показал эффективность 58,8% – при 29 циклах ЭКО зарегистрировано 11 беременностей у 10 пациенток [37]. По данным небольшого исследования S. Palomba и соавт. (2007), частота наступления беременности составляет 93,3% после ультраконсервативного лечения (двусторонней ЦЭ) и 58,8% после АЭ с контрлатеральной ЦЭ, показатель baby-in-arm – 86,7 и 52,9% соответственно [29].

Резюмируя представленные данные, можно констатировать, что ЭКО с применением свежих или замороженных эмбрионов достаточно эффективно после хирургического лечения СПОЯ (консервативного, органосохраняющего, ультраконсервативного). Вероятность наступления беременности после ЭКО у пациенток, оперированных по поводу ПОЯ, выше в более молодом возрасте и, соответственно, при более высоком овариальном резерве [29, 40]. Есть основания предполагать, что эффективность ЭКО выше после ультраконсервативных вмешательств, однако эти данные нуждаются в уточнении в более крупных исследованиях [29].

Мало изучена безопасность ЭКО после хирургического лечения ПОЯ. Актуальность этой проблемы обусловлена сведениями об увеличении риска развития ПОЯ после ЭКО [41, 42]. Вопрос о повышении риска рецидива после ЭКО и последующего наступления беременности остается открытым, так как для его решения необходимы крупные исследования с включением больших выборок пациенток. S. Palomba и соавт. показали достаточно высокую частоту развития рецидивов ПОЯ у пациенток, которым проводили ЭКО после ультраконсервативного (66,7%) и консервативного хирургического лечения (58,8%) [29]. Тем не менее во всех случаях удалось провести повторное успешное хирургическое вмешательство.

В анализе случаев S. Li и соавт. зарегистрировали 6 рецидивов СПОЯ у 4 женщин с успешной повторной операцией в разном объеме [37]. В одном случае после ЭКО и беременности описано развитие 3 рецидивов ПОЯ с повышением уровня СА-125, которые потребовали повторных циторедуктивных вмешательств и химиотерапии. При обсуждении вопроса сохранения репродуктивной функции при ПОЯ необходимо иметь в виду возможность увеличения агрессивности ПОЯ во время беременности. Такие данные получены в одном небольшом исследовании R. Fauvet и соавт. с участием 40 пациенток [34]. Хотя, безусловно, эти результаты нуждаются в подтверждении в будущих исследованиях, сегодня общепринятая тактика – это тщательное наблюдение за пациентками с ПОЯ в анамнезе при наступлении беременности с целью своевременной диагностики рецидива. При выявлении рецидива во время беременности в большинстве случаев используют выжидательную тактику с повторным хирургическим вмешательством после родоразрешения [11]. Пока отсутствует общепринятый протокол ведения пациенток, желающих реализовать репродуктивную функцию после хирургического лечения ПОЯ [16, 32]. Обсуждается целесообразность раннего и отсроченного применения ЭКО при бесплодии после оперативного лечения ПОЯ.

Например, в работе S. Palomba и соавт. после операции осуществляли наблюдение в течение года; при отсутствии за этот период наступления самопроизвольной беременности использовали вспомогательные репродуктивные технологии [29]. У пациенток без трубно-перитонеального фактора бесплодия прово-

дили 3 попытки контролируемой овариальной стимуляции с внутриматочной инсеминацией, при отсутствии результата – 3 попытки ЭКО. При наличии трубно-перитонеального фактора бесплодия женщин сразу включали в программу ЭКО.

Другие авторы считают, что предпочтительно ЭКО через 1–2 года после оперативного лечения, чтобы минимизировать риск развития рецидива, а также с учетом достаточно большой вероятности наступления самопроизвольной беременности (особенно у молодых пациенток с сохраненным овариальным резервом после ультраконсервативных вмешательств) [11].

Li и соавт. полагают, что при желании пациентки забеременеть целесообразно ЭКО после хирургического лечения в ранние сроки. Следует отметить, что пока качественные исследования в этой области отсутствуют, а рекомендации основаны на мнении экспертов и результатах анализа небольших когорт пациенток. Подчеркивается, что решение должно быть индивидуальным в зависимости от таких факторов, как возраст пациентки, овариальный резерв, коморбидная патология, распространенность опухолевого процесса и риск рецидива [11, 37].

КК ооцитов становится все более распространенным подходом к сохранению фертильности у пациенток репродуктивного возраста с различными онкологическими заболеваниями. Тем не менее при СПОЯ целесообразность данного подхода во всех случаях представляется спорной с учетом крайне высокой частоты наступления самопроизвольной беременности, особенно при ультраконсервативных оперативных вмешательствах [39]. При ПОЯ КК ооцитов может быть рекомендована при распространенном опухолевом процессе и большом планируемом объеме хирургического лечения. Эта тактика также применима у пациенток, не планирующих беременность, при высоком риске критического снижения овариального резерва. Далее возможно ЭКО с использованием замороженных ооцитов [11].

Обсуждая особенности ЭКО при ПОЯ, необходимо отметить, что продолжается дискуссия относительно выбора оптимальной схемы стимуляции овуляции. Так, например, предложено применение ингибитора ароматазы летрозолола перед овариальной стимуляцией препаратами гонадотропинов. По мнению других авторов, целесообразным может быть использование так называемых мягких протоколов стимуляции овуляции с назначением небольших доз гонадотропинов, которые в некоторых случаях позволяют добиться эффекта [43]. Еще одно обсуждаемое в литературе направление минимизации риска рецидива заключается в проведении стимуляции овуляции с использованием протокола Random start (без привязки к дню менструального цикла) и использовании дуплексных протоколов [11].

Наиболее перспективная стратегия сохранения фертильности при ПОЯ – КК с последующей реимплантацией овариальной ткани. Продолжаются поиски методов, позволяющих верифицировать микрометастазы в

ткани яичника, подвергнутой КК, и снизить риск развития рецидива СПОЯ [39].

Заключение

СПОЯ имеют благоприятный прогноз при своевременной диагностике и лечении. При лечении таких опухолей необходимо разработать персональный под-

ход для каждой пациентки, предложить оптимальное лечение и минимизировать риск рецидива. Предпочтительный метод лечения – органосохраняющая операция, позволяющая сохранить фертильность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Otify M, Laios A, Elshamy T, D'Angelo A, Amso NN. A systematic review and meta-analysis of the use of ultrasound to diagnose borderline ovarian tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;244:120-7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.11.016
- Rasmussen CB, Kjaer SK, Albieri V et al. Pelvic inflammatory disease and the risk of ovarian cancer and borderline ovarian tumors: a pooled analysis of 13 case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2017;26(1):104-9.
- RH. Young Ovarian tumors: a survey of selected advances of note during the life of this journal. *Hum Pathol.* 2020;95:169-206.
- Boyras G, Salman MC, Gultekin M et al. What is the impact of stromal microinvasion on oncologic outcomes in borderline ovarian tumors? A multicenter case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296:979-87.
- Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. France International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC Press, 2014.
- Sun Y, Xu J, Jia X. The diagnosis, treatment, prognosis and molecular pathology of borderline ovarian tumors: current status and perspectives. *Cancer Manag Res.* 2020;12:3651-9. DOI: 10.2147/cmar.s250394
- Crane EK, Thaker PH. Borderline tumors of the ovary. In: Textbook of uncommon cancer. Eds. D. Raghavan, M.S. Ahluwalia, Ch.D. Blanke et al. 5th ed. Wiley Blackwell, 2017. P. 572–81.
- Maramai M, Barra F, Menada MV et al. Borderline ovarian tumours: management in the era of fertility-sparing surgery. *Ecancermedicalscience.* 2020;14:1031.
- Nayyar N, Lakhwani P, Goel A et al. Management of borderline ovarian tumors – still a gray zone Indian. *J Surg Oncol.* 2017;8(4):607-14. DOI: 10.1007/s13193-017-0697-3
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. 2022. *Сибирский онкологический журнал.* 2023;22(5):5-13. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2021-2022. *Siberian Journal of Oncology.* 2023;22(5):5-13. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13 (in Russian).
- Gaurilcikas A, Gedgaudaite M, Cizauskas A et al. Performance of the IOTA ADNEX Model on Selected Group of Patients with Borderline Ovarian Tumours. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(12):690. DOI: 10.3390/medicina56120690
- Sahin H, Akdogan AI, Smith J et al. Serous borderline ovarian tumours: an extensive review on MR imaging features. *Brit J Radiol.* 2021;94(1125):20210116.
- Yasmeen S, Hannan A, Sheikh F et al. Borderline tumors of the ovary: A clinicopathological study. *Pak J Med Sci.* 2017;33(2):369-73.
- Sun H, Chen X, Zhu T et al. Age-dependent difference in impact of fertility preserving surgery on disease-specific survival in women with stage I borderline ovarian tumors. *J Ovarian Res.* 2018;11:54. DOI: 10.1186/s13048-018-0423-y
- Tal O, Ganer HH, Gluck O et al. Characteristics and prognosis of borderline ovarian tumors in pre and postmenopausal patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(3):693-8. DOI: 10.1007/s00404-020-05652-w 238
- Candotti G, Peiretti M, Mangili G et al. What women want: fertility sparing surgery in borderline ovarian tumours patients and pregnancy outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(05):888-92. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.11.001
- Guadagno E, Pignatiello S, Borrelli G et al. Ovarian borderline tumors, a subtype of neoplasm with controversial behavior. Role of Ki67 as a prognostic factor. *Pathol Res Pract.* 2019;215(11):152633.
- Ikeda Y, Yoshihara M, Yoshikawa N, Tamauchi S et al. Is cystectomy an option as conservative surgery for young patients with borderline ovarian tumor? A multi-institutional retrospective study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022. DOI: 10.1002/ijgo.13844
- Khiat S, Provansal M, Bottin P et al. Fertility preservation after fertility-sparing surgery in women with borderline ovarian tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:65-70. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.053
- Kumari S, Kumar S, Bhatla N et al. Oncologic and reproductive outcomes of borderline ovarian tumors in Indian population. *Gynecol Oncol Rep.* 2021;36:100756.
- Du Bois A, Trillsch F, Mahner S, Heitz F, Harter P. Management of borderline ovarian tumors. *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl 1):i20–i22. DOI: 10.1093/annonc/mdw090
- Gotlieb WH, Chetrit A, Menczer J et al. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;97(3):780-3.
- Koskas M, Uzan C, Gouy S, Pautier P et al. Fertility determinants after conservative surgery for mucinous borderline tumours of the ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma). *Hum Reprod.* 2011;26(4):808-14. DOI: 10.1093/humrep/deq399
- Koutlaki N, Dimitraki M, Zervoudis S et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumors – emphasis on fertility preservation: A review. *Chirurgia (Bucur).* 2011;244:120-27. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.11.016
- Chen RF, Li J, Zhu TT et al. Fertility-sparing surgery for young patients with borderline ovarian tumors (BOTs): single institution experience. *J Ovarian Res.* 2016;9(1). DOI: 10.1186/s13048-016-0226-y
- Poncelet C, Fauvet R, Boccaro J, Daraï E. Recurrence after cystectomy for borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(4):565-71.
- Johansen G, Dahm-Kähler P, Staf C et al. Reproductive and obstetrical outcomes with the overall survival of fertile-age women treated with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors in Sweden: a prospective nationwide population-based study. *Fertil Steril.* 2021;115:157-63.
- Jia SZ, Xiang Y, Yang JJ, Shi JH et al. Oncofertility outcomes after fertility-sparing treatment of bilateral serous borderline ovarian tumors: results of a large retrospective study. *Hum Reprod.* 2020;35:328-39.
- Palomba S, Zupi E, Russo T et al. Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study. *Hum Reprod.* 2007;22(2):578-85. DOI: 10.1093/humrep/del381
- Kuji S, Harada M, Yoshioka N et al. Survival and reproductive outcomes after fertility-sparing surgery performed for borderline epithelial ovarian tumor in Japanese adolescents and young adults: results of a retrospective nationwide study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(3):806-16.
- Новикова Е.Г., Шевчук А.С., Завалишина Л.Э. Некоторые аспекты органосохраняющего лечения пограничных опухолей яичников. *Российский онкологический журнал.* 2010;15(4):15-20.
Novikova E.G., Shevchuk A.S., Zavalishina L.E. Some aspects of organ-preserving treatment of borderline ovarian tumors. *Russian Journal of Oncology.* 2010;15(4):15-20. (in Russian).
- Bourdel N, Huchon C, Abdel Wahab C et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 2. Surgical management, follow-up, hormone replacement therapy, fertility management and preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(1):101966. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101966
- Киселева М.В., Малинова И.В., Комарова Е.В. и др. Сохранение фертильности у онкологических пациентов репродуктивного возраста методом витрификации овариальной ткани. *Research'n Practical Med J.* 2016.
Kiseleva M.V., Malinova I.V., Komarova E.V. et al. Preservation of fertility in cancer patients of reproductive age by vitrification of ovarian tissue. *Research'n Practical Med J.* 2016 (in Russian).

34. Fauvet R, Brzakowski M, Morice P et al. Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features: results of a French multicenter study. *Ann Oncol.* 2012;23:1481-7.
35. Давыдова И.Ю. Карселадзе А.И., Кузнецов В.В., Ашрафян Л.А. и др. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников. *Злокачественные опухоли.* 2021. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-12
Davydova I.Y. Karseladze A.I., Kuznetsov V.V., Ashrafyan L.A. et al. Practical recommendations for the treatment of borderline ovarian tumors. *Malignant tumors.* 2021. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-12 (in Russian).
36. Киселева М.В. Денисов М.С., Литвякова Е.В., Иванов С.А. и др. Сохранение фертильности у больных раком молочной железы: Обзор литературы. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023;4(12):51-7. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00331
Kiseleva M.V. Denisov M.S., Litvyakova E.V., Ivanov S.A. et al. Fertility preservation in breast cancer patients: A literature review. *Clinical analysis in general medicine.* 2023;4(12):51-7. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00331 (in Russian).
37. Li S, Lin H, Xie Y et al. Live births after in vitro fertilization with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: a case series and literature review. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;84(5):445-54 DOI: 10.1159/000497203
38. Beiner ME, Gottlieb WH, Davidson B et al. Infertility treatment after conservative management of borderline ovarian tumor. *Cancer.* 2001;92:320-5.
39. Fortin A, Morice P, Thoury A, Camatte S et al. Impact of infertility drugs after treatment of borderline ovarian tumors: results of a retrospective multicenter study. *Fertil Steril.* 2007;87(3):591.
40. Plett H, Harter P, Ataseven B et al. Fertility-sparing surgery and reproductive outcomes in patients with borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2020;157:411-7.
41. Filippi F, Martinelli F, Somigliana E et al. Oocyte cryopreservation in two women with borderline ovarian tumor recurrence. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(5):1213-16. DOI: 10.1007/s10815-020-01733-6
42. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod.* 2011;26(12):3456-65. DOI: 10.1093/humrep/der322
43. Mangili G, Somigliana E, Giorgione V, Martinelli F et al. Fertility preservation in women with borderline ovarian tumours. *Cancer Treat Rev.* 2016;49:13-24. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.06.010
44. Falcone F, Malzoni M, Carnelli M, Cormio G et al. Fertility-sparing treatment for serous borderline ovarian tumors with extra-ovarian invasive implants: analysis from the MITO14 study database. *Gynecol Oncol.* 2022;161:825-31.
45. Geoffron S, Lier A, de Kermadec E et al. Fertility preservation in women with malignant and borderline ovarian tumors: experience of the French ESGO-certified center and pregnancy-associated cancer network (CALG). *Gynecol Oncol.* 2021;161(3):817-24. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.03.030
46. Gershenson DM. Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Pract. Res. Clin Obstet Gynaecol.* 2002;16(4):513-27. DOI: 10.1053/beog.2002.0308
47. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch.* 2017;470(2):125-42.
48. Lertkachonsuk AA, Buranawongtrakoon S, Lekskul N, Remluk N et al. Serum CA19-9, CA-125 and CEA as tumor markers for mucinous ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(11):2287-91. DOI: 10.1111/jog.14427
49. Nagamine M, Mikami Y. Ovarian seromucinous tumors: pathogenesis, morphologic spectrum, and clinical issues. *Diagnostics (Basel).* 2020;10:77. DOI: 10.3390/diagnostics10020077
50. Rasmussen ELK, Hannibal CG, Dehrendorff C et al. Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: A nationwide case-control study. *Gynecol Oncol.* 2017;144(3):571-6.
51. Zuo T, Wong S, Buza N, Hui P. KRAS mutation of extraovarian implants of serous borderline tumor: prognostic indicator for adverse clinical outcome. *Mod Pathol.* 2018;31(2):350-7.
52. Ожиганова И.Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 г. *Практическая онкология.* 2014;15(4):143-52.
Ozhiganova I.N. Morphology of ovarian cancer in the 2013 WHO classification. *Practical oncology.* 2014;15(4):143-52 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Киселева Марина Викторовна – д-р мед. наук, зав. отделением новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. акушерства и гинекологии ИПК ФМБА Минздрава России.
E-mail: kismarvic@mail.ru

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

Пернай Владлена Мариановна – ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: vladlenapernai@inbox.ru

Статья поступила: 18.04.2024

Рецензия 25.04.2024

Принята 25.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Radiology.
E-mail: kismarvic@mail.ru

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

Vladlena M. Pernay – Medical Resident, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.
E-mail: vladlenapernai@inbox.ru

Received: 18.04.2024

Revised: 25.04.2024

Accepted: 25.04.2024



Оригинальная статья

К вопросу о тиреоидной функции щитовидной железы беременных, проживающих в йододефицитном районе (Республика Дагестан, Ахтынский район, 1675 м над уровнем моря)

Ш.Ш. Раджабова, Т.В. Царуева, А.Н. Джалилова✉, Д.Н. Джалилова

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», Минздрава России, Махачкала, Республика Дагестан, Россия
✉jnus@mail.ru

Аннотация

В работе показано, что в настоящее время заболевания, связанные с дефицитом йода в рационе, являются распространенными неинфекционными заболеваниями человека. Дефицит йода способствует снижению синтеза и секреции тиреоидных гормонов, в период беременности приводит к формированию психоневрологического статуса плода. Патология щитовидной железы чаще встречается у женщин, чем у мужчин. В период беременности резко возрастает тиреоидная патология – сама беременность является провоцирующим фактором. Одной из важных причин является ухудшение экологической и радиационной обстановки, изменение характера питания населения. Влияние экосистемы на здоровье населения может быть определено на основе данных о частоте заболеваний щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста в сельской местности с дефицитом йода. В статье представлены данные обследования и лечения 120 беременных женщин (I триместр беременности) в возрасте 20–40 лет, состоящих на учете в женской консультации Ахтынской районной больницы. Беременные обследованы на заболевания щитовидной железы и TORCH (токсоплазмоз, орнитоз, краснуха, цитомегало- и герпесвирусы). У наблюдаемых нами женщин обнаружены заболевания щитовидной железы и внутриутробные инфекции. Беременным проведена йодная профилактика и лечение внутриутробной инфекции. У 75 (65%) пациенток отмечены благоприятный исход беременности и родов.

Ключевые слова: женщины, беременность, йододефицит, внутриутробная инфекция, ахты, щитовидная железа.

Для цитирования: Раджабова Ш.Ш., Царуева Т.В., Джалилова А.Н., Джалилова Д.Н. К вопросу о тиреоидной функции щитовидной железы беременных, проживающих в йододефицитном районе (Республика Дагестан, Ахтынский район, 1675 м над уровнем моря). *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (3): 88–92. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00377

Original article

To the question of the thyroid function of the thyroid gland of pregnant women living in iodine-deficiency region (Republic of Dagestan, Akhtyn District, 1675 meters above sea level)

Sharipat Sh. Rajabova, Tamara V. Tsarueva, Albina N. Jalilova✉, Dinara N. Jalilova

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia
✉jnus@mail.ru

Abstract

The work shows that currently diseases associated with iodine deficiency in the diet are one of the most common non-communicable human diseases. Iodine deficiency contributes to a decrease in the synthesis and secretion of thyroid hormones, during pregnancy leads to the formation of the neuropsychiatric status of the fetus. Thyroid pathology is more common in women than in men. During pregnancy, thyroid pathology increases dramatically – pregnancy itself is a provoking factor. One of the important reasons is the deterioration of the environmental and radiation situation, the changing nature of the population's diet. The impact of the ecosystem on the health of the population can be determined based on data on the incidence of thyroid diseases in women of reproductive age in rural areas with iodine deficiency. The article presents data on the examination and treatment of 120 pregnant women (First Trimester of pregnancy) aged 20–40 years who are registered in the women's clinic of the Akhtyn regional hospital.

Keywords: women, pregnancy, iodine deficiency, intrauterine infection, akhts, thyroid gland.

For citation: Radzhabova Sh.Sh., Dzhililova A.N., Tsarueva T.V., Dzhililova D.N. To the question of the thyroid function of the thyroid gland of pregnant women living in iodine-deficiency region (Republic of Dagestan, Akhtyn District, 1675 meters above sea level). *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (3): 88–92. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00377

Введение

В настоящее время заболевания, связанные с дефицитом йода в рационе, являются распространенными неинфекционными заболеваниями человека. Дефицит йода способствует снижению синтеза и секреции тиреоидных

гормонов, в период беременности приводит к формированию психоневрологического статуса плода [1]. Патология щитовидной железы (ЩЖ) в 10–15 раз чаще встречается у женщин, чем у мужчин. В период беременности резко возрастает тиреоидная патология – сама беремен-

ность является провоцирующим фактором. Одной из важных причин является ухудшение экологической и радиационной обстановки, изменение характера питания населения [1]. Влияние экосистемы на здоровье населения может быть определено на основе данных о частоте заболеваний ЩЖ у женщин репродуктивного возраста в сельской местности с дефицитом йода.

Многочисленные эпидемиологические и экспериментальные исследования показали существенную связь между уровнем сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ) и нарушениями уровня глюкозы [2]. Тиреоидные гормоны влияют на печень в качестве антагонистов инсулина. Повышение инсулинорезистентности и синдром развития метаболического синдрома представляют собой риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому должен быть регулярный контроль функции ЩЖ у детей и взрослых с избыточной массой тела и ожирением [3, 4].

В ретроспективном исследовании на 833 подростках было показано, что повышенный уровень ТТГ у тучных подростков негативно влияет на сердечно-сосудистую систему у больных из-за высокого уровня холестерина и повышенных цифр артериального давления [5–7]. Заболевания ЩЖ по распространенности среди эндокринной патологии занимают лидирующее место, а тиреоидная патология и ее ежегодный рост у беременных женщин в регионах с дефицитом йода вызывает особую обеспокоенность. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 2007 г., 1/3 населения земного шара находится в условиях дефицита йода. На Европейском континенте около 52% детей школьного возраста страдают дефицитом йода [8]. Установлено, что эндемический зоб является следствием дефицита йода и селена в природной среде [9].

Заболевания, обусловленные дефицитом йода в питании, воде, и их профилактика являются актуальной проблемой практического здравоохранения на современном этапе как на федеральном, так и региональном уровнях [10]. Исследования, проведенные в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» за последние 20 лет по поручению Минздрава России, установили, что потребление йода в нашей стране почти в 2–3 раза меньше допустимой нормы – 80 мкг/сут (допустимая норма 150–250 мкг/сут) [11]. В настоящее время в связи с осложнениями, связанными с дефицитом йода, в период беременности рекомендуется проводить групповую йодную профилактику путем приема препаратов, содержащих суточную потребность в йоде (до 250 мкг), что является профилактикой развития зоба и нормализации функционирования ЩЖ.

Наиболее информативными показателями диагностики гипотиреоза у женщин в период беременности является определение в сыворотке крови уровня свободного тироксина (Т₄) и ТТГ. Учитывая, что очень часто исходом первичного гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит, на ранних сроках беременности необходимо проводить йодную профилактику.

В период беременности тиреоидная патология резко возрастает, что связано в первую очередь с активацией синтеза тироксинсвязывающего глобулина под влиянием эстрогенов, развивается относительная гормональная и йодная недостаточность [12].

Дефицит йода способствует чрезмерной стимуляции гормонов ЩЖ, приводящей к развитию гиперплазии и гипертрофии диффузного нетоксического зоба. Заболевания ЩЖ в структуре всей эндокринной патологии составляют 27,6% (Росстат, 2020 г.).

Исследование особенностей гестации беременных, проживающих в регионе с дефицитом йода (Ахтынский район, Республика Дагестан), является одной из актуальных и приоритетных проблем для практического здравоохранения, в связи с тем, что природные условия Дагестана в отличие от других регионов характеризуются сложной палеогеографией, своеобразием геолого-геоморфологических и климатических условий, которые обуславливают повышенное биологическое ландшафтное разнообразие, различное содержание макро- и микроэлементов [13]. Многообразие этноса, характер питания и уклад жизни населения также являются факторами распространения эндемического зоба в республике. Заболеваемость эндемическим зобом, по данным Минздрава Республики Дагестан, в административном Ахтынском районе составляет более 70%. Заболевания ЩЖ усугубляют течение беременности, у 65% обследованных женщин с эндемическим зобом отмечается невынашивание беременности. Основным лабораторным показателем, позволяющим выявить нарушение функции ЩЖ, является ТТГ. У небеременных женщин в норме ТТГ составляет 0,4–4,0 мЕД/л. При концентрации ТТГ равной 4–10 мЕД/л и нормальном уровне свободного Т₄ диагностируется так называемый субклинический гипотиреоз (СUN), концентрация ТТГ свыше 10 мМЕД/л свидетельствует о манифестном гипотиреозе. У беременных верхняя граница нормы существенно снижается, и референсные интервалы составляют 0,1–2,5 мЕД/л в I триместре, 0,2–3,0 мМЕД/л – во II и III триместрах беременности [14, 15]. С учетом изложенного, нами была поставлена цель – изучить тиреоидную функцию ЩЖ, наличие внутриутробной инфекции у беременных, проживающих в регионе с дефицитом йода (Ахтынский район, Республика Дагестан), и провести им йодную профилактику.

Материал и методы

В соответствии с поставленной целью были обследованы на заболевания ЩЖ и внутриутробные инфекции (TORCH) 120 беременных женщин (I триместр гестации). Обследованные женщины находились на учете в женской консультации Ахтынской районной больницы (Республика Дагестан).

Средний возраст обследованных женщин составил 22,5±3,2 года. В диагностике пациенток использован сбор анамнеза и жалоб, бимануальное исследование, осмотр в зеркалах. Беременные заполняли анкету с внесением следующих данных:

а) количество беременностей, из них: количество выкидышей, преждевременных родов, рождение детей с психоневрологической симптоматикой;

б) нарушение репродуктивной функции: нарушение менструального цикла, позднее менархе, олигоменорея, первичное бесплодие, вторичное бесплодие;

в) состояние тиреоидной системы: осмотр, пальпация, ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ с определением ее размеров в соответствии с классификацией ВОЗ (2001 г.), определение уровня ТТГ, общего трийодтиронина T_3 , свободного T_4 ;

г) исследование на TORCH (токсоплазмоз, орнитоз, краснуха, цитомегало- и герпесвирусы).

В работе использованы следующие методы исследования:

- клинико-статистический;
- ультразвуковой (определение размеров, структуры ЩЖ);
- иммуноферментный анализ (ИФА) – определение уровней гормонов ЩЖ: – ТТГ, общий T_3 , свободный T_3 , общий T_4 .

Показатели внутриутробных инфекций определяли методами ИФА и полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР).

Лабораторные исследования выполнены в лаборатории «Медсервис» (г. Махачкала, Республика Дагестан).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы «Биостат»-4.03. Численные показатели представлены через среднее со стандартными отклонениями ($M \pm m$). Для проверки гипотез использован t-критерий Стьюдента. Критическим считается уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По данным Минздрава Республики Дагестан, в Ахтынском районе заболеваемость эндемическим зобом составила 71% населения. Установлено, что у женщин с патологией ЩЖ выявлены гинекологическая и акушерская патология и различные осложнения в течении беременности и родов. Диффузный эутиреоидный зоб обнаружен у 76,2% обследованных женщин, у 79,3% – узловой коллоидный зоб, гипотиреоз – у 89,5%, тиреотоксикоз (болезнь Грейвса) – у 43% обследованных женщин.

Диагноз токсоплазмоза подтвержден серологическим (реакция непрямой иммунофлюоресценции – РНИФ) и молекулярно-биологическим (ПЦР в режиме реального времени) методами. Методом ИФА у 48% пациенток обнаружены специфические противотоксоплазменные антитела в титре 1:200 и выше. При этом средний индекс avidности IgG составил $73,8 \pm 1,73\%$. Положительные результаты РНИФ колебались в пределах от 1:20 до 1:120.

Данные обследования наблюдаемой группы пациенток представлены в табл. 1.

Показатели, представленные в табл. 1, указывают на сравнительно высокую инфицированность наблюдаемых нами беременных токсоплазмозом (48%). По-ви-

Таблица 1. Показатели обследования пациенток на внутриутробные инфекции (n=120)
Table 1. Indicators of patient testing for intrauterine infections (n=120)

TORCH	Число обследованных	Число положительных реакций, %
Токсоплазмоз	120	48
Хламидиоз	120	36
Краснуха	120	33,5
Цитомегаловирус	120	42
Герпесвирусы	120	39

Таблица 2. Частота гинекологической патологии у пациенток с невынашиванием беременности (n=120)
Table 2. Rate of gynecological disorders in patients with miscarriage (n=120)

Нозология	Абс. число	%
Хронический метроэндометрит	58	48,3
Сальпингоофорит	38	31,6
Цервицит	25	20,8
Аднексит	24	20,0
Эрозия шейки матки	16	13,3
Псевдоэрозия шейки матки	14	11,6
Кисты яичников	30	25,0
Эндометриоз	23	19,1
Спаечная болезнь органов малого таза	24	20,0

димому, это обусловлено родом деятельности – животноводство, полеводство, употребление термически плохо обработанных пищевых продуктов (сушеная колбаса, дегустирование мясного фарша на посол и т.д.), содержащих цисты и псевдоцисты токсоплазм.

Исследование репродуктивной функции беременных установило, что первобеременные с гипотиреозом составляли 48,1%. В группе обследованных 37,5% были первородящие женщины с диффузным эутиреоидным зобом. Число женщин с узловым коллоидным зобом – 32,3%, с тиреотоксикозом – 28,4%.

У женщин с отягощенным акушерским анамнезом выявлены клинические проявления гинекологической патологии (табл. 2).

Данные, представленные в табл. 2, указывают на различный спектр гинекологической патологии у наблюдаемых нами пациенток, и при этом лидируют хронический эндометрит (48,4%) и сальпингоофорит (32,3%).

В зависимости от клинической формы тиреоидной патологии у беременных выявлены различные осложнения беременности и родов в анамнезе (табл. 3).

Анализ результатов, представленных в табл. 3, указывает на различный характер осложнений беременности и родов в анамнезе у обследованных женщин в зависимости от клинической формы тиреоидной патологии, но при этом превалирует количество женщин с угрозой прерывания беременности (49 чел.) и самопроизвольным выкидышем.

Таблица 3. Спектр осложнений беременности и родов у наблюдаемых нами женщин в зависимости от клинической формы патологии ЩЖ (n=120)
Table 3. Range of pregnancy and labor complications found in the women monitored depending on the thyroid disease clinical form (n=120)

Спектр осложнений	Клиническая форма патологии ЩЖ							
	Гипотиреоз		Диффузный зоб		Тиреотоксикоз (болезнь Грейвса)		Узловой зоб	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Угроза прерывания беременности	43	40	26	21,6	19	15,8	17	14,2
Самопроизвольный выкидыш	37	30,16	19	15,8	15	12,5	11	9,1
Преждевременные роды	3	2,5	3	2,5	4	3,3	3	2,5
Замерзшая беременность	4	3,3	5	4,1	3	2,5	2	1,6
Мертворождение	2	1,6	3	2,5	2	1,6	1	0,8
Гестоз	18	15,0	21	17,5	16	13,3	20	16,6

Таблица 4. Показатели тиреоидной функции ЩЖ у беременных, проживающих в регионе с дефицитом йода (Ахтынский район, Республика Дагестан), M±m
Table 4. Indicators of the thyroid gland function in pregnant women living in the region affected by iodine deficiency (Akhtynsky District, Republic of Dagestan) M±m

Форма тиреоидной патологии	ТТГ, мМЕд/л	Свободный Т ₃ , пмоль/л	Свободный Т ₄ , пмоль/л
Гипотиреоз	6,0±0,63	2,47±0,25	9,1±0,76
Диффузный зоб	1,82±0,18	7,1±0,72	18,2±1,92
Тиреотоксикоз (болезнь Грейвса)	0,39±0,004	11,8±0,14	31,2±0,06
Узловой коллоидный зоб	1,81±0,18	6,63±0,72	17,6±1,91
Референсные значения	0,4–2,5	0,5–2,5	12,0–28,0

Примечание: p<0,05 (при сравнении с референсным значением).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, характер осложнений беременности у пациенток с угрозой прерывания беременности и самопроизвольным абортom (40% и 30,8% соответственно) существенно выше, чем при остальных формах патологии ЩЖ.

Следует отметить, что настоящая беременность у наблюдаемых нами пациенток наступила на фоне экстрагенитальной патологии: анемия различной степени – у 85% женщин, пиелонефрит – у 40%, цистит – у 36%, вагиноз и вагинит – у 65%, сердечно-сосудистая патология – у 10%. Данные изучения тиреоидной функции ЩЖ представлены в табл. 4.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о нарушении тиреоидной фракции и наличии внутриутробных инфекций у беременных, проживающих в регионе с дефицитом йода. Пациенткам была проведена профилактика дефицита йода йодидом калия и терапия TORCH. Отдаленные результаты йодной профилактики и терапии внутриутробных инфекций существенно отличались от исходных показателей. У 68,5% наблюдаемых нами женщин отмечено благоприятное течение беременности и родов.

Выводы

- Прием йода в физиологических дозах 150–200 мкг/сут не оказывает существенного влияния на функцию ЩЖ (по результатам УЗИ ЩЖ и лабораторного исследования сыворотки крови);

- Учитывая, что секреция собственных гормонов ЩЖ у плода происходит с 12-й недели гестации, необходимо провести беременным йодную профилактику на I триместре и последующих триместрах беременности;
- Параллельно с йодной профилактикой обследованным беременным проведена терапия внутриутробных инфекций.
- Беременным с анемией легкой степени проведена терапия железосодержащими препаратами (Тардиферон или Сорбифер Дурулес в зависимости от переносимости препарата).

Практические рекомендации

- В соответствии с рекомендациями ВОЗ по йодной профилактике на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности, и учитывая, что более половины территории России находится в зоне дефицита йода, в течение всего периода беременности рекомендуется применение йодсодержащих препаратов в профилактических дозах (200 мг/сут) (Арбатская Н.Ю., 2004).
- У женщин, проживающих в регионе с дефицитом йода, необходимо проводить скрининг тиреоидной функции ЩЖ (свободный Т₄, ТТГ) не только в I триместре беременности, но и при ее планировании.
- Беременные с нарушениями тиреоидной функции ЩЖ и с отягощенным акушерским анамнезом должны на-

ходиться под контролем женской консультации с обязательной коррекцией имеющейся патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Йододефицитные заболевания: современный подход к профилактике. *Гинекология*. 2016;18(4):45-8. Petunina N.A., Telnova M.E. Iodine deficiency diseases: a modern approach to prevention. *Gynecology*. 2016;18(4):45-8 (in Russian).
- Cheserek MJ, Wu G, Shen L et al. Evaluation of the relationship between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome components among workers. *Int J Occup Med Environ Health*. 2014;27(2):175-87.
- Januszek-Trzciakowska A, Małeczka-Tendera E. Subclinical hypothyroidism in obese children. *Postepy Hig Med Dosw*. 2013;67:770-4. DOI: 10.5604/17322693.1061415
- Korzeniowska KA, Brzeziński M, Szarejko K et al. The association of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (fT4) concentration levels with carbohydrate and lipid metabolism in obese and overweight teenagers. *Endokrynol Pol*. 2019;70(2):172-8.
- Radetti G, Grugni G, Lupi F et al. The relationship between hyperthyrotropinemia and metabolic and cardiovascular risk factors in a large group of overweight and obese children and adolescents. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(12):1311-9.
- Sert A, Pirgon O, Ayar E, Yilmaz H et al. Subclinical hypothyroidism as a risk factor for the development of cardiovascular disease in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatric Cardiology*. 2013;34(5):1166-74.
- Kulaga Z, Litwin M, Tkaczyk M et al. The height-, weight-, and BMI-for-age of Polish school-aged children and adolescents relative to international and local growth references. *BMC Public Health*. 2010;10:109. DOI: 10.1186/1471-2458-10-109
- De Benoist B, McLean E, Andersson M, Rogers L. Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003. *Food Nutr. Bull*. 2008;29(3):195-202. DOI: 10.1177/156482650802900305
- Яхияев М.А., Салихов Ш.К., Атаев М.Г. и др. Эндемический зоб – следствие дефицита йода и селена в природной среде. *Экологическая медицина*. 2019;1:66-71. Yakhyaev M.A., Salikhov Sh.K., Ataev M.G. et al. Endemic goiter is a consequence of iodine and selenium deficiency in the natural environment. *Environmental medicine*. 2019;1:66-71 (in Russian).
- Трошина Е.А. Устранение дефицита йода – забота о здоровье нации. Экскурсия в историю, научные аспекты и современное состояние правового регулирования проблемы в России. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(4):4-12. Troshina E.A. Elimination of iodine deficiency is a concern for the health of the nation. An excursion into the history, scientific aspects and the current state of legal regulation of the problem in Russia. *Problems of endocrinology*. 2022;68(4):4-12 (in Russian).
- Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ОАО «Контти-Принт», 2012. Troshina E.A., Platonova N.M., Abdulkhabirova F.M. Iodine deficiency diseases in the Russian Federation: decision-making time. Ed. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. Moscow: Kontti-Print, 2012 (in Russian).
- Петунина Н.А., Трухина Л.В. Болезни щитовидной железы. М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2011. Petunina N.A., Trukhina L.V. Diseases of the thyroid gland. Moscow: GEOTAR-Media Publishing Group, 2011 (in Russian).
- Луганова С.Г., Гиреев Г.И., Салихов Ш.К. Реакция пастбищных растений Дагестана на минеральный состав почв и вод. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. Luganova S.G., Gireev G.I., Salikhov S.K. Reaction of pasture plants of Dagestan to the mineral composition of soils and waters. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013 (in Russian).
- Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде Американской тиреоидной ассоциации. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2012;1:7-18. Fadeev V.V. Based on the materials of clinical recommendations for the diagnosis and treatment of thyroid diseases during pregnancy and in the postpartum period of the American Thyroid Association. *Clinical and experimental thyroidology*. 2012;1:7-18 (in Russian).
- Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоко нормальный уровень ТТГ. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2009;5(2):4-16. Podzolokov A.V., Fadeev V.V. Hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, high-normal TSH level. *Clinical and experimental thyroidology*. 2009;5(2):4-16 (in Russian).
- Раджабова Ш.Ш. Особенности гестации и лактации у женщин с заболеваниями щитовидной железы в регионе, эндемичном по дефициту йода: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.02.03, 14.01.01, 14.01.02. Ражабова Шарипат Шамильевна. М., 2012. Rajabova Sh.Sh. Features of gestation and lactation in women with thyroid diseases in a region endemic to iodine deficiency: abstract. ... Dr. Sci. (Med.): 02/14/03, 01/14/2011, 01/14/02. Rajabova Sharipat Shamiyevna. Moscow, 2012 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Раджабова Шарипат Шамильевна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО ДГМУ. ORCID: 0000-0002-3781-0467

Царуева Тамара Велиевна – канд. мед. наук, доц. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБОУ ВО ДГМУ. ORCID: 0000-0003-0700-2378

Джалилова Альбина Нурмагомедовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: jnus@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8273-0944

Джалилова Динара Нурмагомедовна – канд. мед. наук, доц. каф. дерматовенерологии, ФГБОУ ДГМУ. ORCID: 0000-0002-4754-6794

Поступила в редакцию: 15.03.2024

Поступила после рецензирования: 26.03.2024

Принята к публикации: 28.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sharipat Sh. Rajabova – Dr. Sci. (Med.), Dagestan State Medical University. ORCID: 0000-0002-3781-0467

Tamara V. Tsarueva – Cand. Sci. (Med.), Dagestan State Medical University. ORCID: 0000-0003-0700-2378

Albina N. Jalilova – Cand. Sci. (Med.), Dagestan State Medical University. E-mail: jnus@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8273-0944

Dinara N. Jalilova – Cand. Sci. (Med.), Dagestan State Medical University. ORCID: 0000-0002-4754-6794

Received: 15.03.2024

Revised: 26.03.2024

Accepted: 28.03.2024



Роль нутритивной поддержки при планировании беременности

М.Л. Леффад✉, Н.М. Старцева, С.М. Семятов

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

✉lemin.leffad@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Обзор посвящен причинам и последствиям нутритивного дефицита в рационе беременной, а также возможностям его восполнения. Доказано, что недостаточное потребление витаминов и минералов во время беременности сопровождается нехваткой поступления питательных веществ к плоду, что может стать причиной акушерских и перинатальных осложнений (таких, как гестационный сахарный диабет – ГСД, преэклампсия, синдром задержки роста плода и др.). В условиях неблагоприятной демографической ситуации, сложившейся в настоящее время в России, рождение здорового ребенка становится одной из актуальных проблем. Обусловлено это вступлением в детородный период поколения с низкими показателями здоровья. Портрет современной молодой женщины – это два и более хронических экстрагенитальных заболевания (артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит, цистит, анемия), раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров (вероятность инфекций, передающихся половым путем), отказ от использования контрацептивов (аборт), дефицит массы тела, вредные привычки. Становится очевидной важность роли витаминно-минеральных комплексов как неотъемлемой части прегравидарной подготовки.

Цель. Изучить современные представления о роли витаминно-минеральных комплексов на этапе проведения прегравидарной подготовки, во время беременности и в период лактации.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) за последние 25 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. В обзоре представлены данные исследования о важности использования препаратов микронутриентной поддержки до, во время и после беременности.

Выводы. Таким образом, на современном этапе прегравидарная подготовка отличается комплексным подходом и способствует наступлению беременности с оптимальными показателями, предупреждает развитие гестационных осложнений, улучшает перинатальные исходы, а соответственно – здоровье потомства в целом.

Ключевые слова: прегравидарная подготовка, витаминно-минеральный комплекс, беременность, профилактика.

Для цитирования: Леффад М.Л., Старцева Н.М., Семятов С.М. Роль нутритивной поддержки при планировании беременности. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (3): 93–98. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00378

Maternal and perinatal complications in gestational diabetes mellitus associated with hypothyroidism

Mohamed L. Leffad✉, Nadezhda M. Startseva, Said M. Semiatov

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

✉lemin.leffad@gmail.com

Abstract

Aim. The review is devoted to the causes and consequences of nutritional deficiency in the diet of a pregnant woman, as well as the possibilities of its replenishment. It has been proven that insufficient intake of vitamins and minerals during pregnancy is accompanied by a lack of nutrients to the fetus, which can cause obstetric and perinatal complications (such as gestational diabetes mellitus, preeclampsia, FGRS, etc.). In the conditions of the unfavorable demographic situation that currently exists in Russia, the birth of a healthy child is becoming one of the pressing problems. This is due to the entry into the childbearing period of a generation with low health indicators. The portrait of a modern young woman is 2 or more chronic extragenital diseases (arterial hypertension, chronic pyelonephritis, cystitis, anemia), early onset of sexual activity, frequent change of sexual partners (STI infection), refusal to use contraceptives (abortion), underweight, bad habits. The importance of the role of vitamin-mineral complex as an integral part of pre-gravid preparation becomes obvious.

Material and methods. To write this review, a search was carried out for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) over the past 25 years. The review included articles from the peer-reviewed literature.

Results. The review presents research data on the importance of using micronutrient support drugs before, during and after pregnancy.

Conclusion. Thus, at the present stage, prenatal preparation is distinguished by an integrated approach and promotes the onset of pregnancy with optimal indicators, prevents the development of gestational complications, improves perinatal outcomes, and, accordingly, improves the health of the offspring as a whole.

Key words: prenatal preparation, vitamin-mineral complex, pregnancy, prevention.

For citation: Leffad M.L., Startseva N.M., Semiatov S.M. Maternal and perinatal complications in gestational diabetes mellitus associated with hypothyroidism. *Clinical analysis in general medicine.* 2024; 5 (3): 93–98. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00378

Витаминно-минеральные комплексы (ВМК) необходимы для нормального функционирования организма, но присутствуют только в малых количествах. Тем не менее они демонстрируют четко определенные

биохимические функции. Недостатки этих микроэлементов связаны с широко распространенными проблемами со здоровьем человека. Уровни обеспеченности микроэлементами значительно различаются в разных

группах населения в зависимости от состава рациона. Наиболее масштабные проблемы, затрагивающие более 1 млрд человек во всем мире, связаны с недостаточным снабжением микроэлементами, включая йод, селен, цинк, кальций, хром, кобальт, железо, бор и магний [1]. В отечественных и зарубежных исследованиях последних лет показано, что дефицит микронутриентов у беременных и кормящих женщин создает реальную угрозу здоровью матери и ребенка, увеличивает риски недоношенности, младенческой заболеваемости и смертности, нарушений нервно-психического и физического развития детей [2]. Потребности организма женщины в период беременности в микронутриентах закономерно возрастают от I к III триместру, поскольку женщина должна обеспечить витаминами не только себя, но и организм ребенка.

В I триместре беременности дефицит ВМК может приводить к нарушениям нормального внутриутробного развития и даже к гибели плода. Хотя во II и III триместрах беременности изменения витаминно-минерального статуса не вызывают явных аномалий внутриутробного развития, может нарушаться формирование структуры и функции органов и систем (сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, пищеварительной) [2, 3].

К факторам, нарушающим нутритивный баланс во время беременности, относят недоедание, в том числе анорексию и булимию, ожирение, паритет родов, многоплодие, психологические, социальные, культурные и религиозные факторы, влияющие на режимы и качество питания, соматические заболевания, пищевые аллергии и непереносимость продуктов, патологическую прибавку массы тела во время беременности [4]. Дефицитарность микронутриентов в организме женщины и неудовлетворение повышенной потребности в витаминах и микроэлементах во время беременности повышают риск пороков развития и вносят значимый вклад в этиологию многочисленных патологий беременности. Существует также неверное суждение о том, что витаминотерапия увеличивает риск рождения крупного плода, однако именно дефицит некоторых витаминов и микроэлементов является причиной инсулинорезистентности, метаболического синдрома, ГСД, что и приводит к макросомии [5].

Недостаточная обеспеченность организма витаминами и микроэлементами – общая проблема всех цивилизованных стран. Во время беременности источником питания для плода является материнский организм. Важными для нормального протекания беременности, здоровья матери и ребенка являются микроэлементы: железо, йод, кальций, магний, марганец, медь – и витамины: С, Е, D, РР (никотиновая кислота), В₁, В₂, В₆, В₉ (фолиевая кислота), В₁₂ [6].

Дефицит усугубляется во время беременности из-за увеличения потребности в энергии и питательных веществах, вызывая неблагоприятные последствия для матери и ребенка, но может быть смягчен такими вмешательствами, как добавки микроэлементов [7].

Правильное питание во время беременности важно для предотвращения дисбаланса питания, который мешает беременности. Микроэлементы играют решающую роль в эмбриогенезе, росте плода и материнском здоровье, поскольку потребности в энергии, белке, ВМК могут возрасти во время беременности. Тяжелый дефицит микроэлементов или избыток во время беременности может оказать негативное влияние на рост плода (задержка роста плода, низкая масса тела при рождении или врожденные пороки развития) и развитие беременности (преэклампсия или ГСД) [7, 8].

По данным эпидемиологических исследований, около 2 млрд людей в мире страдают дефицитом витамина А, йода и железа. Также проблемой общественного здравоохранения является дефицит у населения таких микроэлементов, как цинк и фолиевая кислота. Дефицит витамина С выявляется у 60–80% обследованных людей, витаминов В₁, В₂, В₆, фолиевой кислоты – 40–80%, железа – 20–40%, кальция – 40–60%, йода – до 70%, а более 40% населения имеет недостаток каротина. В наибольшей степени подвержены риску развития микронутриентной недостаточности беременные и кормящие женщины [9–11]. Исследования последних лет свидетельствуют о широком распространении дефицита витаминов и микроэлементов среди беременных и кормящих женщин во всем мире. У большинства обследованных женщин, независимо от возраста, места проживания и расовой принадлежности, наблюдается сочетанный дефицит 3 и более витаминов [12–14].

Недавно исследование, проведенное в Испании, показало более низкое, чем рекомендуется, потребление углеводов, жирных кислот омега-3 и омега-6, железа, фолатов и витамина D [15].

При анализе литературы были отмечены роль ВМК во время беременности и возможное влияние добавок на исход беременности. Дефицит железа у матери напрямую влияет на неонатальные запасы железа и массу тела при рождении и может вызвать когнитивные и поведенческие проблемы в детстве. Дефицит магния может вызвать гематологические и тератогенные повреждения. Дефицит цинка у беременных может привести к задержке роста плода. Дефицит витамина В₆ связан с преэклампсией, ГСД и неврологическими заболеваниями младенцев. Дефицит фолиевой кислоты может привести к врожденным порокам развития (повреждение нейронной трубки, черепно-лицевая расщелина, сердечные аномалии) [16–21]. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) – эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) – являются незаменимыми жирными кислотами, поскольку они не синтезируются в организме человека. Омега-3 ПНЖК играют важную роль в нейрогенезе, нейротрансмиссии, защите от окислительного стресса и нейропротекции [22].

Дефицит питательных микроэлементов сохраняется во всем мире, и хотя бремя «скрытого голода» выше в условиях нехватки ресурсов, оно также распространено в богатых странах [23].

Состав БАД Прегнакеа Плюс <i>Composition Pregnacare Plus</i>					
Биологически активные вещества	Содержание в суточной дозировке (1 капсуле каждого вида)	% от норм потребления			
		Беременные женщины		Кормящие женщины	Взрослые женщины
		I триместр	II и III триместр	1–12 мес	
Мягкие желатиновые капсулы «Утро»					
ДГК (омега-3 ПНЖК)	250 мг	36 ²			
ЭПК (омега-3 ПНЖК)	30 мг	5 ²			
Витамин В ₆	350 мкг	18 ³	15 ³	14 ³	18 ²
Фолиевая кислота	400 мкг	67 ³	80 ³	200 ^{1,4}	
Витамин D ₃	10 мкг (400 МЕ)	67 ³	200 ^{1,4}		
Твердые желатиновые капсулы «Ночь»					
Магний	100 мг	24 ³	22 ³	25 ¹	
Железо	14 мг	78 ³	42 ³	78 ³	100 ¹
Йод	100 мкг	67 ³	45 ³	34 ³	67 ¹
¹ Рекомендуемый уровень суточного потребления согласно ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки», приложение 2. ² Адекватный уровень потребления согласно Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), глава II, раздел 1, приложение 5. ³ Нормы физиологической потребности согласно МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». ⁴ Не превышает верхний допустимый уровень потребления для женщин согласно Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), глава II, раздел 1, приложение 5.					

Напомним, что прегравидарная (лат. *gravida* – беременная, *pre* – предшествие), или преконцепционная (англ. *conception* – зачатие), подготовка включает комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на подготовку супружеской пары к полноценному зачатию, вынашиванию беременности и рождению здорового ребенка. Преконцепционная оценка факторов риска и коррекция выявленных нарушений – наилучший доказанный способ снижения акушерских и перинатальных осложнений: материнской и перинатальной смертности, материнской и неонатальной заболеваемости, распространенности врожденных пороков развития и хромосомных аномалий у плода, частоты самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов, а также социальных и экономических последствий для общества, связанных с выхаживанием и реабилитацией недоношенных детей и детей-инвалидов [24, 25].

Прегравидарная подготовка важна не только для женщин фертильного возраста, но и для членов их семей, поскольку они участвуют в планировании беременности и вносят свои коррективы в прогнозирование результатов [26].

Современная прегравидарная подготовка предполагает три основных этапа. Первым этапом проводится периконцепционная оценка репродуктивного здоровья супружеской пары. Вторым этапом является применение ВМК как минимум за 3 мес до наступления беременности. Третий этап включает раннюю диагностику беременности в целях оптимального ведения на ранних сроках, своевременного выявления факторов риска осложненного течения беременности и профилактики осложнений [27, 28].

В рамках подготовки к беременности (минимум за 3 мес) рекомендуется прием ВМК, содержащих как ви-

тамины с антиоксидантной активностью – С, Е, β-каротин, так и минералы (коантиоксиданты) – селен, цинк, медь, кальций, железо и др., что способствует благоприятному зачатию и снижению частоты осложнений беременности, особенно в старшем репродуктивном возрасте (старше 35 лет) и при наличии хронических заболеваний [29–31].

Одной из главных задач прегравидарной подготовки является восполнение витаминно-минерального статуса. Такую возможность дает назначение биологически активной добавки (БАД) Прегнакеа Плюс, которая является дополнительным источником омега-3 ПНЖК (ДГК и ЭПК), витаминов (D₃, В₆, фолиевая кислота) и минеральных веществ (магний, железо, йод). Принимать Прегнакеа Плюс можно в любой момент беременности [27].

Препарат выпускается в виде двух капсул: мягкие желатиновые капсулы «Утро» массой 654,3 мг и твердые желатиновые капсулы «Ночь» массой 501 мг с различным составом (см. таблицу) [32].

В недавнем исследовании А.С. Калугиной и соавт. (2019 г.) был проведен проспективный анализ, целью которого были изучение и сравнение эффективности применения ВМК Прегнакеа Плюс и БАД Фемибийон II. Авторы пришли к выводу, что при его использовании имелась положительная динамика прироста содержания витамина D в крови матери. Практически в 3 раза был снижен риск возникновения угрозы прерывания беременности в I триместре у женщин 1-й группы по отношению к группе с использованием БАД Фемибийон II. Входящие в состав ВМК 19 компонентов снижают риск развития плацентарной недостаточности, преэклампсии, самопроизвольного прерывания беременности в I, II и III триместрах [33].

В клиническом протоколе МАРС прегравидарная подготовка включает дотацию фолиевой кислоты женщине на протяжении 3 мес до зачатия и I триместра беременности, а также прием их мужчиной. Если в течение последнего года пациентке не обследовали обмен железа, она не принимала препараты железа в дозах, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения, ей необходимо назначить 30–60 мг элементарного железа в день в течение 3 мес до зачатия. В регионах, эндемичных по дефициту йода, в течение 3 мес до зачатия рекомендовано назначать препараты йода (женщинам – в дозе 150 мкг/сут, мужчинам – 100 мкг/сут). Учитывая, что вся территория Российской Федерации отнесена к зоне йододефицита, оправдана дополнительная дотация микроэлемента. Условно здоровым женщинам, ко-

торым не показано рутинное определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови (при индексе массы тела менее 30 кг/м², отсутствии в анамнезе указаний на преэклампсию, ГСД и невынашивание беременности), рекомендован прием витамина D в профилактической дозе 800–2000 МЕ/сут. Женщине, планирующей беременность, рекомендовано включать в рацион жирную рыбу (1 раз в неделю) либо принимать препараты с ПНЖК [34].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Information about funding. The study had no financial support.

Литература / References

- Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients* 2020;12(6):1864. DOI: 10.3390/nu12061864. PMID: 32585827; PMCID: PMC7353202.
- Ших Е.В. Роль микронутриентов в сохранении здоровья матери и профилактике патологических состояний новорожденного. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(2):37-42. Shikh E.V. The role of micronutrients in maintaining maternal health and preventing pathological conditions in the newborn. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(2):37-42 (in Russian).
- Коденцова В.М. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности. *Медицинский совет*. 2016;(9). Kodentsova V.M. Vitamins and minerals as a factor in the prevention of fetal development defects and pregnancy complications. *Medical advice*. 2016;(9) (in Russian).
- Вржесинская О.А., Гмошинская М.В., Переверзева О.Г. и др. Оценка обеспеченности витаминами беременных женщин неинвазивными методами. *Фарматека. Репродуктивное здоровье*. 2015;3(296):48-50. Vrzhesinskaya O.A., Gmoshinskaya M.V., Pereverzeva O.G. and others. Assessment of the vitamin supply of pregnant women using non-invasive methods. *Pharmateka. Reproductive health*. 2015;3(296):48-50 (in Russian).
- Чабанова Н.Б., Василькова Т.Н., Шевлякова Т.П. Гестационная прибавка массы тела в зависимости от исходных антропометрических показателей. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017;11(2):40-4. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.2.040-044 Chabanova NB, Vasilkova TN, Shevlyakova TP. Gestational weight gain depending on the initial anthropometric indicators. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2017;11(2):40-4. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.2.040-044 (in Russian).
- Сокур Т.Н., Дубровина Н.В. Витамины и минералы: значимость приема во время беременности. *Гинекология*. 2015;(6). Sokur T.N., Dubrovina N.V. Vitamins and minerals: the importance of taking them during pregnancy. *Gynecology*. 2015;(6) (in Russian).
- Oh C, Keats EC, Bhutta ZA. Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020;12(2):491. DOI: 10.3390/nu12020491. PMID: 32075071; PMCID: PMC7071347.
- Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И., Шувалова М.П. Витаминная поддержка как во время беременности. *РМЖ*. 2016;(5):294-6. Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mikhailova O.I., Shuvalova M.P. Vitamin support during pregnancy. *RMJ*. 2016;(5):294-6 (in Russian).
- Pathak P, Kapil U. Role of trace elements zinc, copper, magnesium during pregnancy and its outcome. *Indian J Pediatr* 2005;71(11):1003-5.
- Gogia S, Sachdev HS. Vitamin A supplementation for the prevention of morbidity and mortality in infants six months of age or less. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD007480.
- Bailey RL, West KP Jr, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab* 2015;66(2):22-33.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных и кормящих женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013;12(3):38-50. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamins in the diet of pregnant and lactating women. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2013;12(3):38-50 (in Russian).
- Фофанова И.Ю., Прилепская В.Н. Еще раз о проблеме фолатной недостаточности. *Медицинский совет*. 2014;9:80-3. Fofanova I.Yu., Prilepskaya V.N. Once again about the problem of folate deficiency. *Medical advice*. 2014;9:80-3 (in Russian).
- Гуляев А.Е. Поливитамины для беременных: обзор рекомендаций, основанных на фактах доказательной медицины. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(5):53-62. Gulyaev A.E. Multivitamins for pregnant women: a review of recommendations based on evidence-based medicine. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2014;13(5):53-62 (in Russian).
- Rodríguez-Bernal C, Ramón R, Quiles J et al. Dietary intake in pregnant women in a Spanish Mediterranean area: As good as it is supposed to be? *Public Health Nutr* 2012;(16):1379-89.
- Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD000937. DOI: 10.1002/14651858.CD000937. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD000937.
- King JC. Determinants of maternal zinc status during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5 Suppl):1334S-43S. DOI: 10.1093/ajcn/71.5.1334S
- Thaver D, Saeed MA, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000179. DOI: 10.1002/14651858.CD000179.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD000179
- Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005;81(5):1218S-1222S. DOI: 10.1093/ajcn/81.5.1218
- Talaulikar VS, Arulkumaran S. Folic acid in obstetric practice: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66(4):240-7. DOI: 10.1097/OGX.0b013e318223614c
- Ramadan EF, Grisdale M, Morais M. Maternal Vitamin B12 Levels During Pregnancy and Their Effects on Maternal Neurocognitive Symptoms: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can* 2022;44(4):390-394.e3. DOI: 10.1016/j.jogc.2021.11.017
- Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr* 2007;137(4):855-9.
- Kiely ME, McCarthy EK, Hennessy Á. Iron, iodine and vitamin D deficiencies during pregnancy: epidemiology, risk factors and developmental impacts. *Proc Nutr Soc* 2021;80(3):290-302. DOI: 10.1017/S0029665121001944. Epub 2021 May 14. PMID: 33988109.
- Dean SV, Lassi ZS, Imam AM et al. Preconception care: closing the gap in the continuum of care to accelerate improvements in maternal, newborn and child health. *Reprod Health* 2014;11(Suppl. 3):S1.
- Berghella V. Preconceptional care: in book *Obstetric Evidence Based Guidelines*. 2nd Edition. 2012;p.1-11.

КОМПЛЕКС ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ PREGNACARE PLUS

ОТ БРЕНДА  АРОТНЕКА
ЛИНЕЙКА GOLD'N CLINIC



КАПСУЛА «УТРО»

Состав:

- ПНЖК Омега-3 (ДГК и ЭПК)
- Витамин В6
- Фолиевая кислота
- Витамин D3

КАПСУЛА «НОЧЬ»

Состав:

- Магний
- Железо
- Йод



**Здоровье
мамы и малыша**



**С начала планирования
и до конца грудного
вскармливания**



**Набор необходимых
витаминов
и нутриентов**

Для создания комплекса для беременных Pregnacare Plus мы выбрали безопасные и биодоступные формулы самых необходимых витаминов и минералов. Разделение комплекса на 2 капсулы позволяют компонентам лучше усваиваться организмом мамы и малыша.

Входящие в состав компоненты способствуют снижению рисков возникновения нарушений развития плода, поддержанию здоровья сердечно-сосудистой системы, положительному влиянию на состояние нервной системы.

Подробнее



Реклама, ООО "Р-ФАРМ КОСМЕТИКС", <https://goldnapotheka.com>

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

26. Подилякина Ю.С., Кулов Д.Б., Амирбекова Ж.Т. Прегаивидарная подготовка. *Исследования и практика в медицине*. 2021;8(2):83-9. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-2-8
Podilyakina Yu.S., Kulov D.B., Amirbekova Zh.T. Pregravid preparation. *Research and practice in medicine*. 2021;8(2):83-9. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-2-8 (in Russian).
27. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Оптимизация обеспеченности микронутриентной поддержкой беременных женщин и кормящих матерей для снижения осложнений гестационного периода и перинатальной заболеваемости (обзор литературы). *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(9):107-14. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00316
Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Optimizing the provision of micronutrient support to pregnant women and nursing mothers to reduce complications of the gestational period and perinatal morbidity (literature review). *Clinical review for general practice*. 2023;4(9):107-14. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00316 (in Russian).
28. Кузьмина Т.Е., Пашков В.М., Клиндухов И.А. Прегаивидарная подготовка. Современные концепции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015;14(5):3-9.
Kuzmina T.E., Pashkov V.M., Klindukhov I.A. Pregravid preparation. Modern concepts. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2015;14(5):3-9 (in Russian).
29. Mistry HD, Williams PJ. The Importance of Antioxidant Micronutrients in Pregnancy. Review Article. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2011;2011:841749. DOI: 10.1155/2011/841749
30. Cohen JM, Kramer MS, Platt RW et al. The association between maternal antioxidant levels in midpregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2015;Jul 26. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.07.027
31. Knuppel RA, Hassan MI, McDermott JJ et al. Preterm Birth and Preterm Infants, Preterm Birth – Mother and Child, Dr. John Morrison (Ed.). *Oxidative Stress and Antioxidants*. 2012. Available at: <http://www.intechopen.com>
32. Available at: <https://www.rlsnet.ru/baa/pregnakea-plyus-59936>
33. Калугина А.С., Беспалова О.Н., Ковалева И.В., Баклейчева М.О. Эффективность применения витаминно-минерального комплекса Прегнакеа Плюс во время беременности. *Фарматека*. 2019;26(6):74-8. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.6.74-78
Kalugina A.S., Bespalova O.N., Kovaleva I.V., Bakleicheva M.O. The effectiveness of using the vitamin-mineral complex Pregnakea Plus during pregnancy. *Pharmateka*. 2019;26(6):74-8. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.6.74-78 (in Russian).
34. Прегаивидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. Режим доступа: https://praesens.ru/files/2020/broshyury/Protokol_MARS.pdf
Pregravid preparation. Clinical protocol of the Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists (MARS). Version 2.0. Moscow: Editorial office of the journal StatusPraesens, 2020. Available at: https://praesens.ru/files/2020/broshyury/Protokol_MARS.pdf (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Леффад Мохамед Лемин – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: lemin.leffad@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6816-3314

Старцева Надежда Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: n.startseva@yahoo.com; ORCID: 0000-0001-5795-2393

Семьятов Саид Мухамьятович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: semyatov-sm@rudn.ru; ORCID: 0000-0002-0582-3618

Поступила в редакцию: 15.03.2024

Поступила после рецензирования: 25.03.2024

Принята к публикации: 28.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mohamed L. Leffad – Postgraduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: lemin.leffad@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6816-3314

Nadezhda M. Startseva – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: n.startseva@yahoo.com; ORCID: 0000-0001-5795-2393

Said M. Semiatov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: semyatov-sm@rudn.ru; ORCID: 0000-0002-0582-3618

Received: 15.03.2024

Revised: 25.03.2024

Accepted: 28.03.2024



Оригинальная статья

Троspия хлорид у детей: динамика симптома остаточной мочи при коррекции расстройств мочеиспускания

В.В. Данилов¹, О.Б. Головина^{1,2✉}, В.В. Данилов³¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;²Медицинский центр «Аленка», Владивосток, Россия;³ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Россия

✉olesya_golovina@mail.ru

Аннотация

Введение. Среди нарушений мочеиспусканий у детей значительное место занимает гиперактивный мочевой пузырь. Лечение направлено на угнетение гиперактивных сокращений детрузора, для этих целей используют препараты группы м-холинолитиков. К побочным эффектам лечения относят затрудненное мочеиспускание, неполное опорожнение мочевого пузыря (остаточная моча) и острая задержка мочи.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 20 детей от 5 до 15 лет, из них 12 мальчиков и 8 девочек. Средний возраст составил ($M \pm \delta$) $8,47 \pm 3,46$. При проведении двухсуточного урофлоуметрического мониторинга у 9 пациентов выявлена остаточная моча (от 1 до 15 раз за мониторинг). Показатели объемов и скоростей мочеиспускания, а также остаточную мочу оценивали методом урофлоуметрического мониторинга на домашнем приборе урофлоуметр УФМ «СИГМА», вариант F (регистрационное удостоверение РЗН №2020/11522 от 05.08.2020). Одним из компонентов комплексной терапии был тропсия хлорид (Спазмекс®) в дозировке от 10 до 15 мг/сут, в зависимости от возраста и патологии. Статистическая обработка материалов производилась с помощью программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2016). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Дескриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm \delta$ (где M – среднее, δ – стандартное отклонение).

Результаты. Среднеэффективный объем мочеиспусканий в группе, по сравнению с возрастной нормой, был снижен от 10% до 86,5%. Кроме того, у 9 пациентов отмечено неполное опорожнение мочевого пузыря. После проведенной терапии существенно увеличилось показатели минимального объема мочеиспусканий и максимальной скорости потока мочи, а также снизился показатель частоты мочеиспусканий. Объемы мочеиспускания (средний и максимальный) значимо не изменились, но имела место тенденция к их увеличению. При назначении тропсия хлорида не выявлено увеличения случаев остаточной мочи. Мало того, зафиксировано их снижение.

Заключение. Расстройства микционного цикла у детей, кроме прочих, включает симптом остаточной мочи. Препарат из группы м-холинолитиков тропсия хлорид (Спазмекс®), в суточной дозировке 10–15 мг, является безопасным эффективным вариантом лекарственного воздействия. Терапия длительностью до 2 мес статистически значимо приводит к увеличению показателей минимального объема мочевого пузыря и максимальной скорости потока мочи, уменьшению выраженности поллакиурии, но при этом не меняет частоту и количество остаточной мочи.

Ключевые слова: дисфункции мочеиспускания, дети, урофлоуметрия, урофлоумониторинг, тропсия хлорид, остаточная моча.

Для цитирования: Данилов В.В., Головина О.Б., Данилов В.В. Троspия хлорид у детей: динамика симптома остаточной мочи при коррекции расстройств мочеиспускания. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (3): 99–104. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00367

Original article

Trospium chloride in children: dynamic changes of the residual urine symptom during treatment of urination disorders

Vadim. V. Danilov¹, Olesya B. Golovina^{1,2✉}, Valeriy V. Danilov³¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;²“Alenka” Medical Center, Vladivostok, Russia;³Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

✉olesya_golovina@mail.ru

Abstract

Background. A significant place among pediatric urination disorders is occupied by overactive bladder (OAB). Treatment involving the use of M-anticholinergics is aimed to suppress detrusor overactivity. The side effects of treatment include urination problems, incomplete bladder emptying (residual urine), and acute urinary retention. Methods. We monitored 20 children aged 5–15 years, among them 12 boys and 8 girls. The average age ($M \pm \delta$) was 8.47 ± 3.46 years. The 2-day uroflow monitoring revealed residual urine (RU) in 9 patients (1–15 times per monitoring period). The urination volume and rate, as well as RU, were assessed by uroflow monitoring conducted at home using the SIGMA F uroflowmeter (RZN registration certificate No. 2020/11522 of 5.08.2020). One of the components of combination therapy was trospium chloride (Spasmex) in a dose of 10–15 mg per day, depending on the age and disorder. Statistical data processing was performed using the Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) and Excel (Microsoft Office 2016) software packages. The differences were considered significant at $p < 0.05$. The descriptive statistics were presented as $M \pm \delta$ (where M was median, δ was standard deviation).

Results. The average effective volume (AEV) of urination in the group was reduced by 10–86.5% relative to the age norm. Furthermore, incomplete bladder emptying was reported in 9 patients. After treatment, the minimum urine output volume and the maximum urine flow rate increased significantly, while the urination rate decreased. There were no significant changes in the urine output volume (average and maximum), however, an upward trend of the urine output volume was observed. No increase in the number of RU cases following prescription of trospium chloride was reported. In fact, the decrease in their number was recorded. Conclusion. Pediatric micturition cycle abnormalities also include the RU symptom. The M-anticholinergic drug, trospium chloride (Spasmex), in a daily dose of 10–15 mg represents a safe and effective medication option. Therapy lasting up to 2 months results in the significant increase in minimum bladder volume and maximum urine flow rate, the decrease in pollakiuria severity, but never changes the rate and amount of residual urine.

Keywords: urination disorders, children, uroflowmetry, uroflow monitoring, trospium chloride, residual urine.

For citation: Danilov V.V., Golovina O.B., Danilov V.V. Trospium chloride in children: dynamic changes of the residual urine symptom during treatment of urination disorders. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (3): 99–104. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00367

Введение

Среди нарушений мочеиспусканий у детей значительное место занимает гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) [1]. Полный синдром включает в себя поллакиурию, императивные позывы, императивное недержание мочи и энурез [2]. Актуальность рассматриваемой проблемы определяется частотой встречаемости данной патологии и постоянным ростом количества данных пациентов. В среднем, каждый пятый ребенок в той или иной степени страдает расстройствами мочеиспускания [1, 3]. Причины формирования связаны с неравномерностью темпов созревания и развития систем регуляции мочеиспускания [1], а также могут быть вызваны как пороками развития органов мочевой системы, так и различными формами ее патологии, сочетающимися с поражением структур центральной нервной системы, регулирующей акт мочеиспускания [2]. Синдром ГАМП проявляется социальной дезадаптацией ребенка, снижением уровня самооценки, конфликтами в семье, детском саду, школе, что отрицательно влияет на развитие и может вызвать психологические нарушения в будущем [4]. Для оценки нарушений рекомендуют обязательные исследования: дневник мочеиспусканий, оценку симптоматики при помощи таблиц, ультразвуковое исследование (с определением остаточной мочи после микции), исследование мочи и исследование уродинамики (урофлоуметрию, цистометрию и электромиографию) [2]. К избирательным методам относят микционную цистографию, урографию, цистоскопию и оценку выделительной и концентрационной функций почек [3, 5].

На сегодняшний день остаются актуальными и осложнения ГАМП: инфекции мочевыводящих путей, повышение давления в мочевых путях и ретенция собирательных систем почки, несостоятельность уретероветвистического соустья и пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нефросклероз и мочекаменная болезнь [3, 4]. ГАМП в ряде случаев сочетается с детрузорной гиперактивностью [6]. Известно, что коррекция внутрипузырной гипертензии является необходимым условием для сохранения функции почек из-за опасности активации пузырно-почечного рефлекса, а кроме того, из-за вероятности возникновения пузырно-мочеточникового рефлюкса. При достижении внутрипузырного давления уровня 40 см вод. ст. и выше нарушается поступление мочи из почки в мочевой пузырь [7].

Лечение ГАМП направлено на снижение внутрипузырного давления, угнетение гиперактивных сокращений детрузора в фазу накопления мочи, в свою очередь, это позволяет увеличить резервуарную функцию мочевого пузыря. Для этих целей используют препараты группы м-холинолитиков [2]. В детской практике распространены два препарата – оксибутинин и тропсия хлорид с возраста 5 лет [3]. Тропсия хлорид с 5 до 12 лет назначается после получения информированного со-

гласия у родителей ребенка, так как в аннотации к препарату рекомендовано ограничение назначения у детей до 12 лет. Эффективное снижение внутрипузырного давления [8], при отсутствии центрального действия (являясь четвертичным амином, препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер), делает тропсия хлорид востребованным в детской практике [6, 9]. При сочетании ГАМП с гиперактивностью сфинктера или детрузорно-сфинктерной диссинергией – м-холинолитик сочетают с кратными катетеризациями для выведения остаточной мочи и тренировки мочевого пузыря [10]. Ученые обеспокоены неблагоприятными системными эффектами оксибутинина на центральную нервную систему у детей, такими как когнитивные нарушения, в связи с чем рекомендуют назначение холинолитиков из других групп: солифенацила сукцината, фезотеродина [10–12], тропсия хлорида [3], которые не обладают нейротоксичными эффектами, а значит возможно их длительное применение [8]. К одному из побочных эффектов м-холинолитиков относится затрудненное мочеиспускание, неполное опорожнение мочевого пузыря (остаточная моча) и острая задержка мочи [13]. Оценить остаточную мочу возможно методом урофлоуметрического мониторинга на домашнем приборе урофлоуметр (УФМ) модель «СИГМА», вариант F (регистрационное удостоверение РЗН №2020/11522 от 05.08.2020) [14]. Кроме того, прибор дает возможность отследить динамику роста показателей объема мочевого пузыря (минимального, среднего, максимального), а также изменение скоростных показателей микции в течение суток до и после лечения [14].

Цели и задачи

Изучить расстройства микционного цикла у детей с ГАМП, в том числе оценить наличие остаточной мочи, используя мониторинг в течение суток при помощи прибора УФМ «СИГМА». Оценить эффект от лечения и динамику остаточной мочи на фоне лечения м-холинолитиком – тропсия хлорид.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 20 детей от 5 до 15 лет, из них 12 мальчиков и 8 девочек. Пациенты проходили лечение в «Центре детского здоровья» в 2022–2023 гг. и в лаборатории уродинамики Краевой детской клинической больницы с 2009 по 2015 г. Средний возраст составил ($M \pm \delta$) $8,47 \pm 3,46$. Следует отметить, что расстройства мочеиспускания у всех детей в группе были основной причиной обращения за специализированной медицинской помощью.

Критерии включения: наличие функциональных нарушений уродинамики нижних мочевых путей, протекающих в форме синдрома императивного мочеиспускания, возраст от 5 до 15 лет. Критерии исключения: острые инфекционно-воспалительные заболевания

мочевых путей. Два мальчика имели в анамнезе пузырно-мочеточниковый рефлюкс, у одного в раннем возрасте была выполнена операция по Политано–Леадбеттеру, у второго – эндоскопическая коррекция рефлюкса. Нефроптоз справа 1-й степени – у 2, и слева 1-й степени – у 1. Другие пороки развития мочевыделительной системы: мультикистозная дисплазия правой почки и состояние после оперативного лечения по поводу гидронефроза слева – пластики пиелoureтерального сегмента по Андерсену–Хайнсу – у 1; парауретеральный дивертикул мочевого пузыря – у 1.

Всем пациентам исходно выполнен урофлоуметрический 2–3-суточный домашний мониторинг без назначения фармакологических препаратов. Далее назначалась комплексная терапия, одним из компонентов которой был тропсия хлорид (Спазмекс®) в дозировке от 10 до 15 мг/сут, в зависимости от возраста и патологии (1–3 таблетки по 5 мг 2–3 раза в день). Повторно урофлоумониторинг проводился через 2 нед терапии и затем по окончании курса лечения тропсия хлоридом. При этом общая длительность назначения составляла от 2 нед до 2 мес. Оценку клинической симптоматики проводили по таблицам оценки функции мочевого пузыря при опросе пациентов и их родителей. Перед диагностикой и назначением терапии родители каждого ребенка заполняли информированное согласие после подробных разъяснений о диагностике и лечении.

В работе использовано отечественное уродинамическое оборудование: урофлоуметр УФМ «СИГМА», вариант F (регистрационное удостоверение РЗН №2020/11522 от 05.08.2020). Двухсуточный урофлоумониторинг позволяет оценить как резервуарную, так и эвакуаторную функции мочевого пузыря. Записи всех мочеиспусканий в течение двух суток позволяют оценивать минимальный, максимальный и среднеэффективный объемы мочевого пузыря; то же касается и скорости потоков мочи. Далее программа проводит анализ показателей, сравнивает их с нормативными данными: скоростным и объемными профилями и делает заключение об отклонении от нормальных возрастных значений.

Статистическая обработка материалов производилась с помощью программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2016). Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах оценивали с помощью

критериев Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро–Уилка и критерия согласия Пирсона χ^2 . Сравнение средних значений количественных признаков в зависимых и независимых группах с распределением, соответствующим нормальному закону, и при соблюдении условия равенства (гомоскедастичности) дисперсий, проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. В противном случае статистическую значимость различий оценивали с помощью непараметрических критериев: для зависимых выборок применяли критерии Вилкоксона и знаков. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Дескриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm \delta$ (где M – среднее, δ – стандартное отклонение).

Результаты

При анализе жалоб и клинической картины у 8 детей отмечалось императивное недержание мочи; у одного дополнительно фиксировались изменения в анализах мочи. Ночное недержание мочи (энурез) – у 11 пациентов. Комбинированные расстройства мочеиспускания – у 7 больных, проявляющиеся императивными позывами к мочеиспусканию, императивным недержением мочи в сочетании с энурезом. При проведении двухсуточного урофлоуметрического мониторинга у 9 пациентов выявлена остаточная моча от 1 до 15 раз за мониторинг (среднее значение $1,35 \pm 0,82$).

Оценку расстройств мочеиспускания обычно выполняют, используя таблицы симптомов, суммируя балл и сравнивая исходные и итоговые значения. Но, как показывает клиническая практика, этот способ интерпретации эффективности лечения не всегда оказывается надежным, особенно в случае детской практики при относительно небольшом числе наблюдений. Связано это с высокой вариабельностью таких показателей, как минимальные, максимальные и средние емкости, показатели потоков мочи и т.д. Мало того, те симптомы, которые оцениваются исходя из ощущений, вообще могут приводить к ложному восприятию уродинамической ситуации в каждом конкретном случае. Мы отметили, что проведение курса лечения тропсия хлоридом привело к уменьшению симптомов расстройств мочеиспускания у отдельных пациентов, в том числе снижению проявлений недержания мочи. Но все эти изменения носят характер тенденции, и если опираться строго на результаты статистической обработки, то оказываются недостоверными. Точность

Сравнение показателей урофлоумониторинга до и после лечения тропсия хлоридом
Comparison of uroflow monitoring data obtained before and after treatment with trospium chloride

Показатели УФМ	До лечения (M±δ)	После лечения (M±δ)	p, уровень значимости
Минимальный объем мочеиспускания	21,2±3,4	33,2±4,8	0,019*
Средний объем мочеиспускания	100,9±51,16	114,6±70,9	0,282
Максимальный объем мочеиспускания	222,2±117,8	220,8±147,7	0,967
Q max (максимальная скорость потока)	15,64±6,24	17,14±5,56	0,024*
Количество эпизодов остаточной мочи	1,35±0,82	0,82±0,54	0,063
Количество мочеиспусканий в мониторинге	21,7±11,6	15,3±3,63	0,023*

*Отмечены показатели, изменения которых статистически значимы ($p < 0,05$).

Рис. 1. Результаты домашней урофлоуметрии у пациента Андрея Л., 7 лет, до лечения.

Fig. 1. The results of home uroflowmetry in the patient Andrey L., 7 years, before treatment.

Синими точками обозначены случаи мочеиспусканий без остаточной мочи или с остаточной мочой до 10%. Красными точками обозначены случаи неполного опорожнения мочевого пузыря с остаточной мочой 10% и более. Зеленая линия обозначает зависимость мочеиспускания (объем-поток), размещенный на полях Ливерпульской номограммы. Пунктиром обозначено среднее значение по объему и объемной скорости. На диаграмме цифрами обозначены: 13,3 – среднее значение максимального потока; 58 – среднеэффективный объем мочевого пузыря.

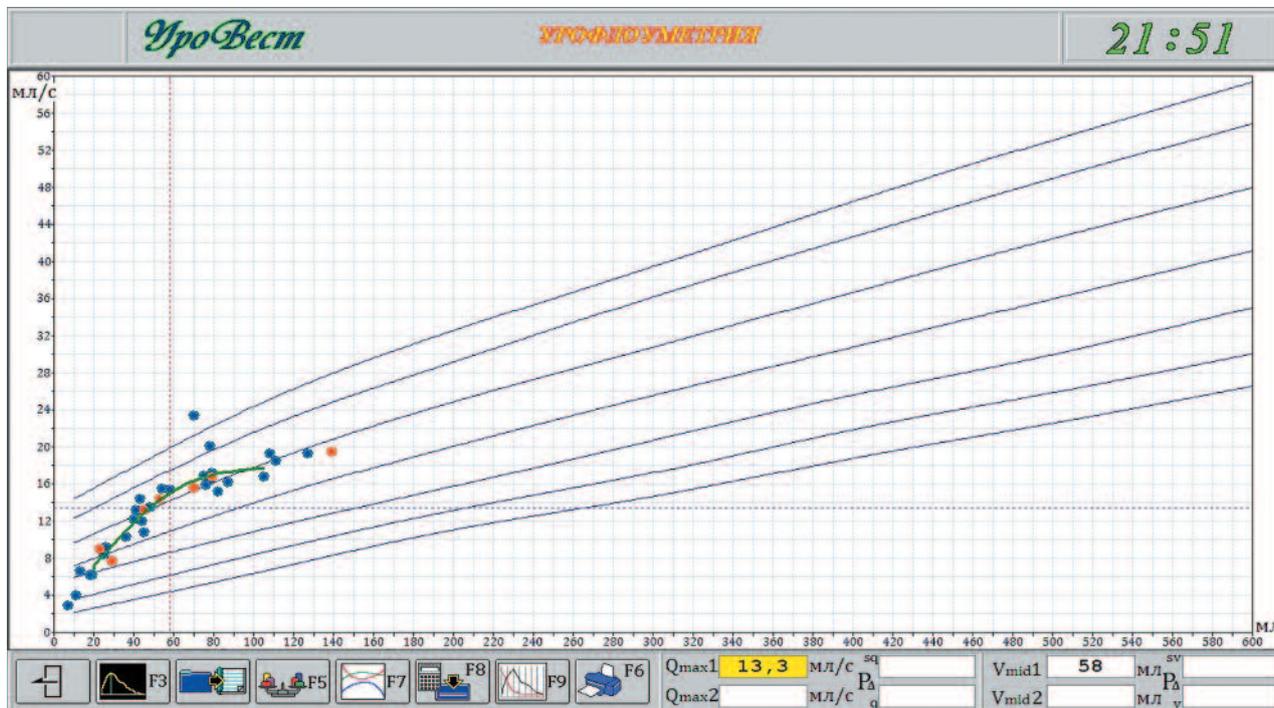
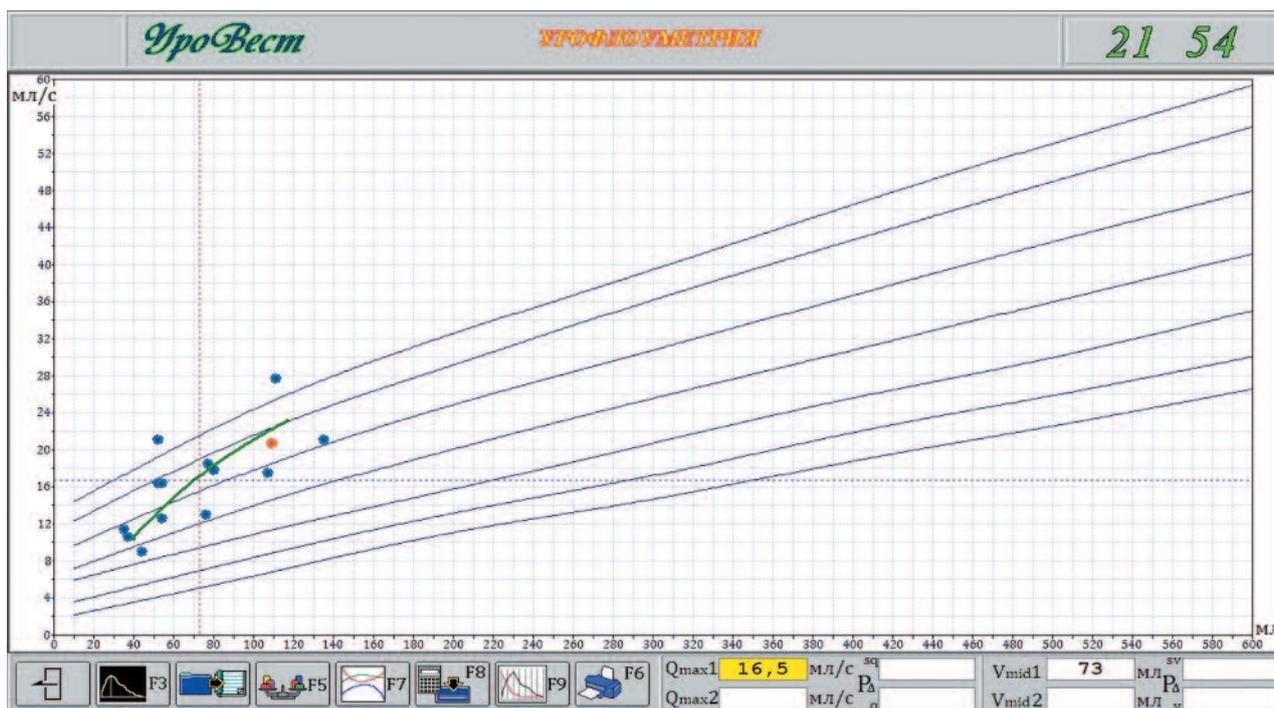


Рис. 2. Результаты домашней урофлоуметрии у пациента Андрея Л., 7 лет, через 2 мес лечения.

Fig. 2. The results of home uroflowmetry in patient Andrey L., 7 years, after 2 months of treatment.

Синими точками обозначены случаи мочеиспусканий без остаточной мочи или с остаточной мочой до 10%. Красными точками обозначены случаи неполного опорожнения мочевого пузыря с остаточной мочой 10% и более. Зеленая линия обозначает зависимость мочеиспускания (объем-поток), размещенный на полях Ливерпульской номограммы. Пунктиром обозначено среднее значение по объему и объемной скорости. На диаграмме цифрами обозначены: 16,5 – среднее значение максимального потока; 73 – среднеэффективный объем мочевого пузыря.



измерения урофлоуметра, работающего в режиме мониторинга, позволяет весьма определенно и точно, а главное объективно, оценить изменения в функциональном состоянии нижних мочевых путей при назначении троспия хлорида.

Среднеэффективный объем мочеиспусканий за мониторинг, в сравнении с возрастной нормой, был снижен у всех 20 детей (от 10% до 86,5% от возрастной нормы). После проведенной терапии существенно изменились показатели минимального объема мочеиспускания, частоты мочеиспусканий и скорости максимального потока мочи (см. таблицу). Объемы мочеиспускания (средний и максимальный) значимо не изменились, но имела место тенденция к их увеличению. Считаем очень важным отметить, что при назначении м-холинолитика не зафиксировано увеличения случаев остаточной мочи. Мало того, зафиксировано снижение случаев неполного опорожнения мочевого пузыря.

На рис. 1 и 2 приведены данные двух мониторингов (исходно и после лечения у пациента Андрея Л., 7 лет). Как видно из представленных данных, после лечения среднеэффективный объем мочевого пузыря вырос, а количество остаточной мочи (красных точек) на диаграмме снизилось.

Обсуждение

Нарушения уродинамики нижних мочевых путей в детском возрасте не относятся к редким явлениям. Практически до 5-летнего возраста эти нарушения носят системный характер и постепенно становятся менее яркими, а к 8–9-летнему возрасту происходит полная нормализация мочеиспускания в подавляющем большинстве случаев. Но вместе с этим остаются субклинические формы расстройств мочеиспускания, которые создают негативный фон и способствуют формированию условий для развития инфекции мочевой системы. Одним из таких условий является неполное опорожнение мочевого пузыря, или остаточная моча. Особенностью этого состояния является то, что пациент зачастую не отмечает ощущений неполного опорожнения, а кроме того, остаточная моча может формироваться в вечерние часы или утром, когда зафиксировать это состояние практически невозможно ввиду необходимости наличия специального оборудования для ультразвуковой диагностики. Но даже при наличии такой аппаратуры сложно объективно оценить этот симптом, объективно его зафиксировав. Поэтому при выполнении урофлоуметрии в домашних условиях, когда никакая другая медицинская техника не требуется, автоматическая и простая регистрация неполного опорожнения с представлением отчета по количеству остаточной мочи оказывается очень важным диагностическим тестом. Создание специализированной аппаратуры измерения потоков мочи, в которой задействованы не один датчик, как обычно в любом урофлоуметре, а два, причем каждый из которых работает независимо, позволяет очень точно измерить динамику потоков. Исключаются влияния помехи, так называемого WAG-эф-

фекта, возникающего при смещении струи мочи по воронке, а также любые артефакты вследствие касания датчика при измерении или при транспортировке. УФМ «СИГМА» имеет абсолютно уникальные свойства, в частности обеспечивает распознавание появления артефакта непосредственно при его возникновении, и, соответственно, встроенный процессор с программой коррекции данных вносит исправления в измерение, не допуская сохранения помехи. Это свойство как раз и обеспечивает высокую точность измерения. Известно, что даже такой превосходный урофлоуметр, как URODYN1000, имеет ошибку измерения 45–53%, а DaCapo на низких потоках ошибается на 240%. Аналогичные устройства имеют ошибки этого же порядка, и поэтому в результате как единичной записи, так и в серии, ошибки не позволяют получить точные значения зависимости мочеиспускания «объем-поток», не говоря уже об определении остаточной мочи. Считаем важным, что именно в детской урологии, как нигде более, необходимо использовать именно такой высокоточный инструмент для оценки функционального состояния нижних мочевых путей.

Получение характеристики мочеиспускания, своего рода суточной функции опорожнения, оказывается важным для оценки эффекта м-холинолитиков. Известно, что назначение лекарственных средств этой группы имеет неприятную особенность, которая заключается в снижении сократительной способности детрузора. Это приводит, с одной стороны, к устранению детрузорной гиперактивности, но с другой – создает условия для формирования остаточной мочи. Поэтому проведение урофлоуметрии у детей в домашних условиях является наиболее физиологичным и простым способом оценки неполного опорожнения при назначении м-холинолитиков.

Что весьма интересно, так это тот факт, что назначение троспия хлорида не выявило увеличения случаев остаточной мочи. Исследование показало, что наоборот, число случаев неполного опорожнения уменьшилось. Этот факт объясним с позиции нейрофизиологической модели. У детей, в отличие от пациентов взрослого возраста и тем более пожилого, резервные возможности мышцы детрузора весьма высоки, и даже при незначительном росте среднеэффективного объема, наоборот, улучшается скорость опорожнения, а следовательно, и активация 10 и 11 микционных рефлексов происходит лучше.

Троспий хлорид (Спазмекс®) является четвертичным амином и, в отличие от третичных аминов, не проникает через гематоэнцефалический барьер и не имеет побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, что обуславливает его преимущество по безопасности прежде всего над оксибутинином при применении у детей [15].

Описанный способ оценки остаточной мочи с помощью урофлоуметрии позволяет сделать обнадеживающие выводы о перспективности назначения м-холинолитика троспия хлорида в дозировках 10–15 мг 2–3 раза

в сутки, абсолютно безопасным вариантом терапии у детей в возрастной группе 5–12 лет.

Заключение

Расстройства микционного цикла у детей с ГАМП включают в себя снижение среднеэффективного объема, учащение мочеиспусканий, проявлений симптомов недержания мочи. Немаловажным в этом списке симптомов оказывается и симптом неполного опорожнения. Препарат из группы м-холинолитиков тропсия хлорид (Спазмекс®) в суточной дозировке 10–15 мг является безопасным эффективным вариантом лекарственного воздействия.

Литература / References

1. Бурлуцкая А.В., Мартыненко В.В. Гиперактивный мочевой пузырь у детей: клинические и параклинические особенности. *Глобальные проблемы современности*. 2021;2(1):48–51. Burlutskaya A.V., Martynenko V.V. Hyperactive bladder in children: clinical and paraclinical features. *Globalnye problemy sovremenosti*. 2021;2(1):48–51 (in Russian).
2. Воробьева Ю.Д., Сыткова В.В., Зокиров Н.З. и др. Гиперактивный мочевой пузырь у детей: новое в диагностике и лечении. *Российский педиатрический журнал*. 2020;23(5):330–4. Vorobyova Yu.D., Sytkova V.V., Zokirov N.Z. et al. Hyperactive bladder in children: new in diagnosis and treatment. *Russian Pediatric Journal*. 2020;23(5):330–4 (in Russian).
3. Шапошников Н.Ф., Давыдова А.Н. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря у детей и методы ее ранней диагностики и лечения. *Лекарственный вестник*. 2017;11(4):19–23. Shaposhnikova N.F., Davydova A.N. Neurogenic bladder dysfunction in children and methods of its early diagnosis and treatment. *Medicinal bulletin*. 2017;11(4):19–23 (in Russian).
4. Fuentes M, Magalhães J, Barroso U. Diagnosis and management of bladder dysfunction in neurologically normal children. *Front Pediatr*. 2019;7:298. DOI: 10.3389/fped.2019.00298
5. Kopiczko N, Dzik-Sawczuk A, Szwarc K et al. Analysis of Indications for Voiding Cystography in Children. *J Clin Med*. 2021;10(24):5809. DOI: 10.3390/jcm10245809
6. Данилов В.В. Феномен детрузорной гиперактивности как проявление патологического вегетативного рефлекса. *Фарматека*. 2021;28(3):113–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.3.113–119 Danilov V.V. The phenomenon of detrusor hyperactivity as a manifestation of a pathological vegetative reflex. *Pharmateca*. 2021;28(3):113–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.3.113–119 (in Russian).
7. Данилов В.В., Вольных И.Ю., Данилов В.В., Данилов В.В. Коррекция расстройств мочеиспускания в раннем послеоперационном периоде после троакарного синтетического слинга. *Фарматека*. 2023;30(9–10):208–12. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.9–10.208–212 Danilov V.V., Volnykh I.Yu., Danilov V.V., Danilov V.V. Correction of urination disorders in the early postoperative period after trocar synthetic sling. *Pharmateca*. 2023;30(9–10):208–12. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.9–10.208–212 (in Russian).
8. Данилов В.В., Вольных И.Ю., Данилов В.В., Данилов В.В. Изменение уровня детрузорной гиперактивности при длительном назначении М-холинолитика. *Фарматека*. 2023;30(4–5):79–83. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.4–5.79–83 Danilov V.V., Volnykh I.Yu., Danilov V.V., Danilov V.V. Changes in the level of detrusor hyperactivity during prolonged administration of M-cholinolytic. *Pharmateca*. 2023;30(4–5):79–83. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.4–5.79–83 (in Russian).
9. Данилов В.В., Вольных И.Ю. Обоснование назначения тропсия хлорида в первой линии терапии при гиперактивном мочевом пузыре. *Фарматека*. 2023;30(1–2):226–31. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.1–2.226–230 Danilov V.V., Volnykh I.Yu. Justification of the appointment of trospium chloride in the first line of therapy for overactive bladder. *Pharmateca*. 2023;30(1–2):226–31. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.1–2.226–230 (in Russian).
10. Franco I, Hoebeke P, Baka-Ostrowska M et al. Long-term efficacy and safety of solifenacin in pediatric patients aged 6 months to 18 years with neurogenic detrusor overactivity: results from two phase 3 prospective open-label studies. *J Pediatric Urology*. 2020;16:180.e1–180.e8.
11. Snijder R, Bosman B, Stroosma O, Agema M. Relationship between mean volume voided and incontinence in children with overactive bladder treated with solifenacin: post hoc analysis of a phase 3 randomised clinical trial. *Eur J Pediatr*. 2020;179(10):1523–8. DOI: 10.1007/s00431-020-03635-2
12. Yamato Sano, Satoshi Shoji, Mohamed Shahin et al. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling of Fesoterodine in Pediatric Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity. *Eur J Drug Metabol Pharmacokinetics*. 2023;48:257–69.
13. Vidal – справочник лекарственных средств. Vidal – directory of medicines. (in Russian).
14. Данилов В.В., Данилов В.В. Нейроурология. Том 1. Владивосток, 2019. Danilov V.V., Danilov V.V. Neurology. Volume 1. Vladivostok, 2019 (in Russian).
15. Petzinger E, Gavrilova O, Geyer J, Schwantes U. The role of the MDR1 transporter in body distribution and brain penetration of the trospium chloride and oxybutynin. *Eur Urol Suppl*. 2008;7(3):675. DOI: 10.1016/s1569-9056(08)60673-9

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Данилов Вадим Валериевич – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской хирургии и урологии, ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0001-6119-6439; e-Library SPIN-код: 6807-3267; AuthorID: 817925

Головина Олеся Борисовна – канд. мед. наук, доц. института хирургии, ФГБОУ ВО ТГМУ. E-mail: olesya_golovina@mail.ru; ORCID: 0009-0001-3622-2735; e-Library SPIN-код: 5247-6943; AuthorID: 624079

Данилов Валерий Вадимович – канд. мед. наук, доц. школы биомедицины, ФГАОУ ВО ДВФУ. ORCID: 0000-0003-2320-1406

Поступила в редакцию: 19.03.2024
Поступила после рецензирования: 25.03.2024
Принята к публикации: 28.03.2024

Терапия длительностью от 2 нед до 2 мес достоверно приводит к уменьшению выраженности поллакиурии, увеличению минимального объема мочеиспускания, увеличению показателя максимальной скорости мочеиспускания, но при этом не увеличивает и даже снижает количество эпизодов остаточной мочи.

Информация о финансировании. Финансирование исследования не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vadim V. Danilov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Pacific State Medical University. ORCID: 0000-0001-6119-6439, e-Library SPIN-код: 6807-3267, AuthorID: 817925

Olesya B. Golovina – Cand. Sci. (Med.), assistant professor at the Institute of Surgery, Pacific State Medical University. E-mail: olesya_golovina@mail.ru; ORCID: 0009-0001-3622-2735; e-Library SPIN-код: 5247-6943; AuthorID: 624079

Valeriy V. Danilov – Cand. Sci. (Med.), Far Eastern Federal University. ORCID: 0000-0003-2320-1406

Received: 19.03.2024
Revised: 25.03.2024
Accepted: 28.03.2024



Обзор

Роль самоконтроля гликемии в управлении гестационным сахарным диабетом

Г.А. Батрак✉, Н.В. Батрак

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иваново, Россия
✉gbatrak@mail.ru

Аннотация

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного сахарного диабета (СД). Декомпенсация ГСД нередко может явиться причиной перинатальной смертности. При ГСД чаще развивается преэклампсия и эклампсия, что требует экстренного родоразрешения путем кесарева сечения. Современный подход к управлению ГСД включает необходимость обязательного проведения самоконтроля глюкозы крови. Достижение целевых значений глюкозы невозможно без мониторинга гликемии самой беременной в домашних условиях. Контроль гликемии во время беременности должен быть точным, простым и удобным, позволяя беременной самостоятельно корректировать инсулинотерапию ГСД. Одним из главных аспектов самоконтроля глюкозы крови является выбор глюкометра. С точки зрения врача, наиболее важным критерием для выбора глюкометра является соответствие стандартам точности, а с точки зрения пациента – удобство и простота использования. Благодаря совершенствованию технологий возрастает точность измерений глюкозы крови, упрощается процедура самоконтроля гликемии, что приводит к повышению приверженности лечению и эффективности проводимой терапии. Достижение и поддержание целевого уровня гликемии невозможны без активного полноценного участия самой пациентки с ГСД, самоконтроля глюкозы крови с помощью точного и удобного для пациента глюкометра, одним из которых является Контур Плюс Уан.

Ключевые слова: самоконтроль гликемии, глюкометр Контур Плюс Уан, гестационный сахарный диабет.

Для цитирования: Батрак Г.А., Батрак Н.В. Роль самоконтроля гликемии в управлении гестационным сахарным диабетом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (3): 105–110. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00379

Review

Role of blood glucose self-monitoring in management of gestational diabetes mellitus

Galina A. Batrak✉, Nataliya V. Batrak

Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia
✉gbatrak@mail.ru

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a disorder characterized by hyperglycemia first recognized during pregnancy that does not meet the criteria of manifest diabetes mellitus (DM). The GDM decompensation can be a common cause of perinatal mortality. GDM is associated with higher rates of preeclampsia and eclampsia, which require emergency caesarean section. Contemporary approach to GDM management includes the need for mandatory self-monitoring of blood glucose. The target blood glucose range cannot be achieved without self-monitoring of blood glucose done by the pregnant woman at home. Glycemic control during pregnancy should be accurate, simple and user-friendly, allowing the pregnant woman to adjust insulin therapy for GDM by herself. Choosing a blood glucose meter is one of the major aspects of blood glucose self-monitoring. From the physician's perspective, compliance with accuracy standards is the most important criterion for blood glucose meter selection, while from the patient's perspective, the most important criteria are user friendliness, and simplicity of use. Blood glucose level measurement accuracy is improved, and self-monitoring of blood glucose becomes easier due to technical improvements, which results in improved adherence to treatment and higher therapy efficacy. Achieving and maintaining glycemic targets are impossible without active and meaningful participation of the patient with GDM, as well as without self-monitoring of blood glucose with precise and user-friendly blood glucose meter, such as Contour Plus One.

Keywords: self-monitoring of blood glucose, Contour Plus One blood glucose meter, gestational diabetes mellitus.

For citation: G.A. Batrak, Batrak N.V. Role of blood glucose self-monitoring in management of gestational diabetes mellitus. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (3): 105–110. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00379

Введение

Для Российской Федерации, как и для всех стран мирового сообщества, характерны высокие темпы роста заболеваемости сахарным диабетом (СД), в том числе гестационным сахарным диабетом (ГСД). ГСД является одним из основных факторов риска развития у женщин в дальнейшем сахарного диабета 2-го типа (СД 2). ГСД – гипергликемия во время беременности, не соответствующая критериям манифестного СД. В России рас-

пространенность ГСД составляет 8–9%, в мире – до 10,0–37,7%, причем наблюдается явная тенденция к росту заболеваемости [1]. По данным атласа Международной диабетической федерации, в 2019 г. распространенность гипергликемии у беременных составила около 15,8%, из них 83,6% случаев были связаны с ГСД [4]. Хроническая гипергликемия способствует повреждению, дисфункции и развитию недостаточности различных органов: глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных

сосудов [2, 3]. Гипергликемия во время беременности способствует развитию диабетических фетопатий и перинатальной смертности. Результаты многоцентрового исследования HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – Гипергликемия и неблагоприятные исходы беременности) продемонстрировали взаимосвязь между уровнем гликемии у матери и неблагоприятными исходами беременности как для матери, так и для плода [5]. Другие исследования показали более высокий риск ожирения в течение жизни и развитие СД 2 у потомства во взрослом возрасте независимо от рисков, связанных с ожирением и генетической предрасположенностью [6, 7].

Достижение целевых значений глюкозы во время беременности играет основную роль в профилактике осложнений беременности и родов как у матери, так и у ребенка.

Роль инсулинорезистентности в развитии гестационного сахарного диабета

В развитии СД участвуют несколько патогенетических процессов – от аутоиммунного повреждения β -клеток поджелудочной железы с развитием в последующем абсолютного дефицита инсулина до нарушений, вызывающих развитие резистентности периферических органов-мишеней к действию инсулина. Преимущественная инсулинорезистентность и относительная инсулиновая недостаточность характерна для развития СД 2 [8].

При беременности развивается физиологическая инсулинорезистентность.

Инсулинорезистентность, постепенно нарастающая по мере созревания плаценты, играет основную роль в развитии нарушения углеводного обмена во время беременности. Фетоплацентарные гормоны (плацентарный лактоген и прогестерон) и гормоны матери (кортизол, эстрогены, пролактин) являются контринсулярными, их концентрация возрастает в крови с увеличением срока беременности. Процесс развития инсулинорезистентности компенсируется повышением продукции инсулина матери. Инсулинорезистентность усугубляется увеличением калорийности пищи во время беременности, снижением физической активности и прибавкой массы тела.

При наличии эндогенных факторов (наследственная предрасположенность к СД 2, ожирение, синдром поликистозных яичников, многоплодие) секреция инсулина становится недостаточной для преодоления инсулинорезистентности, что и приводит к появлению гипергликемии и возникновению ГСД [9]. Примерно у 10–31% беременных с ГСД выявлены аутоантитела к инсулину, островковым клеткам поджелудочной железы, глутаматдекарбоксилазе и антитела к поверхности островковых клеток.

Диабетическая фетопатия. Диабетическая фетопатия – заболевания плода и новорожденных, матери которых страдают СД, характеризующиеся полисистемным поражением, метаболическими и эндокринными

дисфункциями. Декомпенсация ГСД может быть причиной перинатальной смертности, способствовать развитию преэклампсии и эклампсии. УЗ-признаки диабетической фетопатии: диаметр живота плода не менее 75-го перцентиля, гепатоспленомегалия, кардиомегалия/кардиопатия, двухконтурность головки плода, отек и утолщение подкожно-жирового слоя, утолщение шейной складки.

Клиническая картина заболевания. ГСД не является специфической клинической картиной, характерной для СД 1 или СД 2. Симптомы гипергликемии могут расцениваться как проявления беременности. Необходимо проводить лабораторный скрининг у всех беременных [10].

Исследование HAPO, проведенное в 2000–2006 гг., показало, что используемые в то время критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), принятые в 1999 г. для диагностики ГСД, требуют пересмотра [11, 12]. Так, среди наблюдаемых женщин неблагоприятные исходы беременности прямо пропорционально возрастали, начиная со значительно более низкого уровня гликемии, чем принятый в то время в качестве критерия ГСД. В 2008 г. в г. Пасадене (США) Международной ассоциацией групп изучения диабета и беременности (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups – IADPSG) были предложены для обсуждения новые критерии диагностики ГСД, основанные на результатах исследования HAPO [13]. В течение 2010–2011 гг. ряд развитых стран (США, Япония, Германия, Израиль и др.) самостоятельно приняли эти новые критерии. В 2012 г. на основании согласованного мнения экспертов Российской ассоциации эндокринологов и Российской ассоциации акушеров-гинекологов был принят Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [10]. В 2013 г. ВОЗ также были пересмотрены и приняты новые критерии диагностики ГСД, основанные на результатах исследования HAPO [14].

Таблица 1. Пороговые значения уровня глюкозы в венозной плазме для диагностики ГСД
Table 1. Threshold glucose levels in venous plasma for diagnosis of GDM

Уровень глюкозы в венозной плазме	Ммоль/л
<i>ГСД, выявленный при первичном обращении в женскую консультацию</i>	
Натощак	$\geq 5,1$, но $< 7,0$
<i>ГСД, выявленный при ПГТТ с 75 г глюкозы</i>	
Через 1 ч	$\geq 10,0$
Через 2 ч	$\geq 8,5$ $< 11,1$
Примечание. ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.	

Для уточнения диагноза ГСД исследуется только уровень глюкозы в венозной плазме (табл. 1). Не допускается определение глюкозы в сыворотке крови или цельной капиллярной крови. Определение глюкозы венозной плазмы проводится только в лаборатории на биохимических анализаторах, либо на анализаторах

глюкозы после предварительного голодания в течение не менее 8 ч и не более 14 ч. Забор крови производится в холодную вакуумную пробирку, содержащую консерванты фторид натрия (6 мг на 1 мл цельной крови), как ингибитор энзимов для предотвращения спонтанного гликолиза, и EDTA или цитрат натрия, как антикоагулянты. Пробирка помещается в лед. Затем немедленно (не позднее ближайших 30 мин) кровь центрифугируется для разделения плазмы и форменных элементов. Плазма переносится во вторичную пробирку. В этой биологической жидкости (венозная плазма) и производится определение уровня глюкозы. Использование капиллярной крови является нецелесообразным. В данном случае для постановки диагноза портативные глюкометры не используются. Достаточно одного аномального значения гликемии в венозной плазме на любом сроке беременности для уточнения диагноза ГСД. Для установления диагноза по результатам теста толерантности к глюкозе достаточно одного аномального значения из трех, соответствующего критериям диагностики ГСД. Всем женщинам, у которых не выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности, на 24–28-й неделе проводится пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы. Не рекомендуется использовать значения гликозилированного гемоглобина (Hb_{A1c}) для диагностики ГСД [15].

Лечение. В настоящее время рекомендуется использовать междисциплинарный подход (акушер-гинеколог, терапевт/эндокринолог/врач общей практики) к ведению и лечению беременных с ГСД для снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [16, 17].

Основы лечения ГСД составляют рациональное питание, самоконтроль глюкозы глюкометром, контроль в моче кетоновых тел, физические нагрузки, при недостижении целевых значений гликемии – назначение инсулинотерапии.

После постановки диагноза ГСД рекомендуются умеренная физическая активность, соблюдение диеты, мониторинг уровня глюкозы капиллярной крови. Беременным с ГСД рекомендуется ограничение калорийности суточного рациона, снижение употребления легкоусвояемых углеводов, контроль прибавки массы тела, равномерное распределение пищи на 4–6 приемов. Доля углеводов в суточном рационе должна составлять 38–55%, белков – 20–25%, жиров – до 30% суточной калорийности пищи. Для предупреждения «голодного кетоза» рекомендуется питание с достаточным количеством углеводов (в среднем 175 г углеводов в сутки). При появлении кетонурии рекомендуется дополнительный прием углеводов (12–15 г) перед сном или в ночное время.

Употребление углеводов с высоким гликемическим индексом исключается. Пациентки с ГСД должны соблюдать умеренную физическую нагрузку (ходьба не менее 150 мин в неделю, плавание в бассейне). Физические нагрузки не должны приводить к повышению артериального давления (АД) и тонуусу матки. У женщин с

избыточной массой тела прибавка массы тела за беременность должна быть не более 4–8 кг. Чем больше избыток массы тела, тем меньше должна быть ее прибавка во время беременности. Питание при гестационном диабете должно быть частым (три основных и три промежуточных приема пищи). Нельзя допускать большие промежутки между приемами пищи. Перед сном или ночью необходим дополнительный прием 12–15 г углеводов для предупреждения «голодного кетоза». Использование сахарозаменителей типа сахарина и цикламата запрещено.

Таблетированные сахароснижающие препараты при ГСД не разрешены. Если на фоне рационального питания целевые уровни глюкозы крови в течение двух недель не достигаются, назначается введение инсулина. Инсулин при гестационном диабете назначается только на период беременности и после родов отменяется.

Схема инсулинотерапии назначается в зависимости от показателей гликемии. Если глюкоза крови повышена после еды, назначается инсулин короткого действия перед основными приемами пищи. При повышении глюкозы крови утром натощак назначается пролонгированный инсулин перед сном. При недостаточной эффективности назначается инсулин короткого действия в комбинации с инсулином продленного действия.

Беременной с ГСД необходимо регулярно проводить самоконтроль уровня глюкозы с помощью портативного глюкометра. Целевой уровень глюкозы крови при гестационном диабете: натощак, перед едой, на ночь и ночью – $<5,1$ ммоль/л, через 1 ч после еды – $<7,0$ ммоль/л.

При невозможности достижения целевых показателей гликемии (два нецелевых значения гликемии и более при соблюдении рекомендаций по диетотерапии) в течение 1–2 нед самостоятельного контроля назначается инсулинотерапия. Также инсулинотерапия назначается при наличии признаков диабетической фетопатии по данным ультразвукового исследования, которая является косвенным свидетельством хронической гипергликемии. При наличии диабетической фетопатии рекомендуется незамедлительная коррекция диеты и назначение препрандиального инсулина. Многоводие (в случае исключения других причин многоводия) также является показанием для назначения инсулинотерапии. При беременности разрешено использование препаратов инсулина короткого и средней продолжительности действия, аналогов инсулина ультракороткого (лизпро, аспарт), сверхбыстрого (аспарт, имеющий в составе вспомогательные вещества никотинамид и аргинин) и длительного (детемир, гларгин 100 ЕД/мл, деглудек) действия. Запрещается во время беременности использование биоподобных инсулиновых препаратов, не прошедших полной процедуры регистрации лекарственных средств и дорегистрационных клинических испытаний у беременных. Все инсулиновые препараты назначаются беременным с обязательным указанием торгового наименования. Инсулинотерапия ГСД

проводится с обязательным проведением беременной самоконтроля глюкозы крови.

Ведение родов при ГСД. Беременным с ГСД показана плановая госпитализация в стационар, срок и метод родоразрешения определяются акушерскими показаниями.

ГСД не является показанием для досрочного родоразрешения или операции кесарева сечения. Показания к проведению кесарева сечения являются общепринятыми в акушерстве, но они расширяются при наличии у плода диабетической фетопатии.

Показания для госпитализации. Плановая и экстренная госпитализация беременных с ГСД в акушерский стационар осуществляется по общепринятым в акушерстве показаниям. При наличии акушерских осложнений матери и/или плода у беременных с ГСД плановая госпитализация проводится не позднее 38 нед в акушерский стационар 3-го уровня для определения оптимального срока и метода родоразрешения. При отсутствии акушерских осложнений матери и/или плода у беременных с ГСД плановая госпитализация проводится не позднее 40 нед в акушерский стационар 2–3-го уровня для профилактики материнских и перинатальных осложнений при родоразрешении (при отсутствии самопроизвольного развития родовой деятельности в более ранние сроки).

Материнские осложнения: преэклампсия, артериальная гипертензия во время беременности, протеинурия, вызванная беременностью.

Осложнения плода: диабетическая фетопатия, многоводие, макросомия, дистресс плода, задержка роста плода.

Ведение пациенток с ГСД после родов. Инсулинотерапия после родов при ГСД отменяется, через 4–12 нед проводится реклассификация заболевания для оценки степени нарушения углеводного обмена. Лечение ожирения, соблюдение диеты для снижения массы тела – наиболее важный метод профилактики ГСД при последующей беременности. Последующие беременности у женщины с ГСД в анамнезе должны планироваться.

Необходимо информировать педиатров о контроле за состоянием углеводного обмена и профилактике СД 2 у ребенка, у матери которого во время беременности диагностирован ГСД.

Профилактика и диспансерное наблюдение после беременности женщин с ГСД. При наличии избыточной массы тела и ожирения рекомендуется модификация образа жизни (коррекция питания и физической активности) у женщин высокого риска по развитию СД 2 для профилактики развития СД 2 в будущем. Необходимо продолжение наблюдения эндокринологом пациенток, перенесших ГСД, для профилактики развития СД 2. На этапе планирования беременности всем женщинам, имеющим факторы риска СД 2, необходимо провести стандартное обследование для выявления прегестационного СД, а также рекомендовать модификацию образа жизни.

Самоконтроль глюкозы крови

Мониторинг уровня глюкозы в домашних условиях является методом самостоятельного контроля при ГСД (табл. 2). Кроме того, один раз в две недели необходимо проверять мочу на кетоновые тела. При склонности к кетонурии проверки надо проводить чаще. При появлении кетонурии необходимо увеличить количество углеводов в рационе под контролем глюкозы крови.

Таблица 2. Целевые показатели самостоятельного контроля при ГСД
Table 2. Targets for self-monitoring of blood glucose in GDM

Показатель	Целевой уровень
Глюкоза	Результат, калиброванный по плазме
Натощак	<5,1 ммоль/л
Перед едой	<5,1 ммоль/л
Перед сном	<5,1 ммоль/л
В 3:00	<5,1 ммоль/л
Через 1 ч после еды	<7,0 ммоль/л
Гипогликемии	Нет
Кетоновые тела в моче	Нет
АД	<130/80 мм рт. ст.

Беременная с ГСД должна вести **дневник самоконтроля и пищевой дневник**, в который вносится пища, глюкоза крови, наличие кетоновых тел в моче, при назначении инсулинотерапии – дозы инсулина. Рекомендуется заносить в дневник самоконтроля уровень АД и фиксировать шевеление плода.

Частота проведения самоконтроля. Рекомендуется проведение ежедневного самоконтроля гликемии до конца беременности всем беременным женщинам с ГСД для оценки компенсации углеводного обмена [18–22]. При ГСД необходимо проводить ежедневный самоконтроль гликемии с помощью портативных приборов (глюкометров), калиброванных по плазме: натощак, через 1 ч от начала основных приемов пищи, если пациентка находится на диетотерапии [19]. При назначении инсулинотерапии – ежедневный самоконтроль гликемии: не менее 7 раз в сутки (перед и через 1 ч после приемов пищи, на ночь), при плохом самочувствии, при необходимости (риск гипогликемии, титрация дозы пролонгированного инсулина) – в 3:00 и 6:00 [20, 23–26]. Дневник самостоятельного контроля и пищевой дневник пациентка с ГСД представляет врачу на каждом визите. Дневник наблюдения включает результаты определения гликемии с помощью глюкометра натощак, перед и через 1 ч от начала основных приемов пищи. Рекомендуется определение кетонурии, АД, шевелений плода, массы тела. Индивидуальные глюкометры должны соответствовать ГОСТ Р ИСО 15197–2015 по аналитической и клинической точности [27].

При назначении инсулинотерапии рекомендуется дополнительный контроль гликемии перед сном, при плохом самочувствии, в 3:00 по показаниям (риск гипогликемии, титрация дозы пролонгированного инсулина перед сном).

Выбор глюкометра для самоконтроля глюкозы крови у беременной. Современные подходы к управлению ГСД включают обязательное проведение самоконтроля глюкозы крови. Самоконтроль гликемии должен быть точным, простым и удобным, позволяя пациентке самой проводить коррекцию лечения при ГСД. Важным моментом при организации самоконтроля глюкозы крови у беременной является выбор глюкометра. Правильный выбор глюкометра для самоконтроля способствует повышению эффективности и безопасности проводимой терапии у пациенток с ГСД. Использование современных глюкометров с автоматическим кодированием для определения гликемии (технология «Без кодирования») позволяет избежать ошибки неправильной установки кода тест-полосок. Достижение целевого уровня гликемии во многом зависит от точности в работе глюкометра. Для врача наиболее важным является соответствие глюкометра стандартам точности. Результаты тестирования глюкометров оцениваются в соответствии с критериями Международной организации по стандартизации ISO («Системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга уровня глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета») [27, 28]. Из-за неточных измерений уровня глюкозы крови с помощью глюкометра неправильно подбирается доза инсулина, возникает риск гипо- и гипергликемических состояний.

Одним из глюкометров с доказанной точностью является Контур Плюс Уан.

Точность при более жестком диапазоне отклонений. При использовании глюкометра Контур Плюс Уан отмечается точность при более жестком диапазоне отклонений, чем требуют современные стандарты точности ISO 15197:2013, с 95% результатов в пределах $\pm 0,52$ ммоль/л или $\pm 9,4\%$ (в сравнении с результатами YSI-анализатора). 99,8% результатов глюкометра Контур Плюс Уан попадают в Зону А Согласительной Решетки Ошибок.

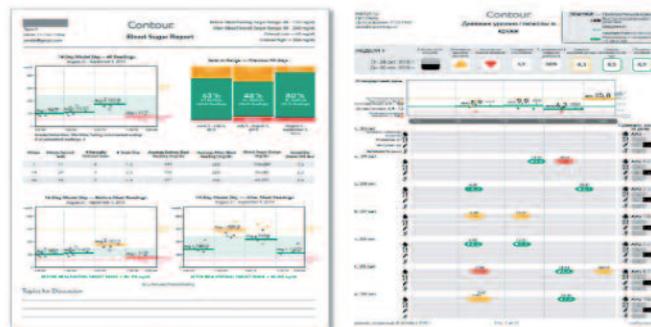
Показания глюкометра корректируются с учетом уровня гематокрита. Данная функция дает возможность получать высокую точность результатов при широком диапазоне гематокрита при различных заболеваниях.

Технология «Без кодирования»: устраняет риск неточных результатов, связанных с неправильным кодированием. Данная функция является удобной для применения, в том числе у беременных.

Технология «Второй шанс» позволяет пациентам повторно измерить уровень глюкозы в крови при помощи той же полоски, если первого образца крови недостаточно. Можно нанести повторно каплю крови в течение 60 с.

Цветовой индикатор глюкометра Контур Плюс Уан имеет три цвета и демонстрирует, находятся ли показания гликемии в пределах целевого значения, выше или ниже целевого диапазона, что удобно для быстрой визуальной оценки результата.

Функция отчета в приложении Контур Диабитис.
Reporting function in the Contour Diabetes application.



Синхронизация с мобильным приложением Контур Диабитис (Contour™ Diabetes). Глюкометр Контур Плюс Уан имеет дополнительные возможности. Он автоматически синхронизирован с мобильным приложением Contour™ Diabetes, которое позволяет пациентам вести дневник самоконтроля в электронном виде, анализировать показатели глюкозы крови в течение суток, при различных жизненных ситуациях, натощак и после приема пищи, фиксировать примечания, информацию о принятой пище, хлебных единицах, дозах инсулина, физической активности, рассчитывать среднее значение гликемии за период: 7, 14, 30 и 90 дней.

Функция отчета. С помощью функции отчетов пациент может предоставлять врачу в электронном виде достоверную информацию, которая синхронизируется из приложения Contour™ Diabetes (см. рисунок). Это дает возможность эндокринологу получить подробную информацию о мониторинге гликемии при ГСД и выяснить причины изменения уровня глюкозы крови.

Заключение

Профилактика развития осложнений беременности и родов как у женщины с ГСД, так и у ребенка в первую очередь включает достижение и поддержание целевого уровня гликемии на всем протяжении беременности.

Современный подход к управлению ГСД включает необходимость обязательного проведения самоконтроля глюкозы крови самой беременной. Достижение целевых значений глюкозы невозможно без мониторинга гликемии в домашних условиях в течение всей беременности. Контроль гликемии во время беременности должен быть точным, простым и удобным, позволяя беременной самостоятельно корректировать инсулинотерапию ГСД. Одним из главных аспектов самоконтроля глюкозы крови является выбор глюкометра. Самоконтроль глюкозы крови у беременных с ГСД должен проводиться с помощью современных, точных и простых в применении портативных глюкометров, одним из которых является Контур Плюс Уан.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Endocrinology. National leadership. A short edition. Ed. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. 2nd ed., reprint and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).
2. Батрак Г.А., Бродовская А.Н., Мясоедова С.Е. Роль самоконтроля гликемии в снижении риска развития диабетических микро- и макроангиопатий. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):55-8. Batrak G.A., Brodovskaya A.N., Myasoedova S.E. The role of self-control of glycemia in reducing the risk of developing diabetic micro- and macroangiopathies. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):55-8 (in Russian).
3. Бродовская А.Н., Батрак Г.А. Взаимосвязь вариабельности гликемии и поражения почек у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2018;23(2):48-9. Brodovskaya A.N., Batrak G.A. The relationship between the variability of glycemia and kidney damage in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2018;23(2):48-9 (in Russian).
4. Federation ID. IDF Diabetes Atlas. 9th edition Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
5. Metzger BE et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
6. Fetita L-S et al. Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10): 3718-24.
7. Lowe WL et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):372-80.
8. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. Complications of diabetes mellitus: treatment and prevention. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow: Medical Information Agency, 2017 (in Russian).
9. Сахарный диабет и репродуктивная система. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. Diabetes mellitus and the reproductive system. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow: Medical Information Agency, 2016 (in Russian).
10. Дедов И.И., Краснополянский В.И., Сухих Г.Т. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Российский национальный консенсус. *Сахарный диабет*. 2012;15 (4):4-10. Dedov I.I., Krasnopolsky V.I., Sukhoi G.T. Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, postpartum follow-up. The Russian national consensus. *Diabetes mellitus*. 2012;15 (4):4-10 (in Russian).
11. Metzger B, Oats J, Coustan D. Hod Results of the HAPO study: progress towards a new paradigm for detection & diagnosis of GDM. 5th International symposium on Diabetes and pregnancy. Italy (Sorrento), 2009.
12. Organization WH. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.
13. Diabetes, I.A.o. and P.S.G.C. Panel, International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care*. 2010;33(3):676-82.
14. Organization WH. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva: World Health Organization, 2013.
15. Hanna FW et al. Diagnosing gestational diabetes mellitus: implications of recent changes in diagnostic criteria and role of glycosylated haemoglobin (Hb_{A1c}). *Clinical Medicine*. 2017;17(2):108.
16. Kintiraki E, Goulis DG. Gestational diabetes mellitus: Multi-disciplinary treatment approaches. *Metabolism*. 2018;86:91-101.
17. Скворцова М.В. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 72н от 1 ноября 2012 г. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий). *Российская газета*, 2013. Skvortsova M.V. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 72n dated November 1, 2012. On approval of the Procedure for providing medical care in the field of obstetrics and gynecology (with the exception of the use of assisted reproductive technologies). *Rossiyskaya Gazeta*, 2013 (in Russian).
18. Mendez-Figueroa H et al. Comparing daily versus less frequent blood glucose monitoring in patients with mild gestational diabetes. *J Maternal-Fetal Neonatal Med*. 2013;26(13):1268-72.
19. Hawkins JS et al. Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. *Obstetrics Gynecol*. 2009;113(6):1307-12.
20. de Veciana M et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *New Eng J Med*. 1995;333(19):1237-41.
21. Mendez-Figueroa H et al. Gestational diabetes mellitus and frequency of blood glucose monitoring: a randomized controlled trial. *Obstetrics Gynecol*. 2017;130(1):163-70.
22. Laird M, Jason and McFarland M, FACE, Kay F. Fasting blood glucose levels and initiation of insulin therapy in gestational diabetes. *Endocrine Practice*. 1996;2(5):330-2.
23. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 11th edition. Moscow, 2023 (in Russian).
24. Moses GR, Luca EM, Knights S. Gestational diabetes mellitus. At what time should the postprandial glucose level be monitored? *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1999;39(4):457-60.
25. Sivan E et al. One or two hours postprandial glucose measurements: are they the same? *Am J Obstetrics Gynecol*. 2001;185(3): 604-7.
26. Weisz B et al. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *J Perinat*. 2005;25(4):241-2.
27. ГОСТ Р ИСО 15197–2015. Тест-системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. М., 2015. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200120137> GOST R ISO 15197–2015. In vitro diagnostic test systems. Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Moscow, 2015. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200120137> (in Russian).
28. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации. М., 2020. Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, obstetric tactics, postpartum follow-up. Clinical recommendations. Moscow, 2020 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Батрак Галина Алексеевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. терапии, эндокринологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ». E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7874-2176

Батрак Наталия Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ». ORCID: 0000-0002-5230-9961

Поступила в редакцию: 15.03.2024

Поступила после рецензирования: 20.03.2024

Принята к публикации: 22.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Galina A. Batrak – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ivanovo State Medical University. E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7874-2176

Nataliya V. Batrak – Cand. Sci. (Med.), Ivanovo State Medical University. ORCID: 0000-0002-5230-9961

Received: 15.03.2024

Revised: 20.03.2024

Accepted: 22.03.2024



Обзор

Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Возможный сердечно-сосудистый риск и редкие побочные эффекты

Д.И. Трухан✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний. В последние десятилетия использование ИПП растет в геометрической прогрессии. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения. Однако в современных клинических рекомендациях отмечается, что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов. В отечественной литературе обзоры, посвященные вопросам безопасности ИПП при длительном применении, отсутствуют. В этой связи проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 15.11.2023, показавший, что длительное применение ИПП связано с возможным развитием многочисленных побочных эффектов. В первых публикациях были рассмотрены вероятные побочные эффекты при долгосрочном применении ИПП: развитие инфекций, повышенный риск переломов и патология почек и возможные побочные эффекты: риск онкологических заболеваний и электролитные нарушения. В рамках данного обзора рассматривается возможный кардиоваскулярный риск длительного применения ИПП и ряд редких побочных эффектов, многие из которых описаны в последние годы. Ключом к смягчению побочных эффектов является рациональное применение ИПП в минимально эффективной дозе и в кратчайшие сроки. При наличии четких показаний к длительному назначению ИПП следует проводить мониторинг, направленный на выявление побочных эффектов.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, лекарственная безопасность, побочные эффекты, сердечно-сосудистый риск, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, инфаркт миокарда, инсульт, деменция, эректильная дисфункция, сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

Для цитирования: Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Возможный сердечно-сосудистый риск и редкие побочные эффекты. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (3): 111–118. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00380

Review

Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Possible cardiovascular risk and rare side effects

Dmitry I. Trukhan✉

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Proton pump inhibitors are the most effective drugs for the treatment of acid-related diseases. In recent decades, the use of PPIs has increased exponentially. For a long time, PPIs were considered completely safe drugs for both short-term and long-term use. However, modern clinical guidelines note that when prescribing PPIs in large doses for a long period, the possibility of side effects should be taken into account. There are no reviews in the domestic literature on the safety of PPIs during long-term use. In this regard, a search was conducted in the PubMed and Scopus information databases for publications on the safety of PPI use, including sources up to November 15, 2023, which showed that long-term use of PPIs is associated with the possible development of numerous side effects. The first publications examined the likely side effects of long-term use of PPIs: the development of infections, increased risk of fractures and kidney pathology, and possible side effects: the risk of cancer and electrolyte disturbances. This review examines the possible cardiovascular risk of long-term PPI use and a number of rare side effects, many of which have been described in recent years. The key to mitigating side effects is judicious use of PPIs at the lowest effective dose and as quickly as possible. If there are clear indications for long-term PPI use, monitoring should be carried out to identify side effects.

Keywords: proton pump inhibitors, drug safety, side effects, cardiovascular risk, adverse cardiovascular events, myocardial infarction, stroke, dementia, erectile dysfunction, diabetes mellitus, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease.

For citation: Trukhan D.I. Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Possible cardiovascular risk and rare side effects. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (3): 111–118. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00380

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний [1, 2]. В последние десятилетия использование ИПП растет в геометрической прогрессии [3].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых, являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран [4, 5].

В отечественной литературе обзоры, посвященные вопросам безопасности ИПП при длительном применении, отсутствуют. В этой связи проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 15.11.2023, показавший, что длительное применение ИПП связано с возможным развитием многочисленных побочных эффектов. В первых публикациях были рассмотрены вероятные побочные эффекты при долгосрочном применении ИПП: развитие инфекций, повышенный риск переломов и патология почек [6] и возможные побочные эффекты: риск онкологических заболеваний и электролитные нарушения [7]. Рассмотрим теперь сердечно-сосудистый риск и ряд редких побочных эффектов, связанных с долгосрочной терапией ИПП.

Кардиоваскулярный риск

Повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, связанный с ИПП, может быть связан с рядом механизмов, включая повышение уровня асимметричного диметиларгинина в плазме (АДМА), вызывающего ингибирование выработки оксида азота в сосудах за счет ингибирования фермента синтазы оксида азота, эндотелиальную дисфункцию, гипомагниемия и гипокальциемию, снижение уровней витамина С и витамина В₁₂ [8, 9].

В исследовании ученых из США у пользователей ИПП [10] чаще отмечалась гипомагниемия и в среднем за 5 лет наблюдения произошло 684 случая ССЗ. У пользователей ИПП был более высокий риск ССЗ (отношение рисков – ОР 1,31, 95% доверительный интервал – ДИ 1,10–1,57), чем у тех, кто не употреблял ИПП.

По данным метаанализа 17 рандомизированных контролируемых клинических исследований (РККИ) (n=7540) у пациентов, принимавших ИПП при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [11], риск серьезных сердечно-сосудистых событий был на 70% выше (ОР 1,70, 95% ДИ 1,13–2,56, p=0,01). Кроме того, более высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий отмечен в подгруппе омепразола (ОР 3,17, 95% ДИ 1,43–7,03, p=0,004) и в подгруппе длительного лечения ИПП (ОР 2,33, 95% ДИ 1,33–4,08, p=0,003).

В метаанализе 11 исследований (29 235 пациентов, принимавших ИПП в сравнении с 55 494 пациентами, не принимавшими ИПП) [12], риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,23–1,53, p<0,00001), инфаркта миокарда – ИМ (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,26–1,57, p<0,00001), тромбоза стента (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,13–1,70, p=0,002) и реваскуляризации целевых сосудов (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,01–1,61, p=0,04) повышался у принимавших ИПП.

Метаанализ 7 обсервационных исследований [13] также выявил связь между применением ИПП и повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 1,25, 95% ДИ 1,11–1,42, p<0,001). Другой метаанализ 15 РККИ (50 366 пациентов) показал

[14], что у пациентов, не принимавших ИПП, был значительно меньший риск МАСЕ (ОР 0,82, 95% ДИ 0,77–0,88), рецидива ИМ (ОР 0,72, 95% ДИ 0,57–0,90) тромбоза стента (ОР 0,71, 95% ДИ 0,56–0,92), реваскуляризации целевого сосуда (ОР 0,77, 95% ДИ 0,63–0,93) и инсульта (ОР 0,72, 95% ДИ 0,67–0,76).

Инфаркт миокарда

Американские ученые предполагают [15], что повышенный уровень АДМА, вызванный применением ИПП, увеличивает риск ИМ за счет блокирования фермента диметиларгининдимериламиногидролазы (ДДАГ). Синтаза оксида азота блокируется АДМА, что приводит к снижению продукции NO, усилению сокращения сосудов и снижению расслабления сосудов [15].

По данным британского исследования «случай–контроль» [16], у пациентов в возрасте от 25 до 65 лет, начавших лечение ИПП, наблюдался повышенный риск инфаркта миокарда (скорректированное отношение шансов – ОШ 2,8; 95% ДИ 2,6–3,0). В гнездовом исследовании «случай–контроль», проведенном в Тайване, приняли участие 27 624 пациента [17]. Было показано, что длительное применение ИПП или высоких доз ИПП повышало риск впервые возникшего острого ИМ у пациентов (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,45–1,69), у которых в анамнезе не было ишемической болезни сердца. Исследователи отметили, что повышают риск ИМ все принимаемые ИПП (омепразол, эзомепразол, пантопразол, лансопразол и рабепразол).

Инсульт

Использование ИПП повышает риск инсульта за счет повышения уровня АДМА в плазме и снижения уровня NO [18]. Ученые из Южной Кореи провели многомерный регрессионный анализ Кокса, который показал связь длительного использования ИПП с развитием заболеваний мелких сосудов головного мозга и глубокой гиперинтенсивности белого вещества, что может быть причиной развития инсульта или снижения когнитивных функций [19].

По данным ретроспективного датского общенационального когортного исследования, в котором приняли участие 214 998 человек [20], риск впервые возникшего ишемического инсульта (ОР 1,13; 95% ДИ 1,08–1,19) и ИМ (ОР 1,31, ДИ 1,23–1,39) был повышен у пациентов, принимавших ИПП. Высокие дозы ИПП были связаны с увеличением частоты ишемического инсульта (ОР 1,31, ДИ 1,21–1,42) и ИМ (ОР 1,43, ДИ 1,30–1,57). Применение H₂-гистаминоблокаторов не было значимо связано с ишемическим инсультом (ОР 1,02, ДИ 0,84–1,24) или ИМ (ОР 1,15, ДИ 0,92–1,43). Длительный прием ИПП, по сравнению с теми, кто их не принимал, на 29% (ДИ 5–59%) повышал риск ишемического инсульта и на 36% (ДИ 7–73%) риск ИМ в течение 6 мес.

В ретроспективном общенациональном когортном исследовании [21], проведенном на Тайване (198 148 курсов лечения ИПП и контрольные периоды без использования ИПП), было обнаружено, что использова-

ние ИПП положительно связано с повышенным риском госпитализации по поводу ишемического инсульта (ОР 1,36 95% ДИ 1,14–1,620, $p=0,001$). В ходе гнездового анализа «случай–контроль» было выявлено 15 378 пациентов, госпитализированных по поводу ишемического инсульта, и их сравнили с 15 378 соответствующими контрольными группами. Была выявлена связь между применением ИПП и повышенным цереброваскулярным риском, а скорректированные отношения шансов для применения ИПП составили 1,77 (95% ДИ 1,45–2,18, $p<0,001$) в течение 30 дней, 1,65 (95% ДИ 1,31–2,08, $p<0,001$) между 31 и 90 днями и 1,28 (95% ДИ 1,03–1,59, $p=0,025$) между 91 и 180 днями до начала первого ишемического инсульта.

Проспективный анализ участников из Британского биобанка (492 479) показал [22], что регулярное использование ИПП было связано с увеличением риска инсульта на 16% по сравнению с теми, кто не принимал ИПП (ОР 1,16, 95% ДИ 1,06–1,27).

Согласно метаанализу 14 обсервационных исследований (13 когортных исследований и 1 исследование «случай–контроль») [23] у пациентов, принимавших ИПП, наблюдался более высокий риск инсульта (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,08–1,36), ИМ (ОШ 1,23, 95% ДИ 1,14–1,32), сердечно-сосудистой смерти (ОШ 1,83, 95% ДИ 1,69–1,98) и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,05–1,40).

Однако ряд метаанализов и обзоров не выявил повышения кардиоваскулярного риска при приеме пациентами ИПП [24–28].

Деменция

Сведения о риске развития деменции также неоднозначны. Несколько доклинических отчетов показывают, что ИПП могут повышать уровни β -амилоидного пептида (A β), взаимодействовать с тау-белком и влиять на микроокружение нейронов посредством нескольких механизмов [29].

В немецком проспективном когортном исследовании [30] проанализированы данные 73 679 участников в возрасте 75 лет и старше, не страдавших деменцией на исходном уровне. Пациенты, регулярно получавшие лечение ИПП ($n=2950$; средний возраст 83,8 года; 77,9% женщины), имели значительно повышенный риск развития деменции (ОР 1,44, 95% ДИ 1,36–1,52; $p<0,001$) по сравнению с пациентами, не получавшими лечение ИПП ($n=70 729$; средний возраст 83,0 года; 73,6% женщины).

В метаанализ китайских ученых было включено 6 исследований [31], в которых приняли участие в общей сложности 166 146 человек. Общий результат продемонстрировал значительное увеличение риска деменции при использовании ИПП (ОР 1,29, 95% ДИ 1,12–1,49). При анализе подгрупп обнаружена значительная связь между применением ИПП и риском деменции в Европе (ОР 1,46, 95% ДИ 1,23–1,73) и среди участников в возрасте ≥ 65 лет (ОР 1,39, 95% ДИ 1,17–1,65). Для периода наблюдения за фактором ≥ 5 лет объединенный

ОР составил 1,28 (95% ДИ 1,12–1,46), демонстрируя 1,28-кратное увеличение риска деменции среди пользователей ИПП.

В систематическом обзоре и метаанализе 9 обсервационных исследований с 204 108 случаями деменции [32] отмечено повышение риска развития деменции (ОР 1,16, 95% ДИ 1,00–1,35) между применением/неприменением ИПП.

Китайские ученые на основе проспективного анализа [33] данных британского биобанка в 501 002 человека (женщины 54,4%, в возрасте от 40 до 70 лет), у которых не было деменции на исходном уровне, сравнили показатели заболеваемости деменцией всех причин, болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией между принимавшими/не принимавшими ИПП (медиана продолжительности наблюдения 9,0 лет). Частота случаев деменции всех причин среди пользователей ИПП составила 1,06 событий на 1 тыс. человеко-лет по сравнению с 0,51 событий на 1 тыс. человеко-лет среди тех, кто не употреблял ИПП. После корректировки на несколько факторов и показаний, ОР у пользователей ИПП составил 1,20 (95% ДИ 1,07–1,35) для случаев деменции по любой причине, 1,23 (95% ДИ 1,02–1,49) для болезни Альцгеймера и 1,32 (95% ДИ 1,05–1,67) для сосудистой деменции.

Датские ученые провели оценку связи между совокупным использованием ИПП и деменцией в разном возрасте в общенациональной датской когорте из 1 983 785 человек в возрасте от 60 до 75 лет в период с 2000 по 2018 г. [34]. За время наблюдения было зарегистрировано 99 384 случая деменции по всем причинам. Коэффициент заболеваемости деменцией у пациентов, когда-либо принимавших ИПП, по сравнению с никогда не принимавшими ИПП, составил 1,36 (95% ДИ 1,29–1,43) для возраста от 60 до 69 лет на момент постановки диагноза, 1,12 (1,09–1,15) – для возраста от 70 до 79 лет, 1,06 (1,03–1,09) – для 80–89 лет и 1,03 (0,91–1,17) для 90+ лет.

Португальские ученые выявили 393 статьи, в которых рассматривалась связь приема ИПП и развития деменции, из которых 28 были включены в обзор, из них 8 систематических обзоров, 1 клиническое исследование, 15 обсервационных исследований, 3 исследования типа «случай–контроль» и 1 перекрестное обсервационное исследование. Авторы отметили, что большинство исследований, классифицированных с самым высоким уровнем доказательности, не выявили статистически значимой связи между применением ИПП и развитием когнитивных нарушений или деменции [35]. Также не выявлено значимой связи между применением ИПП и деменцией и в ряде метаанализов [36–38].

Эректильная дисфункция

ИПП могут способствовать нарушению выработки оксида азота и эндотелиальной дисфункции [39], поэтому их следует рассматривать как потенциальную причину эректильной дисфункции у здоровых молодых пациентов и как причину или фактор, способствующий эрек-

тильной дисфункции у пожилых пациентов, у которых эректильная дисфункция часто связана с возрастом или сопутствующими заболеваниями [39]. Обсуждается связь ИПП с гиперпролактинемией, которая может привести к множеству сексуальных и репродуктивных проблем [40].

Шведские ученые провели подробный фармакодинамический анализ [41], объединив исследования *in silico* и *in vitro*, чтобы определить нецелевой эффект одного из наиболее часто используемых ИПП, эзопрезола, на ключевой фермент биосинтеза ацетилхолина человека – холин-ацетилтрансфераза, который является ключевым ферментом холинергической системы сперматозоидов, регулирующей подвижность, концентрацию и качество сперматозоидов. Эзопрезол существенно снижал как общее количество подвижных сперматозоидов (на 36%, $p < 0,001$; и на 21% $p < 0,0001$, при 10 и 100 нМ соответственно), так и общее количество сперматозоидов с прогрессивной подвижностью (на 42%, $p < 0,0016$ и на 26%, $p < 0,0001$ соответственно) через 60 мин по сравнению с 20-минутной инкубацией в функциональном анализе *ex vivo*, проведенном на эякулированной человеческой сперме.

В пакистанское исследование [42] были включены пациенты мужского пола, которые регулярно принимали ИПП в течение ≥ 3 мес. Среди 65 включенных участников пациенты с жалобами сексуального характера имели значительные различия в средних уровнях сыворотки пролактина ($p < 0,001$), глобулинов, связывающих половые гормоны ($p = 0,043$), общего тестостерона ($p < 0,001$) и прогестерона ($p = 0,001$) по сравнению с другими пациентами без сексуальных жалоб. Выявлены статистически значимые корреляции сывороточных уровней глобулинов, связывающих половые гормоны ($p = 0,003$), общего тестостерона ($p = 0,008$) и прогестерона ($p < 0,001$) с уровнем сывороточного пролактина. Аналогично, статистически значимые различия наблюдались в отношении снижения либидо ($p = 0,001$), эректильной дисфункции ($p = 0,001$) и снижения массы спермы ($p < 0,001$) между нормальными и гиперпролактинемическими потребителями ИПП. Авторы считают, что длительное применение ИПП может вызывать нарушения гормональной системы с последующими сексуальными осложнениями.

Сахарный диабет

Группой ученых из США и Китая был проведен проспективный анализ трех крупных проспективных когортных исследований, включивших 204 689 участников, не страдающих диабетом. В ходе исследования установлено, что риск развития сахарного диабета (СД) 2-го типа увеличивался с увеличением продолжительности приема ИПП. Полностью скорректированные относительные риски (ОР) составили 1,05 (95% ДИ от 0,93 до 1,19) для участников, которые использовали ИПП в течение до двух лет, и 1,26 (95% ДИ от 1,18 до 1,35) – для участников, которые использовали ИПП в течение более двух лет по сравнению с лицами, не принимавшими ИПП [43].

Итальянские ученые провели исследование «случай–контроль» среди 777 420 пациентов, впервые получавших ИПП в период с 2010 по 2015 г. в Ломбардии, Италия [44]. В общей сложности 50 535 человек с диагнозом СД до 2020 г. были сопоставлены с равным количеством контрольной группы, случайно выбранной из членов когорты в соответствии с возрастом, полом и клиническим статусом. По сравнению с пациентами, принимавшими ИПП менее 8 нед, у пациентов, которые принимали ИПП в течение от 8 нед до 6 мес, от 6 мес и до 2 лет и более 2 лет, наблюдались более высокие шансы развития СД: 19% (95% ДИ 15–24), 43% (95% ДИ 38–49) и 56% (95% ДИ 49–64) соответственно. Анализ чувствительности показал, что связь была последовательной и устойчивой.

В метаанализ китайских ученых вошли 9 исследований с общим числом участников 867 185 человек [45]. Результаты показали, что применение ИПП увеличивает риск развития СД (ОШ 1,23, 95% ДИ 1,05–1,43). Анализ чувствительности также подтвердил стабильность результатов.

В роттердамском исследовании [46] в проспективную популяционную группу из 14 926 человек в возрасте 45 лет и старше был включен в общей сложности 9531 человек, не имевший СД 2-го типа на исходном уровне. Авторы установили, что текущее использование ИПП было связано с повышенным риском возникновения СД (ОР 1,69, 95% ДИ 1,36–2,10). Эффект зависел от дозы, причем самый высокий риск (ОР 1,88, 95% ДИ 1,29–2,75) наблюдался у лиц, принимавших более одной определенной суточной дозы.

Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких

Несколько исследований, результаты которых опубликованы в текущем десятилетии, предполагают наличие связи приема ИПП с развитием бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

В общенациональном исследовании «случай–контроль», проведенном в Тайване [47], пациенты, которые использовали ИПП и у которых впервые возникла БА ($n = 20\ 344$), были отнесены к когорте случаев и сопоставлены в соотношении 1:1 с контрольной группой, у которой впоследствии БА не развилась. Установлена значительная и дозозависимая связь между применением ИПП и риском развития БА. Скорректированные ОР составили 1,24 (95% ДИ 1,15–1,33), 1,39 (95% ДИ, 1,28–1,50) и 1,61 (95% ДИ, 1,43–1,81) для мужчин, получивших 31–120 кумулятивные суточные дозы, 120–365 и > 365 суточных доз соответственно по сравнению с теми, кто не принимал ИПП. Мужчины подвергались более высокому риску развития БА при длительном использовании ИПП по сравнению с женщинами. Стратифицированный анализ, основанный на конкретном препарате ИПП, показал, что воздействие лансопризола, пантопризола, омепразола и эзопрезола было связано с последующим риском развития БА. Эта связь

оставалась постоянной для разных возрастных групп, полов, демографических факторов, показаний к использованию ИПП, показателей индекса коморбидности Чарльсона и других атопических заболеваний.

В рамках общенационального когортного исследования были собраны данные реестров в Швеции с 1 января 2007 г. по 31 декабря 2016 г. Дети и подростки 17 лет и младше были сопоставлены по возрасту и баллу склонности к 80 870 парам тех, кто принимал ИПП и тех, кто не принимал [48]. Среди 80 870 пар (63% девочек; средний возраст 12,9 года) у тех, кто принимал ИПП, наблюдался более высокий уровень заболеваемости БА (21,8 событий на 1 тыс. человеко-лет) по сравнению с теми, кто не принимал (14,0 событий на 1 тыс. человеко-лет) с ОР 1,57 (95% ДИ 1,49–1,64). Риск БА был значительно повышен во всех возрастных группах. ОР для отдельных ИПП составил 1,64 (95% ДИ 1,50–1,79) для эзомепразола, 1,49 (95% ДИ 1,25–1,78) для лансопразола, 1,43 (95% ДИ 1,35–1,51) для омепразола и 2,33 (95% ДИ 1,30–4,18) для пантопразола. При анализе времени начала БА после начала приема ИПП ОР составил 1,62 (95% ДИ 1,42–1,85) в течение 0–90 дней, 1,73 (95% ДИ 1,52–1,98) в течение 91–180 дней и 1,53 (95% ДИ 1,52–1,98) в течение 91–180 дней (95% ДИ 1,45–1,62) в течение 181 дня до конца наблюдения. Связь была последовательной во всех анализах чувствительности, включая сопоставление оценок склонности высокого измерения (ОР 1,48; 95% ДИ 1,41–1,55).

Ученые из Австралии указывают на наличие связи между ГЭРБ и ХОБЛ, которая была подтверждена применением подхода, основанного на симметрии последовательностей, который продемонстрировал, что начало лечения ИПП потенциально связано с прогрессированием или обострением ХОБЛ [49]. Начало приема омепразола было связано с повышением риска начала ХОБЛ на 29% (ОШ 1,29, 95% ДИ 1,22–1,36). Начало применения эзомепразола, рабепразола, пантопразола или лансопразола было связано с увеличением риска на 25%, 15%, 8% и 8% соответственно.

Для выяснения причинно-следственных механизмов связи ИПП с бронхообструктивными заболеваниями необходимы дополнительные проспективные исследования.

Дерматологические побочные реакции ИПП многочисленны и разнообразны [50]. К редким кожным побочным реакциям относится синдром бабуина (SDRIFE-синдром – симметричная интертригинальная и изгибная экзантема, связанная с лекарственными средствами) [51]. Описано развитие SDRIFE-синдрома в результате применения омепразола [52], пантопразола [53], итальянские дерматологи опубликовали 3 случая развития SDRIFE после применения ИПП [54].

К редким побочным эффектам эзомепразола, который в настоящее время является наиболее широко назначаемым ИПП [55], относятся галакторея [55], рабдомиолиз [56–58], агранулоцитоз [59], DRESS синдром

[60–62], лекарственно-индуцированная красная волчанка [63–65]. Все упомянутые побочные эффекты (за исключением агранулоцитоза) отсутствуют в разделе «побочное действие» описания активного вещества эзомепразол в справочнике Видаль*.

К наиболее распространенным побочным эффектам ИПП относятся гастроэнтерологические (диарея, запор, боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм) и головная боль [66]. В дифференциальной диагностике одним из основополагающих является тезис Роберта Хэгллина о том, что «частые болезни встречаются часто, а редкие – редко», экстраполируя его на побочные эффекты, можно сказать, что частые побочные эффекты встречаются часто, а редкие – редко. Однако, в отдельном конкретном случае, теория вероятности не имеет никакого значения. Является ли побочный эффект редким или распространенным, не меняет шансов у одного конкретного пациента.

Обсуждение

Из текущего обзора, а также предшествующих публикаций, посвященным вероятным [6] и возможным [7] побочным эффектам ИПП видно, что длительное применение ИПП может сопровождаться развитием разнообразных побочных эффектов.

Следует помнить, что важными составляющими рациональной фармакотерапии являются мультиморбидность/коморбидность и лекарственная безопасность [67, 68]. К базисным причинам мультиморбидности/коморбидности относится непосредственно связанная с вопросами лекарственной безопасности причина – «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [68, 69].

Анализ назначений ИПП в Европе [70] и США [3] показал, что примерно половина рецептов на ИПП оказались с несоответствующими показаниями. Основными причинами неправильного применения ИПП являются профилактика гастроудоденальных язв у пациентов без факторов риска, профилактика стрессовых язв у пациентов, не госпитализированных в отделения интенсивной терапии, сопровождение монотерапии глюкокортикоидными и антитромбоцитарная/антикоагулянтная терапия у пациентов без риска повреждение желудка, излишнее лечение функциональной диспепсии [71]. В условиях стационара, а также в амбулаторной практике преобладает значительное чрезмерное и неправильное использование ИПП [72–74]. Наиболее важными последствиями излишнего назначения ИПП являются увеличение медицинских расходов и риск долгосрочных побочных эффектов [74].

Четких определений долгосрочной терапии ИПП нет. В клиническом контексте использование ИПП в течение более 8 нед может быть разумным определением длительного применения у пациентов с симптомами ГЭРБ и более 4 нед у пациентов с функциональной диспепсией или язвенной болезнью [75].

* URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1270>

В канадских рекомендациях предлагается отменить назначение ИПП (снижение дозы, прекращение или использование дозировки «по требованию») у взрослых, которые завершили как минимум 4 нед лечения ИПП по поводу ГЭРБ или эзофагита легкой/средней степени тяжести, при отсутствии клинической симптоматики [76].

Рекомендации не распространяются на пациентов, у кого есть или были пищевод Барретта, эрозивный эзофагит C/D, документально подтвержденные кровоточащие язвы желудочно-кишечного тракта в анамнезе [76]. Следовательно, таких пациентов следует контролировать на предмет побочных эффектов, связанных с использованием долгосрочной терапии ИПП. Риск побочных эффектов, связанных с применением ИПП, выше у пациентов пожилого возраста, при наличии коморбидных заболеваний, сопутствующего приема лекарственных препаратов [77].

Приведем ключевые положения из рекомендаций экспертов Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA, 2022), посвященных вопросу отмены ИПП: 1) следует ограничить ненадлежащее использование ИПП, такое как чрезмерное употребление, неправильное применение, высокие дозы ИПП без четких показаний и назначение препаратов не по назначению; 2) ИПП всегда следует применять в течение как можно более короткой продолжительности и в минимальной

эффективной дозе для купирования симптомов легкой и средней степени тяжести; 3) пациентам с четкими показаниями следует продолжать длительное применение ИПП под регулярным контролем; 4) большинству пациентов с показаниями к хроническому использованию ИПП, которые принимают дозу 2 раза в день, следует рассмотреть возможность перехода на ИПП один раз в день [78].

Следует отметить, что в сравнительных исследованиях отмечается, что риск побочных эффектов при использовании H₂-гистаминоблокаторов существенно ниже или отсутствует [20, 79–91].

Заключение

Ключом к смягчению побочных эффектов является рациональное применение ИПП в минимально эффективной дозе и в кратчайшие сроки. При наличии четких показаний к длительному назначению ИПП следует проводить мониторинг, направленный на выявление побочных эффектов.

Статья о вероятных побочных эффектах долгосрочной терапии ингибиторами протонной помпы была опубликована в №1, 2024, статья о возможных побочных эффектах – в №2, 2024.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V. et al. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V. et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70 (in Russian).
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97 (in Russian).
- Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton pump inhibitors and the kidney: implications of current evidence for clinical practice and when and how to deprescribe. *Am J Kidney Dis*. 2020;75:497–507. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.07.012
- 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5155
- 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5155 (in Russian).
- Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Шевченко Г.Ю. Контроль гликемии у коморбидных пациентов – важный компонент в профилактике прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(16):60-7. DOI: 10.21518/ms2023-307
- Trukhan D.I., Davidov E.L., Shevchenko G.Yu. Glycaemic control in comorbid patients: an important element of CVD progression prevention. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(16):60-7. DOI: 10.21518/ms2023-307 (in Russian).
- Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Вероятные побочные эффекты. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(1):56-64.
- Trukhan D.I. Drug safety: long-term therapy with proton pump inhibitors is in focus. Probable side effects. *Clinical review for general practice*. 2024;5(1):56-64. (in Russian).
- Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Возможные побочные эффекты. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(2).
- Trukhan D.I. Drug safety: long-term therapy with proton pump inhibitors is in focus. Possible side effects. *Clinical review for general practice*. 2024;5(2) (in Russian).
- Ariel H, Cooke JP. Cardiovascular risk of proton pump inhibitors. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2019;15:214-19. DOI: 10.14797/mdcj-15-3-214
- Koyyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapie*. 2021;76(1):13-21. DOI: 10.1016/j.therap.2020.06.019
- Rooney MR, Bell EJ, Alonso A et al. Proton Pump Inhibitor Use, Hypomagnesemia and Risk of Cardiovascular Diseases: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(8):677-83. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001420
- Sun S, Cui Z, Zhou M et al. Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:e12926 DOI: 10.1111/nmo.12926
- Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang WQ. Is the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012-2016). *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):3. DOI: 10.1186/s12872-016-0453-6
- Batchelor R, Kumar R, Gilmartin-Thomas JFM et al. Systematic review with meta-analysis: risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(8):780-96. DOI: 10.1111/apt.14955
- Pang J, Wu Q, Zhang Z et al. Efficacy and safety of clopidogrel only vs. clopidogrel added proton pump inhibitors in the treatment of patients

- with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019;23:100317. DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.12.016
15. Freedberg DE, Yang YX, Abrams JA. Proton pump inhibitors and myocardial infarction. *Gastroenterology.* 2015;149:830-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.002
 16. Qian Y, Jick S. Proton-pump inhibitor use and myocardial infarction: a nested case-control study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Epidemiology.* 2020;31:423-31. DOI: 10.1097/EDE.0000000000001152
 17. Tseng HJ, Cheng CM, Tsai SJ et al. Proton pump inhibitor exposure and acute myocardial infarction risk: a nested cohort study. *Cardiovasc Toxicol.* 2021;21:444-50. DOI: 10.1007/s12012-021-09637-2
 18. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation.* 2013;128:845-53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003602
 19. Kang MK, Shin JH, Kim TJ et al. Use of proton pump inhibitor may be associated with progression of cerebral small vessel disease. *PLoS One.* 2022;17:e0279257. DOI: 10.1371/journal.pone.0279257
 20. Sehested TSG, Gerds TA, Fosbøl EL et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *J Intern Med.* 2018;283:268-81. DOI: 10.1111/joim.12698
 21. Wang YF, Chen YT, Luo JC et al. Proton-pump inhibitor use and the risk of first-time ischemic stroke in the general population: a nationwide population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1084-93. DOI: 10.1038/ajg.2017.101
 22. Yang M, He Q, Gao F et al. Regular use of proton-pump inhibitors and risk of stroke: a population-based cohort study and meta-analysis of randomized-controlled trials. *BMC Med.* 2021;19:316 DOI: 10.1186/s12916-021-02180-5
 23. Li S, Liu F, Chen C et al. Real-world relationship between proton pump inhibitors and cerebro-cardiovascular outcomes independent of clopidogrel. *Int Heart J.* 2019;60:910-18 DOI: 10.1536/ihj.18-584
 24. Farhat N, Fortin Y, Haddad N et al. Systematic review and meta-analysis of adverse cardiovascular events associated with proton pump inhibitors used alone or in combination with antiplatelet agents. *Crit Rev Toxicol.* 2019;49:215-61. DOI: 10.1080/10408444.2019.1583167
 25. Nolde M, Ahn N, Dreischulte TA et al. The long-term risk for myocardial infarction or stroke after proton pump inhibitor therapy (2008-2018). *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54:1033-40. DOI: 10.1111/apt.16565
 26. Shang YS, Zhong PY, Ma Y et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in patients with coronary artery diseases receiving oral antiplatelet agents and/or anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022;80:1-12. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001284
 27. Nolde M, Ahn N, Dreischulte T et al. Proton pump inhibitors and the risk of cardiovascular events and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med.* 2022;106:80-9. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.09.021
 28. Chui CSL, Cheung KS, Brown JP et al. Proton pump inhibitors and myocardial infarction: an application of active comparators in a self-controlled case series. *Int J Epidemiol.* 2022; 9(3):899-907. DOI: 10.1093/ije/dyac916
 29. Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA et al. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Physiopathological Mechanisms and Clinical Consequences. *Neural Plast.* 2018;2018:5257285. DOI: 10.1155/2018/5257285
 30. Gomm W, von Holt K, Thomé F et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):410-6. DOI: 10.1001/jama-neurol.2015.4791
 31. Zhang Y, Liang M, Sun C et al. Proton pump inhibitors use and dementia risk: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(2):139-47. DOI: 10.1007/s00228-019-02753-7
 32. Ahn N, Nolde M, Krause E et al. Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? A systematic review, meta-analysis and bias analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(2):602-16. DOI: 10.1111/bcp.15583
 33. Zhang P, Li Z, Chen P et al. Regular proton pump inhibitor use and incident dementia: population-based cohort study. *BMC Med.* 2022;20(1):271. DOI: 10.1186/s12916-022-02478-y
 34. Pourhadi N, Janbek J, Jensen-Dahm C et al. Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement.* 2023; Oct 5. DOI: 10.1002/alz.13477
 35. Caetano C, Veloso M, Borda S. Proton pump inhibitors and dementia: what association? *Dement Neuropsychol.* 2023 May 29;17:e20220048. DOI: 10.1590/1980-5764-DN-2022-0048.
 36. Desai M, Nutalapati V, Srinivasan S et al. Proton pump inhibitors do not increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Dis Esophagus* 2020;33:doaa041. DOI: 10.1093/dote/doaa041
 37. Khan MA, Yuan Y, Iqbal U et al. No association linking short-term proton pump inhibitor use to dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2020;115:671-8. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000500
 38. Hussain S, Singh A, Zameer S et al. No association between proton pump inhibitor use and risk of dementia: evidence from a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35:19-28. DOI: 10.1111/jgh.14789
 39. Perry TW. Abrupt-onset, profound erectile dysfunction in a healthy young man after initiating over-the-counter omeprazole: a case report. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):360. DOI: 10.1186/s13256-021-02981-5
 40. Ashfaq M, Haroon MZ, Alkahrman YM. Proton pump inhibitors therapy and risk of hyperprolactinemia with associated sexual disorders. *Endocr Regul.* 2022;56(2):134-47. DOI: 10.2478/enr-2022-0015
 41. Kumar A, Kumar R, Flanagan J et al. Esomeprazole reduces sperm motility index by targeting the spermic cholinergic machinery: A mechanistic study for the association between use of proton pump inhibitors and reduced sperm motility index. *Biochem Pharmacol.* 2020;182:114212. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114212
 42. Ashfaq M, Khan Q, Haroon MZ et al. Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy and its Effect on Endocrine Hormones in Selected Patient Population. *Horm Metab Res.* 2023;55(3):205-11. DOI: 10.1055/a-2009-9629
 43. Yuan J, He O, Nguyen LH et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Gut.* 2020;Sep 28;gutjnl-2020-322557. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322557
 44. Ciardullo S, Rea F, Savaré L et al. Prolonged Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Type 2 Diabetes: Results From a Large Population-Based Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(7):e2671-e2679. DOI: 10.1210/clinem/dgac231
 45. Guo YR, Liu XM, Wang GX. Exposure to proton pump inhibitors and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *World J Diabetes.* 2023;14(2):120-9. DOI: 10.4239/wjd.v14.i2.120
 46. Czarniak P, Ahmadizar F, Hughes J et al. Proton pump inhibitors are associated with incident type 2 diabetes mellitus in a prospective population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(6):2718-26. DOI: 10.1111/bcp.15182
 47. Wang WT, Li CY, Chang YT et al. Proton-pump inhibitors are associated with an increased risk of asthma: A nationwide nested case-control study. *Allergy Asthma Proc.* 2023;44(5):345-53. DOI: 10.2500/aap.2023.44.230035
 48. Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, Svanström H, Pasternak B. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Asthma in Children. *JAMA Pediatr.* 2021;175(4):394-403. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.5710
 49. Janetzki JL, Sykes MJ, Ward MB, Pratt NL. Proton pump inhibitors may contribute to progression or development of chronic obstructive pulmonary disease – A sequence symmetry analysis approach. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(6):1687-94. DOI: 10.1111/jcpt.13520
 50. Salloum A, Nasr D, Maalouf D. Dermatologic adverse reactions to proton-pump inhibitors: A synthesized review. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(4):1073-9. DOI: 10.1111/jocd.13763
 51. Трухан Д.И. Синдром бабуина или симметричная интертригинальная и изгибная экзантема, связанная с лекарственными средствами. Обзор клинических случаев. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023;4(5):63-70. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00236. Trukhan D.I. Baboon syndrome or symmetric intertriginous and flexural exanthemas associated with medicines. Review of clinical cases. *Clinical review for general practice.* 2023;4(5):63-70. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00236 (in Russian).
 52. Kardaun SH, Tupker RA. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (Baboon syndrome) induced by omeprazole. *Int J Dermatol.* 2012;51(9):1134-7. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04689.x
 53. Kothari R, Pal R, Bhatnagar A, Kishore K, Patil C. A rare case of symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema due to pantoprazole. *Int J Dermatol.* 2022 Sep;61(9):e330-e331. DOI: 10.1111/ijd.16155
 54. Spigariolo CB, Barei F, Maronese CA et al. Three cases of symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by proton-pump inhibitors. *Australas J Dermatol.* 2022;63(4):509-12. DOI: 10.1111/ajd.13905
 55. Pipaliya N, Solanke D, Rathi C et al. Esomeprazole induced galactorrhea: a novel side effect. *Clin J Gastroenterol.* 2016;9(1):13-6. DOI: 10.1007/s12328-015-0622-7

56. Tröger U, Reiche I, Jepsen MS et al. Esomeprazole-induced rhabdomyolysis in a patient with heart failure. *Intensive Care Med.* 2010;36(7):1278-9. DOI: 10.1007/s00134-010-1854-0
57. Jeon DH, Kim Y, Kim MJ et al. Rhabdomyolysis associated with single-dose intravenous esomeprazole administration: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(29):e4313. DOI: 10.1097/MD.0000000000004313
58. Nishikawa J, Hosokawa A, Fuchino M et al. Rhabdomyolysis associated with long-term treatment of esomeprazole. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2018;115(3):299-304. DOI: 10.11405/nisshoshi.115.299
59. Dury S, Nardi J, Gozalo C et al. Agranulocytosis induced by proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(10):859. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318236f18a
60. Caboni S, Gunera-Saad N, Ktiouet-Abassi S et al. Esomeprazole-induced DRESS syndrome. Studies of cross-reactivity among proton-pump inhibitor drugs. *Allergy.* 2007;62(11):1342-3. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01428.x
61. Derlon V, Audibert G, Barbaud A, Mertes PM. DRESS in intensive care unit: a challenging diagnosis and treatment. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33(12):693-5. DOI: 10.1016/j.annfar.2014.08.007
62. Zaiem A, Charfi O, Badri T, Elaidli S. Fatal outcome of DRESS syndrome associated with esomeprazole. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015;81(4):407-8. DOI: 10.4103/0378-6323.158636
63. Almeyad M, Regnier-Rosencher E, Carlotti A et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced and exacerbated by proton pump inhibitors. *Dermatology.* 2013;226(2):119-23. DOI: 10.1159/000346694
64. Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A. Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):342-51. DOI: 10.1111/bjd.12699
65. Gliem N, Broekaert SMC, Seitz CS et al. Esomeprazole-induced cutaneous lupus erythematosus. *Z Gastroenterol.* 2017;55(9):861-5. DOI: 10.1055/s-0043-113833
66. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R et al. Adverse effects associated with proton pump inhibitor use. *Cureus.* 2021;13:e12759. DOI: 10.7759/cureus.12759
67. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013;(4):81-7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440231>
68. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Клинический разбор в общей медицине.* 2020;(2):29-39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015
69. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача.* 2019;(2):10-8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870>
70. Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2019;(2):10-8 (in Russian).
71. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017;37:19-24. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.10.007
72. Nguyen PV, Tamaz R. Inappropriate prescription of proton pump inhibitors in a community setting. *Can J Hosp Pharm.* 2018;71:267-71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30186000/>
73. Sattayalertyanyong O, Thitilertdecha P, Auesomwang C. The inappropriate use of proton pump inhibitors during admission and after discharge: a prospective cross-sectional study. *Int J Clin Pharm.* 2020;42:174-83. DOI: 10.1007/s11096-019-00955-8
74. Agreus L, Borgquist L, Tsoposidis A et al. Significant over- and misuse of PPIs. *Lakartidningen.* 2021;118:20220. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34216475/>
75. Haastrup PF, Jarbøl DE, Thompson W et al. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8:e000563 DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000563
76. Farrell B, Pottie K, Thompson W et al. Deprescribing proton pump inhibitors: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2017;63:354-64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28500192/>
77. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf.* 2017;8:273-97 DOI: 10.1177/2042098617715381
78. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA clinical practice update on deprescribing of proton pump inhibitors: expert review. *Gastroenterology.* 2022;162:1334-42. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.247
79. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med.* 2011;124:519-26. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007
80. Markovits N, Loebstein R, Halkin H et al. The association of proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the community setting. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(8):889-95. DOI: 10.1002/jcph.316
81. Xie Y, Bowe B, Li T et al. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int.* 2017;91:1482-94. DOI: 10.1016/j.kint.2016.12.021
82. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology.* 2017;153:702-10. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.046
83. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S et al. Associations of Proton-Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2017;62(10):2821-7. DOI: 10.1007/s10620-017-4725-5
84. Azab M, Doo L, Doo DH et al. Comparison of the Hospital-Acquired Clostridium difficile Infection Risk of Using Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists for Prophylaxis and Treatment of Stress Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver.* 2017;11(6):781-88. DOI: 10.5009/gnl16568
85. Makunts T, Cohen IV, Awdishu L, Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep.* 2019;9:2282 DOI: 10.1038/s41598-019-39335-7
86. Park JH, Lee J, Yu SY et al. Comparing proton pump inhibitors with histamin-2 receptor blockers regarding the risk of osteoporotic fractures: a nested case-control study of more than 350,000 Korean patients with GERD and peptic ulcer disease. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):407. DOI: 10.1186/s12877-020-01794-3
87. Brusselaers N, Sadr-Azodi O, Engstrand L. Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *J Gastroenterol.* 2020;55:453-61. DOI: 10.1007/s00535-019-01652-z
88. Zhang XY, He QS, Jing Z et al. Effect of proton pump inhibitors on the risk of chronic kidney disease: A propensity score-based overlap weight analysis using the United Kingdom Biobank. *Front Pharmacol.* 2022;13:949699. DOI: 10.3389/fphar.2022.949699
89. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME et al. Proton pump inhibitors and risk of colorectal cancer. *Gut.* 2022;71:111-8. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325096
90. Kim HB, Kim JH, Wolf BJ. Acid suppressant use in association with incidence and severe outcomes of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(3):383-91. DOI: 10.1007/s00228-021-03255-1
91. Maret-Ouda J, Panula J, Santoni G et al. Proton pump inhibitor use and risk of pneumonia: a self-controlled case series study. *J Gastroenterol.* 2023;58(8):734-40. DOI: 10.1007/s00535-023-02007-5

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

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

Поступила в редакцию: 30.11.2023

Поступила после рецензирования: 15.12.2023

Принята к публикации: 21.12.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Dmitry I. Trukhan – Dr. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Received: 30.11.2023

Revised: 15.12.2023

Accepted: 21.12.2023



Пресс-релиз

Первый Сеченовский международный форум материнства и детства: достижения, проблемы, перспективы

Аннотация

В данном обзоре представлены результаты оригинальных исследований, посвященных проблеме преждевременных родов и невынашивания беременности, сохранения репродуктивного потенциала у онкологических больных, ранней диагностике преэклампсии и истмико-цервикальной недостаточности, новым методикам хирургического лечения пролапса гениталий, а также роли малоинвазивных технологий в диагностике внутриматочной патологии. Особого внимания заслуживают доклады Н.С. Трифоновой и соавторов, Е.В. Тимохиной, С.В. Песеговой, Д.В. Брюнина, Т.А. Джибладзе, И.А. Аполихиной и соавтора, И.В. Решетова и Л.А. Ашрафяна.

Ключевые слова: акушерство, гинекология, экстракорпоральное оплодотворение, беременность, истмико-цервикальная недостаточность, преэклампсия, генитоуринарный менопаузальный синдром, атрофия, вирус папилломы человека, онкология, пролапс тазовых органов.

Для цитирования: Первый Сеченовский международный форум материнства и детства: достижения, проблемы, перспективы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (3): 119–130. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00381

Press release

First Sechenov International Motherhood and Childhood Forum: achievements, challenges, prospects

Abstract

The paper provides the review of materials of the 1st Sechenov International Motherhood and Childhood Forum that took place on February 15–16 at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. The event was held within the framework of the PRIORITY 2030 presidential program that was intended to create the world-class research medical university by the year 2030. Lectors presented the results of original research focused on the issues of preterm birth and miscarriage, preservation of fertility in cancer patients, early diagnosis of preeclampsia and isthmio-cervical incompetence, new methods for surgical treatment of genital prolapse, as well as the role of minimally invasive techniques in the diagnosis of intrauterine abnormalities. The reports of N.S. Trifonova et al., E.V. Timokhina, S.V. Pesegova, D.V. Bryunin, T.A. Jibladze, I.A. Apolikhina, I.V. Reshetov, and L.A. Ashrafyan deserve special attention.

Keywords: obstetrics, gynecology, in vitro fertilization, pregnancy, isthmio-cervical incompetence, preeclampsia, genitourinary syndrome of menopause, atrophy, human papillomavirus, oncology, pelvic organ prolapse.

For citation: First Sechenov International Motherhood and Childhood Forum: achievements, challenges, prospects. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (3): 119–130. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00381



Вступление

В статье представлен обзор материалов I Сеченовского международного форума материнства и детства, состоявшегося 15–16 февраля 2024 г. на базе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Данное мероприятие проходило в рамках президентской программы «Приоритет-2030», которая призвана создать Исследовательский медицинский университет мирового уровня к 2030 г. Уникальность форума — это акцент на инновационные российские достижения в области охраны здоровья женщин и детей для улучшения качества оказания медицинской помощи и профилактики развития осложнений.

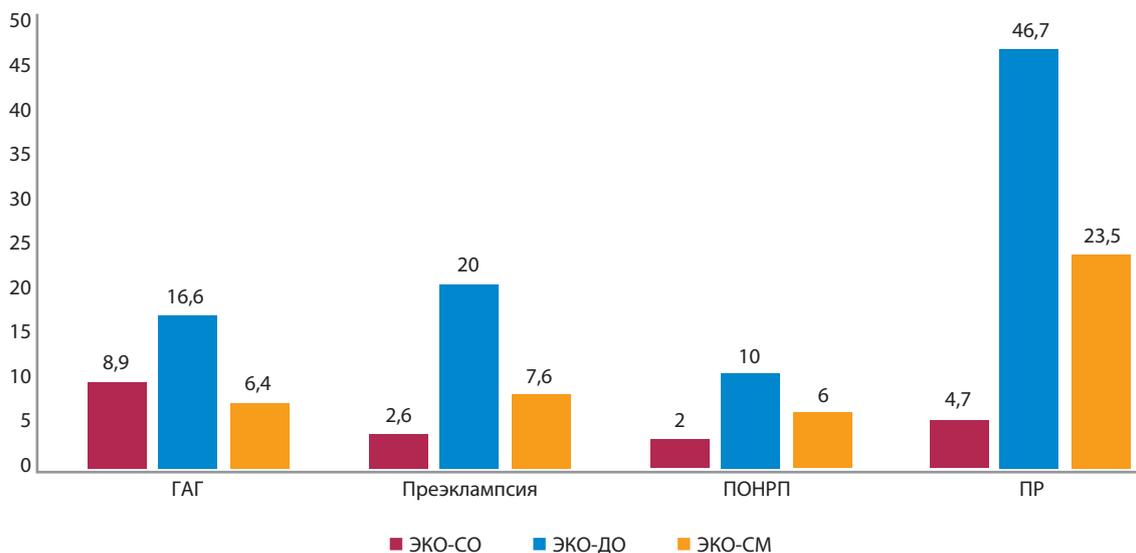
Беременность после экстракорпорального оплодотворения и риски преждевременных родов

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.Ф. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук **Н.С. Трифонова** и соавторы рассказали о рисках преждевременных родов при беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Актуальность. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), проблема бесплодия затрагивает порядка 190 млн человек в мире. На сегодняшний день вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) стали распространенной процедурой, с помощью которой рождаются тысячи детей по всему миру. По данным РАРЧ, доля преодоления бесплодия с помощью ВРТ составила 2,7% в 2021 г. и 2,4% в 2020 г. Доля циклов ВРТ продолжает расти с каждым годом, особенно циклов ВРТ с донорской яйцеклеткой. По данным РАРЧ, доля циклов ВРТ за 2021 г. выросла на 8,7%, доля циклов с донорской яйцеклеткой — на 6,7%. Однако статистически беременность после ЭКО сопровож-

Рис. 1. Осложнения периода гестации у пациенток (18–35 лет) с собственным и аллогенным генетическим материалом, а также суррогатных матерей, %.

Fig. 1. Complications of pregnancy in patients with autologous and allogeneic genetic material, as well as in surrogate mothers, %.



Примечание. ГАГ – гестационная артериальная гипертензия, ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, ПР – преждевременные роды, ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение, СО – собственные ооциты, ДО – донорские ооциты, СМ – суррогатные матери.

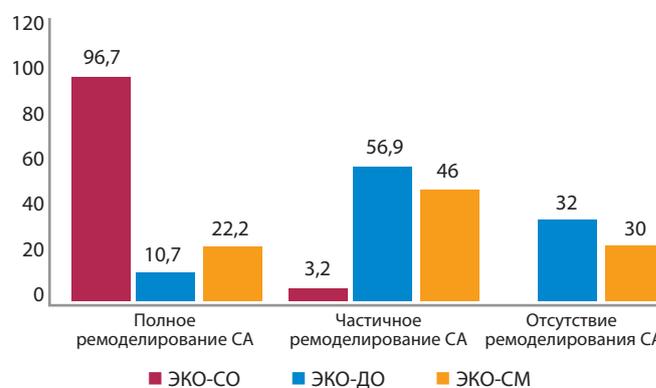
дается более высокой частотой акушерских осложнений, в том числе и преждевременными родами.

В соответствии с последним информационным бюллетенем ВОЗ, осложнения в результате преждевременных родов являются основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет. В Болонском университете в 2018 г. был проведен метаанализ, содержащий 15 когортных исследований, в который было включено порядка 61 677 одноплодных беременностей, закончившихся родами. По результатам исследования, риск спонтанных преждевременных родов у женщин, чья беременность наступила в результате ЭКО, был выше на 80%, чем у пациенток с самостоятельно наступившей беременностью. Ученые из университета Аристотеля в Греции также провели метаанализ из 9 исследований женщин с одноплодной беременностью, наступившей в результате ЭКО. Ученые выяснили, что у женщин, чья беременность наступила в результате ВРТ, риск спонтанных преждевременных родов также выше в 2 раза. Международная группа исследователей из Китая и Германии провели оценку течения беременности после ЭКО у 4328 женщин. В результате были названы 7 независимых факторов преждевременных родов: возраст менее 25 лет или более 39 лет, многоплодная беременность, предлежание плаценты, редукция эмбрионов, гестационная артериальная гипертензия, повышение уровня триглицеридов, укорочение активированного частичного тромбопластинового времени. В Университете Копенгагена ученые провели исследование женщин с донорской яйцеклеткой и выявили большой риск акушерских осложнений, особенно преждевременных родов и детей с низкой массой тела при рождении.

В исследовании, проведенном доктором медицинских наук, профессором Н.С. Трифионовой, кандидатом

Рис. 2. Особенности ремоделирования спиральных артерий у пациенток после ЭКО, %.

Fig. 2. Features of spiral artery remodeling in patients after IVF, %.



Примечание. СА – спиральные артерии.

медицинских наук. Э.В. Жуковой и ассистентом кафедры К.И. Лаврентьевой, на базе клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Университетской клинической больницы №2 приняли участие 1101 пациентка, из которых 895 пациенток были после различных программ ЭКО: собственные ооциты, донорские яйцеклетки и суррогатные матери. В результате выяснено, что частота угрозы преждевременных родов до 34 нед, а также осложнений беременности, таких как истмико-цервикальная недостаточность, артериальная гипертензия, задержка роста плода, внутрипеченочный холестаз, тяжелая преэклампсия (ПЭ) и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты во II и III триместрах была выше у женщин с донорской яйцеклеткой и составила 57,3%. Дети, рожденные в результате ЭКО с донорской яйцеклеткой, статистически

имели более низкую массу тела при рождении и более низкую оценку по шкале Апгар. Перинатальная смертность также была статистически выше в группе суррогатного материнства (рис. 1).

Особое внимание в исследовании заслуживает отсутствие ремоделирования спиральных артерий у порядка 1/3 пациенток с беременностью, наступившей после ЭКО (рис. 2).

Также представлено несколько клинических случаев пациенток, наблюдавшихся в клинике акушерства и гинекологии.

Клинический случай №1. Пациентка М., 29 лет. Перенесенные заболевания: детские инфекции, миопия слабой степени.

Предыдущие беременности:

- I беременность – своевременные самопроизвольные роды, без осложнений;
- II беременность – программа «Суррогатное материнство», неразвивающаяся беременность;
- III беременность – программа «Суррогатное материнство», преждевременные оперативные роды в 35 нед, преждевременный разрыв плодных оболочек, тазовое предлежание плода (мальчик 2590 г, 47 см, 7–8 баллов);
- IV беременность – программа «Суррогатное материнство», дихориальная диамниотическая двойня, протекала с явлениями угрозы прерывания беременности.

Поступила в Клинику акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева с жалобами на излитие околоплодных вод.

Диагноз при поступлении: беременность 30–31 нед (ЭКО). Суррогатное материнство. Дихориальная диамниотическая двойня. Косое положение I плода. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Рубец на матке после операции кесарево сечение в 2015 г.

Выполнена операция: поперечное надлобковое чревоотделение с иссечением старого кожного рубца. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте.

I – мальчик 1450 г, 40 см, 6–7 баллов

II – мальчик 1687 г, 39 см, 6–7 баллов.

Клинический случай №2. Пациентка К., 34 лет. Перенесенные заболевания: детские инфекции, хронический бронхит.

Предыдущие беременности:

- I беременность – своевременные самопроизвольные роды, без осложнений;
- II беременность – программа «Суррогатное материнство», преждевременные самопроизвольные роды в 35 нед, ПЭ (девочка 2320 г, 48 см, 7–8 баллов).
- III беременность – программа «Суррогатное материнство», дихориальная диамниотическая двойня, протекала с явлениями угрозы прерывания беременности, гестационная артериальная гипертензия с 20 нед.

Поступила в Клинику акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева с жалобами на отеки голеней и стоп, по-

вышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст.

При обследовании выявлены явления холестаза беременных: щелочная фосфатаза (ЩФ) – 441 ед/л, полиненасыщенные жирные кислоты (ЖК) – 14,7 мкмоль/л. Проводилась комплексная терапия.

Жалобы на тяжесть в затылочной области, кожный зуд, АД – 150/100 мм рт. ст. Белок в моче – 1 г/л, ЩФ – 492 ед/л, ЖК – 76,7 мкмоль/л.

Клинический диагноз: беременность 34–35 нед (ЭКО). Суррогатное материнство. Дихориальная диамниотическая двойня. Головное предлежание I плода. ПЭ тяжелой степени. Холестаз беременных.

Выполнена операция: поперечное надлобковое чревоотделение. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте.

I – мальчик 2160 г, 46 см, 7–8 баллов.

II – девочка 2370 г, 47 см, 7–8 баллов.

Заключение. Таким образом, применение вспомогательных репродуктивных технологий позволило качественно повысить уровень оказания медицинской помощи парам с бесплодием. Однако пациентки, чья беременность наступила в результате ЭКО с собственным или аллогенным генетическим материалом, заслуживают особого внимания и применения персонализированного подхода.

Современная концепция патогенеза и прогнозирования различных вариантов преэклампсии

Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.Ф. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), **Е.В. Тимохина** представила современную концепцию патогенеза и прогнозирования различных вариантов ПЭ.

Актуальность. По статистике, у 10 млн женщин ежегодно диагностируется ПЭ, 76 тыс. беременных женщин в мире ежегодно умирают от ПЭ и связанных с ней гипертензивных осложнений. На сегодняшний день принята концепция двухэтапного развития ПЭ, закладывания в I триместре генеза ПЭ, когда происходит инвазия трофобласта, гестационная трансформация спиральных артерий.

К факторам риска ПЭ относятся:

- иммунные факторы: первобеременные, наступление беременности менее чем через 1 год совместного проживания, беременность от нового партнера, интергравидарный интервал >10 лет;
- генетические факторы: наличие ПЭ у матери, сестры, партнер, рожденный от беременности с ПЭ;
- заболевания матери: избыточная масса тела/ожирение, хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет 1 и 2-го типа, антифосфолипидный синдром, заболевания почек, коллагенозы.

Как выделить факторы риска? Существующие клинические рекомендации во всем мире, источником

которых является Фетальный фонд медицины, рекомендуют оценивать факторы риска уже в I триместре. К ним относятся измерение среднего АД и доплерометрическая оценка кровотока в маточных артериях уже в 11–13 нед беременности (пульсационный индекс маточных артерий). Это повышает чувствительность и специфичность прогностических действий, поэтому дальнейшие метаболомические исследования, такие как ростовой фактор роста, плацентарный фактор роста, а также протеин, ассоциированный с беременностью, повышает дальнейшие шансы. Последние наблюдения показали, что включение таких факторов, как растворимый тирозинкиназный рецептор и плацентарный протеин, связанный с беременностью, являются дорогостоящими, но прогностически не слишком важными.

Согласно исследованию, проведенному на кафедре, матриксные металлопротеиназы (ММП) принимают участие в патогенезе как 1-го, так и 2-го этапа развития ПЭ, обладают огромным протеолитическим потенциалом, разрушают соединительнотканый матрикс, участвуют в инвазии и перестройке артерий. Целью исследования явилось определение прогностической значимости МПП-2 и ММП-9 как ранних маркеров ПЭ в I триместре.

Проведено проспективное исследование 310 пациенток с 11-й по 13-ю неделю беременности за период 2017–2019 гг. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определен уровень ММП-2 и ММП-9 в венозной крови с единицей измерения нг/мл. ПЭ развилась у 34 пациенток, в то время как неосложненное течение беременности наблюдалось у 229 пациенток. Согласно результатам, при развитии ПЭ уровень МПП-2 уже в I триместре в 2 раза выше, чем при неосложненной беременности. В то же время при последующем развитии ПЭ уровень МПП-9 достоверно ниже уже в I триместре.

Установлено, что ММП-2 > 102 нг/мл уже в I триместре (11–13 нед.) предсказывает развитие ПЭ с чувствительностью 88,24% и специфичностью 82,76%. При концентрации ММП-2 более 380 нг/мл прогнозируется нарастание тяжести ПЭ с чувствительностью и специфичностью метода 70% и 85% соответственно. МПП-9 < 980 нг/мл является пороговой для прогнозирования ПЭ в I триместре с чувствительностью 85,29% и специфичностью 84,48%.

Заключение. В результате метаболомного исследования доказано, что ММП принимают участие как в ключевых процессах I триместра беременности, так и могут быть использованы как потенциальные маркеры развития, нарастания тяжести и прогностического маркера ПЭ.

Выбор метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности на основании маркеров интраамниального воспаления в цервикальной жидкости

Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института кли-

нической медицины им. Н. Ф. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) **С.В. Песегова** предоставила алгоритм выбора метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) на основании маркеров интраамниального воспаления в цервикальной жидкости.

Актуальность. К факторам, вызывающим преждевременные роды, относят: воспалительный процесс, включая асептическое воспаление, дисплазию соединительной ткани и коллагеновых волокон, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (осложнения, потери беременности и т.д.), полиморфизм генов, ответственных за соединительную ткань, гормональные нарушения, генитальный инфантилизм, врожденное укорочение шейки матки или приобретенные деформации шейки матки. ИЦН может возникать и у соматически здоровых пациенток с неотягощенным анамнезом.

ИЦН – бессимптомное осложнение беременности. Зачастую, когда появляется первая симптоматика, проводить какую-либо коррекцию поздно, поэтому УЗИ-цервикометрия, начиная с I триместра, обязательна. К основным методам диагностики ИЦН относят трансвагинальную цервикометрию (ТВУЗИ-цервикометрия).

Не менее 80% ИЦН ассоциированы с интраамниальным воспалением, поскольку барьерная функция цервикальной слизи при укорочении шейки матки и расширении цервикального канала нарушается и возникает асептическое воспаление.

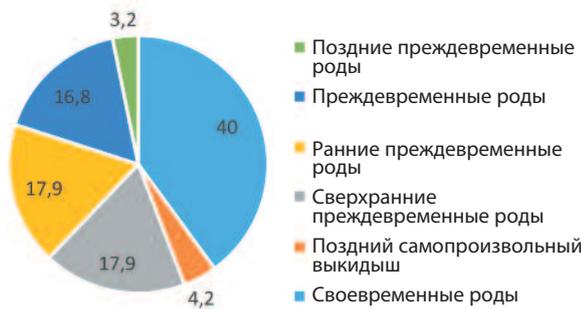
Цель исследования. Оценить уровень маркеров интраамниального воспаления [интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8, МПП-8] в цервикальной жидкости для разработки персонализированного подхода к ведению пациенток с данным осложнением беременности. Ведение беременности осуществлялось в соответствии с Приказом МЗ РФ №1130н и клиническими рекомендациями «Нормальная беременность».

В ходе наблюдения определены уровни ИЛ-6, ИЛ-8, МПП-8 в цервикальной жидкости методом ИФА (примерно 23 нед гестации), определены пороговые величины ИЛ-6, ИЛ-8, МПП-8, указывающие на высокий риск экстремально ранних и ранних преждевременных родов. В исследование были включены 2 группы – основная группа (беременные с ИЦН, n=95) и контрольная группа (беременные без признаков ИЦН, n=31), у которых использовался только микронизированный прогестерон.

Результаты. В основной группе: у 40% пациенток роды завершились своевременно, у 4,2% – поздний самопроизвольный выкидыш и у 56% беременность закончилась преждевременными родами в различные сроки гестации (рис. 3). Медиана срока родоразрешения в основной группе составила 33,0 нед, а в группе контроля – 38,0 нед (p<0,001). У всех беременных группы контроля беременность завершилась своевременными родами (100%).

Маркеры интраамниального воспаления у пациенток из основной группы и группы контроля значительно

Рис. 3. Исходы беременности у пациенток основной группы, %.
Fig. 3. Pregnancy outcomes in patients of the studied groups, %.



различались. Уровень маркеров пропорционально возрастал сроку преждевременного родоразрешения. Хорионамнионит клинически был у 7,4% пациенток и у 38,9% гистологически.

Экстремально ранние и ранние преждевременные роды развивались у пациенток с ИЛ-6 > 11,1 пг/мл, ИЛ-8 > 275,4 пг/мл, МПП-8 > 26,1 нг/мл – преждевременные роды раньше 32 нед в 100% случаев.

Заключение. По результатам исследования рекомендовано опираться на уровень ИЛ-6 – ведущим в принятии решения о методе коррекции ИЦН, так как данный маркер обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью по сравнению с остальными.

Лапароскопия в хирургии тазового пролапса: комбинированные подходы

Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.Ф. Склифосовского, заведующий гинекологическим отделением клиники акушерства и гинекологии Д.В. Брюнин представил **новый комбинированный подход в лапароскопической хирургии тазового пролапса.**

Актуальность. Различными клиническими формами пролапса гениталий страдают 34–56% женщин (например, в возрастной группе старше 40 лет пролапс имеется примерно у 50% женщин, и с возрастом процент увеличивается).

Хирургическое лечение является основным в лечении пролапса тазовых органов. В среднем 1/10 часть женщин пожилого возраста вынуждена оперироваться в связи с наличием пролапса тазовых органов. По поводу пролапса гениталий выполняется 15% «больших» гинекологических операций, а высокая вероятность рецидива (около 30% случаев) определяет необходимость вновь идти к врачу.

Пролапс гениталий – это заболевание, объединяющее группу нарушений связочного аппарата матки и влагалища, приводящее к опущению и выпадению внутренних половых органов, проявляющееся смещением гениталий до влагалищного входа или выпадением за его пределы.

Пролапс гениталий является результатом патологического перемещения тазовых органов из внутренней позиции наружу под действием внутрибрюшного дав-

ления с формированием характерных дефектов стенок и сводов влагалища. Возникает в результате несостоятельности соединительнотканых структур как следствие системной недостаточности, травматического повреждения тазового дна в процессе родов, нарушения синтеза стероидных гормонов, хронических заболеваний, сопровождающихся нарушением обменных процессов и микроциркуляции.

К факторам риска относятся:

- самопроизвольные роды и их количество;
- тяжелые физические нагрузки;
- гормональные нарушения;
- ожирение (индекс массы тела > 30);
- гистерэктомия;
- системная дисплазия соединительной ткани.

Клинически проявляется в виде ощущения «инородного тела» в области вульварного кольца, чувства дискомфорта и «тяжести» в области промежности и в нижних отделах живота, боли, сексуальной дисфункции и/или диспареунии, декубитальных изменений на слизистых оболочках, расстройства мочеиспускания, акта дефекации.

К существующим хирургическим доступам относят: трансвагинальный, абдоминальный и лапароскопический (лапароскопическая пектопексия, лапароскопическая сакровагинопексия, лапароскопическая пектовагинопексия).

Лапароскопическая сакровагинопексия показана при коррекции передне- и заднеапикального, апикального пролапса, а также для восстановления физиологического направления влагалищной оси и сохранения влагалищной оси. Установка и фиксация сетки проводится в продольном направлении (ректовагинальное, пузырно-влагалищное пространство).

В настоящее время для определения выраженности пролапса используется классификация POP-Q. Принципы хирургической коррекции пролапса гениталий заключаются в восстановлении правильных анатомо-топографических взаимоотношений и нормализации функции органов, вовлеченных в патологический процесс, расположении органов (культей органов) в правильном анатомо-функциональном соотношении по отношению к стенкам таза, сохранении их в необходимой подвижности, создании влагалища достаточной длины и эластичности, воссоздании правильного соотношения леваторов и стенок влагалища, профилактике рецидивов (использование синтетических имплантируемых материалов – сетки), а также эластическая составляющая хирургии.

Из синтетических имплантируемых материалов используются проленовые, полиэфировые сетки и титановый шелк.

Дизайн исследования. Д.В. Брюниным были отобраны 34 пациентки с жалобами на тянущие боли в нижних отделах живота во время манифестации заболевания, дискомфорт, ощущение инородного тела во влагалище и боли в области промежности, сексуальную дисфункцию (табл. 1, 2).

Таблица 1. Структура жалоб у пациенток (n=34) с выполненной лапароскопической пектовагинопексией в последующем
Table 1. Structure of complaints in patients (n=34) after laparoscopic pectovaginopexy

Частота и характер патологии	Абс.	%
Тянущие боли в нижних отделах живота	34	100
Дискомфорт, ощущение инородного тела во влагалище	34	100
Недержание мочи при напряжении	2	5,9
Странгурия	1	2,9
Сексуальная дисфункция	26	76,5
Аноректальная дисфункция	1	2,9

Таблица 2. Распределение пациенток по степеням пролапса тазовых органов согласно классификации POP-Q (n=34)
Table 2. Distribution of patients by prolapse degree according to the POP-Q classification (n=34)

Степень пролапса гениталий POP-Q	Абс.	%
II	11	32,4
III	18	53
IV	5	14,6

Таблица 3. Динамическое изменение длины стенок влагалища у пациенток с лапароскопической пектовагинопексией
Table 3. Dynamic changes in the length of vaginal walls in patients subjected to laparoscopic pectovaginopexy

Характеристики пациенток (n=34)	POP-Q, значения показателей				
	До операции	1 мес после операции	6 мес после операции	12 мес после операции	24 мес после операции
POP-Q					
Аа, см	0,3±0,9	-2,6±0,5	-2,5±0,5	-2,5±0,5	-2,4±0,5
Ва, см	1,3±0,3	-2,7±0,4	-2,6±0,4	-2,6±0,4	-2,5±0,4
Ар, см	0,4±0,8	-2,5±0,5	-2,4±0,5	-2,4±0,4	-2,3±0,5
Вр, см	1,4±0,5	-2,8±0,4	-2,7±0,4	-2,7±0,4	-2,6±0,4
С, см	2,4±0,4	-6,4±0,4	-6,3±0,4	-6,3±0,4	-6,2±0,4
TVL, см	4,2±0,2	8,3±0,2	8,2±0,2	8,2±0,2	8,1±0,2

Примечание. Аа и Ва – дистальная и проксимальная части передней стенки, Ар и Вр – дистальная и проксимальная части задней стенки, С – шейка, TVL – общая длина влагалища.

Результаты

- Пектовагинопексия позволяет провести хирургическую коррекцию переднеапикального, апикального и заднеапикального пролапса гениталий.
- Пектовагинопексия, имея сопоставимый результат по коррекции пролапса путем сакровагинопексии, лишена хирургических рисков работы с «трудным» промонториумом и связанных с этим осложнений.
- Две точки фиксации поперечного имплантата создают более устойчивую на отрыв конструкцию.
- Комбинированная продольно-поперечная установка имплантатов позволяет увеличить длину влагалища и перераспределить вектор внутрибрюшного давления, что является профилактикой различных форм рецидива в дальнейшем (табл. 3).

Офисная гистероскопия в диагностике внутриматочной патологии

Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.Ф. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) **Т.А. Джибладзе** рассказала о

роли офисной гистероскопии в диагностике внутриматочной патологии.

Актуальность проблемы. По статистике, частота внутриматочной патологии среди женщин с внутриматочными кровотечениями составляет до 87%, среди женщин с бесплодием до 38%, в постменопаузе 28%, до 30% случаев являются случайными находками ультразвукового исследования (УЗИ) и 14% – в результате гистероскопии соответственно.

В современных условиях малоинвазивные стационарозамещающие технологии все больше вытесняют традиционные диагностические и хирургические вмешательства, в том числе и в гинекологии.

Альтернативой для традиционной гистероскопии в последние два десятилетия стала офисная или амбулаторная гистероскопия, которая позволяет проводить большой спектр вмешательств без общей анестезии, расширения цервикального канала и наложения пулевых щипцов. С 1990-х годов офисная гистероскопия стала широко внедряться в практику гинекологов. Плюсами данного метода являются отсутствие воспалительных изменений, перфораций или кровотечений. Также этот метод не требует дополнительной травмы,

Рис. 4. Процентное распределение частоты внутриматочной патологии, обнаруживаемой при гистероскопии.

Fig. 4. Percentage distribution of the rates of intrauterine abnormalities found during hysteroscopy.



Рис. 5. Структурное распределение показаний к офисной гистероскопии.

Fig. 5. Structural distribution of indications for office hysteroscopy.



практически безболезненно проводится в любом возрасте, а эффективность диагностики внутриматочной патологии достигает 98–100%.

Офисная гистероскопия не проводится при воспалительных заболеваниях органов малого таза, наличии достоверных эхо-признаков гиперплазии или полипа эндометрия, беременности, инвазивного рака шейки матки.

В большинстве случаев проводится в I фазу менструального цикла, кроме диагностических исследований в лечении бесплодия – тогда гистероскопия выполняется и в I, и во II фазы цикла. Показаниями к проведению исследования являются: бесплодие, привычное невынашивание беременности, контроль после лечения внутриматочной патологии, подозрение на внутриматочные синехии, подозрение на гиперплазию эндометрия, подозрение на полипы эндометрия и эндоцервикса, подозрение на хронический эндометрит, дифференциальная диагностика внутриматочной патологии.

Статистически при обследовании по поводу бесплодия и привычного невынашивания офисной гистеро-

скопией чаще всего выявляется гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит и внутриматочные синехии, а также полипы цервикального канала (рис. 4).

Амбулаторное лечение внутриматочной патологии возможно у пациенток с частичной атрезией цервикального канала, единичными мелкими полипами эндоцервикса и эндометрия и тонкими внутриматочными синехиями. Маточные хирургические вмешательства осуществляются с помощью хирургических лазеров с доставкой излучения гибкими световолоконными системами диаметром 400, 600 мкм через операционный канал гистероскопа.

Заключение. Таким образом, офисная гистероскопия позволяет с высокой точностью диагностировать различные виды внутриматочной патологии у пациенток всех возрастных групп и в ряде случаев провести ее лечение без анестезии и дополнительной травматизации, а также осуществить контроль после лечения (рис. 5).

Возможность проведения диагностики и лечения в амбулаторных условиях позволяет избежать у пациенток дополнительных стрессов, связанных с госпитализацией и наркозом.

Оптимизация методов диагностики и лечения заболеваний вульвы у женщин

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), президент Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ) **И.А. Аполихина** рассказала об оптимизации методов диагностики и лечения заболеваний вульвы у женщин.

Актуальность проблемы. Заболевания вульвы являются областью междисциплинарного взаимодействия врачей-акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, онкологов, врачей-иммунологов и др.

По статистике, частота плоскоклеточного рака вульвы (VSCC) составляет 1–2:100 000 населения и увеличивается с каждым годом. В настоящее время выявлен ВПЧ-зависимый и ВПЧ-независимый пути развития вульварно-эпителиальной неоплазии (VSCC), а также доказана причинно-следственная связь между вирусом папилломы человека (ВПЧ) и интраэпителиальной неоплазией высокой степени (HSIL), раком вульвы и полового члена.

На сегодняшний день классификация опухолей шейки матки претерпевает изменения (табл. 4).

ВПЧ статус и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) при обнаружении злокачественных новообразований (ЗНО) имеет большое значение в дальнейшей тактике ведения пациента (табл. 5). Поэтому необходимой манипуляцией в случае обнаружения любого патологического процесса является панч-биопсия и дальнейшее гистологическое исследование.

Таблица 4. Изменения в классификации опухолей шейки матки Table 4. Amendments to the classification of cervical tumors	
4-е издание, WHO, 2014 г.	5-е издание, WHO, 2020 г.
Плоскоклеточная карцинома	Плоскоклеточная карцинома
<ul style="list-style-type: none"> • Warty • Веррукозная • Плоскоклеточно-переходноклеточная • Лимфоэпителиоподобная • Ороговевающая • Неороговевающая • Папиллярная • Безалоидная 	<ul style="list-style-type: none"> • Плоскоклеточная карцинома, ВПЧ-ассоциированная • Плоскоклеточная карцинома, ВПЧ-независимая • Плоскоклеточная карцинома неспецифического типа
Главное – определить ВПЧ-статус	
Изменения в классификации 2020 г. в отношении железистых предраковых поражений	
ВПЧ-ассоциированные предраковые поражения	ВПЧ-независимые предраковые поражения
• Аденокарцинома in situ, морфологический вариант SIMILE	<ul style="list-style-type: none"> • Аденокарцинома in situ, желудочный фенотип • Атипичная дольковая эндоцервикальная железистая гиперплазия

Таблица 5. ВПЧ-статус при плоскоклеточной карциноме вульвы Table 5. HPV status in vulvar squamous cell carcinoma		
Показатель	ВПЧ	Без ВПЧ
Возраст	4–6 декада	6–9 декада
Этиология	Онкогенная ВПЧ-инфекция	Хроническое воспаление (склерозирующий лишай)
Предшественники	HSIL и VIN	dVIN
Экспрессия биомаркеров	p16 выраженная экспрессия	Негативная экспрессия p16, абнормальная p53
Прогноз	Благоприятный	Хуже прогноз и выживаемость (больше метастазов, чаще рецидивы)

Насколько рационально разделение на ВПЧ+ и ВПЧ-?
 По классификации ВОЗ-2020 также имеет значение статус ВПЧ при плоскоклеточной карциноме вульвы (VSCC):

- ВПЧ-ассоциированная;
- ВПЧ-неассоциированная;
- VSCC неспецифического типа (когда не знаем этиологию, их должно быть меньшинство)

Докладчиками представлен ряд клинических случаев из работы отделения эстетической гинекологии и реабилитации.

Клинический случай 1. Пациентка, 58 лет, обратилась с жалобами на высыпания на половой губе слева с 50 лет, сопровождавшихся зудом и болью (рис. 6). Менопауза с 54 лет. В анамнезе: ВПЧ 16-го типа, обнаруженный при цитологическом исследовании шейки матки в 2012 г. Получала симптоматическое лечение у врача-дерматовенеролога, акушера-гинеколога.

При вульвоскопии и окрашивании вульвы раствором Люголя было обнаружено равномерное окрашивание большой половой губы слева (за исключением внутренней поверхности) и наружной поверхности малой половой губы слева, вплоть до головки клитора (общая площадь лейкоплакии около 15–22 мм).

14.12.2021 врачом акушером-гинекологом была произведена биопсия вульвы, при гистологическом исследовании – участок 7×3×2 мм, VIN II, паракератоз вульвы, хронический умеренно активный вульвит, в краях резекции фокусы неоплазии.

По результатам пересмотра стекол в онкодиспансере в г. Балашиха от 10.01.2022 был обнаружен фрагмент фиброзной ткани с хроническим воспалением, покрытый метапластическим эпителием с акантозом, гипер-

Рис. 6. VIN III (VHSIL) у пациентки 54 лет.
Fig. 6. VIN III (VHSIL) in patient aged 54 years.

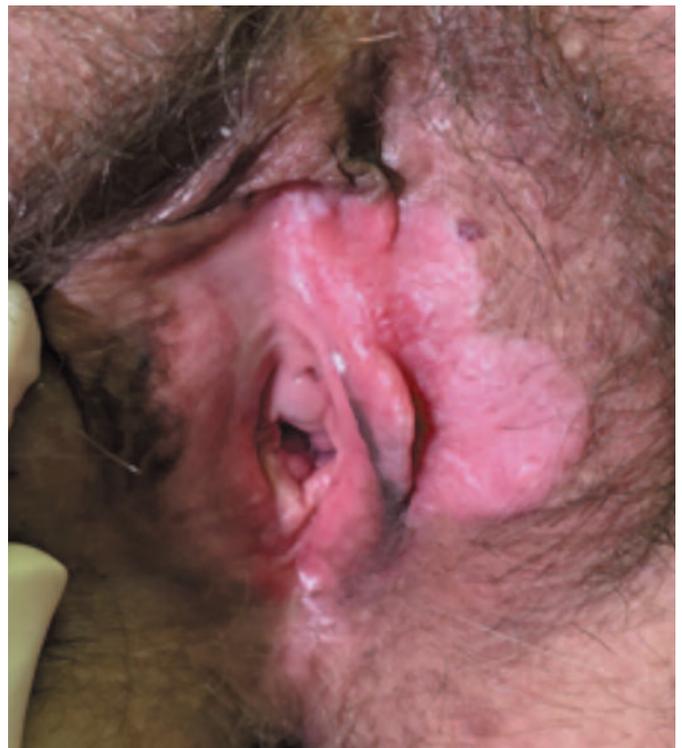


Рис. 7. Состояние после 1 сеанса фотодинамической терапии.
Fig. 7. Condition after 1 photodynamic therapy session.



кератозом, очагами дисплазии 2–3 ст., в краях резекции признаки дисплазии VIN 2–3 ст. Рекомендована лазерная фотодеструкция очага.

В результате первого сеанса отмечен выраженный положительный эффект (рис. 7).

Заключение. Фотодинамическую терапию (ФТД) из-за ее отличного косметического эффекта, отсутствия осложнений в виде рубцевания или изменения структуры и функции обрабатываемых тканей следует проводить в качестве терапии, предшествующей более инвазивным процедурам. Также к достоинствам метода отнесли возможность проведения ее в амбулаторных условиях.

При фотодинамической терапии сохраняется анатомо-функциональная полноценность органов. Основным недостатком метода является возможная болезненность, а раннее прекращение лечения из-за плохой переносимости может снизить терапевтическую эффективность. Другие недостатки фотодинамической терапии включают отсутствие ее доступности для некоторых пациентов, а также потенциал развития эритемы или эрозий, риск рецидива или прогрессирования в рак вульвы, если процедура неэффективна.

Современным определением синдрома, объединяющего состояния вульвовагинальной атрофии, является генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС), который может быть вызван как длительным приемом гормональных контрацептивов, так и проявляться вследствие перенесенного гинекологического рака или периодом лактации.

Клинический случай 2. Пациентка 60 лет обратилась на прием с жалобами на сухость, жжение вульвы, сужение влагалища, диспареунию, дизурию в течение 7 лет.

Рис. 8. Синехии в нижней трети половой щели у пациентки 55 лет.
Fig. 8. Synechiae of the lower third of the genital hiatus in patient aged 55 years.



Рис. 9. Полное исчезновение симптомов ГУМС после курса лечения.
Fig. 9. Complete resolution of GSM symptoms after the treatment course.



Из анамнеза: постменопауза 7 лет. Цитологическое исследование шейки матки от 2020 г. – NILM. УЗИ ор-

ганов малого таза 25.02.2021 – остаточные проявления внутреннего эндометриоза.

При осмотре: рН=5,5. Синехии в нижней трети половой щели, потеря дифференцировки малых или больших половых губ. Введение зеркала для осмотра невозможно. Слизистая сухая, снижена эластичность, при контакте – трещины и петехии (рис. 8).

Пациентка консультирована совместно с дерматологом – для верификации диагноза решено провести биопсию вульвы.

После осмотра был выставлен диагноз: ГУМС тяжелой степени. Синехии больших и малых половых губ. Красный плоский лишай вульвы?

Назначена местная терапия кремом, содержащим эстриол, рассечение синехий хирургическим CO₂ лазером ДЭКА с последующим введением вагинальных расширителей, а также PRP-терапия 1 раз в месяц №3.

После окончания лечения пациенткой был отмечен выраженный эстетический и функциональный эффекты: устранение сухости, зуда и дизурии (рис. 9).

Заключение. Аппаратная и эстетическая гинекология являются относительно новыми, перспективными

направлениями специальности. Малоинвазивность и удобство применения данных методик позволяют достигнуть выраженных положительных результатов в лечении пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями вульвы, ГУМС, синехиями больших и малых половых губ, а также красного плоского лишая.

Современные технологии сохранения репродуктивного здоровья у онкологических больных

Академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, директором Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) **И.В. Решетовым** и академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, директором Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) **Л.А. Ашрафьяном** были представлены со-

Таблица 6. Динамика развития ЗНО у мужчин в 2012–2022 гг. (по классификации ВОЗ-2020)
Table 6. Dynamics of malignant neoplasms in males in 2012–2022

Локализация, нозологическая форма	Код МКБ-10	Год										
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Мужчины												
Все новообразования	C00-96	240938	245180	259425	270046	273585	281902	285949	291497	256069	265039	283179
Губа	C00	2124	2028	1958	1880	1801	1686	1636	1559	1321	1422	1363
Полость рта	C01-09	5448	5728	6058	6268	6427	6459	6723	6537	6089	6283	6337
Глотка	C10-13	4004	4057	4320	4658	4647	4666	4956	5003	4528	4675	4776
Пищевод	C15	5706	5855	5973	6263	6289	6420	6417	6425	6088	5974	5856
Желудок	C16	21193	21179	21371	21416	21375	21402	21279	20793		18672	19321
Ободочная кишка	C18	14146	14550	15823	16395	17099	17909	18746	19810	18769	18452	19796
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение	C19-21	12958	12812	13595	14290	14621	15040	15605	16311	17761	15341	16300
Печень и внутripеченочные желчные протоки	C22	3519	3731	4070	4592	4781	5092	5115	5532	14473	5576	5895
Желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки	C23,24	1153	1122	1233	1269	1303	1382	1424	1438	5315	1303	1314
Поджелудочная железа	C25	7649	7724	8404	8791	9072	9120	9361	9571	1295	9379	9302
Полость носа, среднее ухо, придаточные пазухи	C30,31	560	586	644	619	637	634	597	591	9275	592	575
Гортань	C32	6346	6209	6223	6458	6653	6481	6627	6347	570	5740	5792
Трахея, бронхи, легкое	C33,34	45120	45076	46224	48139	48058	49057	48307	47005	5662	43555	43907
Кости и суставные хрящи	C40,41	895	858	799	792	806	781	736	772	42303	702	701
Меланома кожи	C43	3335	3390	3573	3976	4076	4351	4441	4822	697	4588	4722
Кожа (без меланомы)	C44	24061	24502	26185	26874	27708	29108	29149	30867	4085	26051	29686
Соединительная и др. мягкие ткани	C47,49	1594	1550	1632	1715	1719	1765	1765	1720	22934	1587	1517
Половой член	C60	493	501	554	606	589	667	669	689	1545	646	661
Предстательная железа	C61	29082	31569	37186	38812	38371	40785	42518	45763	637	40137	48025
Яичко	C62	1449	1409	1470	1569	1555	1670	1582	1540	38223	1433	1469
Почка	C64,65	10841	11442	12156	12518	13148	13556	13562	13831	1382	12333	13416
Мочевой пузырь	C67	11037	11113	11505	12368	12635	13264	13479	13314	11922	12092	12770

Таблица 7. Динамика развития ЗНО у женщин в 2012–2022 гг.
Table. 7. Dynamics of malignant neoplasms in females in 2012–2022

Локализация, нозологическая форма	Код МКБ-10	Год										
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Женщины												
Все новообразования	C00-96	284993	290707	307545	319335	325763	335275	338760	348894	299967	315376	341656
Губа	C00	694	683	706	681	642	616	614	603	452	480	484
Полость рта	C01-09	2231	2242	2370	2693	2826	2828	3016	3278	2957	3220	3299
Глотка	C10-13	645	657	712	749	784	852	863	975	928	929	1045
Пищевод	C15	1593	1548	1599	1737	1771	1800	1849	1902	1796	1805	1797
Желудок	C16	16176	16114	16441	16435	15760	15889	15662	15378	13294	13359	13771
Ободочная кишка	C18	20092	20242	21561	22690	23125	24178	24522	25467	22090	22702	24553
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	C19-21	13358	13538	14217	14689	14655	14878	15364	15474	13940	14506	15142
Печень и внутрипеченочные желчные протоки	C22	2768	3058	3182	3491	3539	3704	3695	3792	3642	3782	3936
Желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки	C23,24	2044	2180	2244	2201	2351	2514	2289	2418	2244	1975	2195
Поджелудочная железа	C25	7544	7618	8316	8924	9445	9654	9804	10359	9736	9727	10174
Полость носа, среднее ухо, придаточные пазухи	C30,31	383	378	368	388	386	391	386	403	386	322	397
Гортань	C32	414	419	421	460	495	513	501	567	527	504	576
Трахея, бронхи, легкое	C33,34	10355	10975	11461	12212	12409	13118	13379	13108	12072	12773	13514
Кости и суставные хрящи	C40,41	795	660	737	711	673	670	667	646	645	604	638
Меланома кожи	C43	5388	5584	5920	6260	6378	6809	6951	7139	6077	6824	7349
Кожа (без меланомы)	C44	41282	41636	45006	46491	47013	48854	49550	52885	37637	42408	49713
Соединительная и др. мягкие ткани	C47,49	1806	1857	1851	1896	2012	1951	1941	1887	1719	1719	1775
Молочная железа	C51	59037	60717	65088	66621	68547	70569	70682	73918	64951	69714	76520
Шейка матки	C53	15051	15427	16130	16710	17212	17587	17766	17503	15500	15364	15954
Тело матки	C54	21302	22242	23570	24422	25096	26081	26948	27151	24063	25482	27908
Яичник	C56	12935	13262	13634	14049	14017	14567	14318	14206	13144	13315	14068
Почка	C64,65	8834	9450	10078	10328	10760	11223	10729	11049	9440	9918	10756
Мочевой пузырь	C67	3175	3214	3403	3644	3830	3944	3947	3976	3389	3517	3695
Головной мозг и другие отделы ЦНС	C70-72	3704	3980	4191	4519		4466	4613	4467	4315	4251	4205

временные технологии сохранения репродуктивного здоровья у онкологических больных.

Актуальность проблемы. Сохранение репродуктивного здоровья у онкологических больных стало возможным благодаря их успешному лечению у врачей-онкологов, независимо от локализации опухоли. В настоящее время реабилитация онкологических больных является одним из самых перспективных направлений отрасли. Статистически отмечен значительный рост числа злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин и мужчин между 2020 и 2022 г. (табл. 6, 7).

Ведущими локализациями в общей структуре онкологической заболеваемости являются: кожа, кроме меланомы (12,7%), молочная железа (12,3%), трахея, бронхи, легкое (9,2%), предстательная железа (7,5%), ободочная кишка (7,1%), желудок (5,3%), прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (5,0%), лимфатическая и кровеносная ткани (4,6%), тело матки (4,5%), почка (3,9%), поджелудочная железа (3,1%), мочевого пузыря (2,6%), шейка матки (2,6%), яичник (2,3%).

У мужчин значимую по удельному весу группу составляют злокачественные опухоли органов мочеполовой системы, составляя 27% всех злокачественных новообразований. Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости у женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (40,1%), при этом опухоли половых органов составляют 17,7% всех злокачественных новообразований у женщин.

У всех заболевших в возрасте до 30 лет наиболее часто развиваются гемобласты (32,7%), опухоли щитовидной железы (10,5%), злокачественные опухоли головного мозга и других отделов нервной системы (9,5%), костей и суставных хрящей (4,1%), яичника (4,1%), яичка (4,1%), шейки матки (3,6%), соединительной и других мягких тканей (3,6%), почки (3,0%). В возрастной группе 30–59 лет наибольший удельный вес имеют злокачественные новообразования молочной железы (17,8%), кожи, кроме меланомы (8,0%), шейки матки (6,0%), тела матки (5,4%), лимфатической и кро-

ветворной тканей (5,2%), ободочной кишки (4,9%), щитовидной железы (4,7%), прямой кишки, ректосигмоидного соединения.

ЗНО являются приоритетной проблемой здравоохранения, так как наблюдается неуклонный рост общей заболеваемости онкологией, в первую очередь за счет увеличения выявляемости. Отмечено, что немалую часть онкологической заболеваемости составляют опухоли репродуктивной системы. Тревожным фактом является то, что около 1/3 онкологических больных составляют лица молодого возраста.

В связи с трендом на отложенное материнство все чаще онкологические заболевания сочетаются с беременностью. Сочетание онкологического процесса вместе с беременностью является сложнейшей клинической задачей для врача, так как в этом случае сочетаются сразу 3 самостоятельных процесса: организм матери, развивающийся плод и онкологическое заболевание. Согласно исследованиям, биологические свойства эмбриональных клеток и опухоли, такие как способность к имплантации, инвазивному росту и способность к аутосекреции у раковых и эмбриональных клеток схожи. Таким образом, ранний онкосфероид по своей гистроструктуре, гетерогенности клеточной популяции, спектру антигенов, биохимическим и патофизиологическим параметрам – это микромоделль бластоцисты, находящейся на аваскулярной стадии развития.

Согласно статистике, в 2022 г. смертность от рака репродуктивных органов составила 8178 человек, а смертность от рака по всем локализациям составила 15 754 человека. Необоснованные овариоэктомии составляют 36–42%. Через год после химиотерапевтического лечения яичники теряют свою функциональную активность

на 15–18%. Вместе с этим, по словам Л.А. Ашрафяна, порядка 83% женщин готовы прервать лечение от онкологических заболеваний ради возможности выносить беременность и родить ребенка. Согласно проведенным исследованиям, число которых достигает 50 тыс., забор биологического материала не влияет на течение онкологического процесса и фертильность женщины в дальнейшем.

Заключение. В настоящее время клинической проблемой является отсутствие персонализированного подхода к ведению пациентки репродуктивного возраста, а именно: проведение радикальных оперативных вмешательств, химио- и лучевой терапии без предварительного забора биологического материала женщины. Перспективным направлением является поиск персонализированных схем лечения онкологических больных, в том числе и во время беременности, а также реабилитации и сохранения генетического материала после химиотерапии, лучевого или хирургического лечения.

Таким образом, представленные доклады демонстрируют актуальные исследования по репродуктивной медицине, прогнозированию и своевременному лечению различных осложнений беременности пациенток групп высокого риска. Также особого внимания заслуживают новые способы хирургического, аппаратного, малоинвазивного и консервативного лечения заболеваний органов малого таза у женщин, поиск персонализированного подхода к терапии и сохранению репродуктивного потенциала онкологических больных. Новейшие исследования, разработки и технологии призваны улучшить качество оказания медицинской помощи, и могут быть использованы в будущем практикующими врачами.

Поступила в редакцию: 22.02.2024

Поступила после рецензирования: 01.03.2024

Принята к публикации: 14.03.2024

Received: 22.02.2024

Revised: 01.03.2024

Accepted: 14.03.2024



**80 лет**
1944-2024
ФГБУ «НМИЦ АГП
ИМ. В.И. КУЛАКОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

ОЧНО



**XXXVII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС
С КУРСОМ ЭНДОСКОПИИ**

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

**в диагностике и лечении
гинекологических заболеваний**

4-7 июня 2024

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Регистрация участников

Николай Скибин
+7 (495) 721-88-66 (111)
+7 (929) 646-51-66
reg@medievent.ru

Менеджер проекта

Участие в выставке
Анастасия Князева
+7 (495) 721-88-66 (112)
+7 (926) 611-23-94
knyazeva@medievent.ru

Бронирование гостиниц, заказ

авиа и ж/д билетов, экскурсии
Елена Лазарева
+7 (495) 721-88-66 (119)
+7 (926) 095-29-02
hotel@medievent.ru

Аккредитация СМИ

Менеджер по рекламе и PR
+7 (495) 721-88-66 (125)
+7 (926) 611-23-59
pr@medievent.ru



Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ ИВЕНТ» | +7 (495) 721-88-66 | mail@medievent.ru
Подробнее на сайте reproductive-congress.ru/nt и medievent.ru

Реклама



**БЕЛЫЕ
НОЧИ**

Петербургский международный
онкологический форум

3 - 7 ИЮЛЯ 2024 ГОДА

**X ПЕТЕРБУРГСКИЙ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2024»**

 **НМИЦ ОНКОЛОГИИ
ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА**
Минздрава России

 **АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ
СЕВЕРО-ЗАПАДА**

**ОТКРЫТА РЕГИСТРАЦИЯ НА ФОРУМ
ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ!**

Бесплатная регистрация для очного участия до 14 июня, для онлайн до 20 июня

FORUM-ONCO.RU
ТЕЛ.: +7 (812) 439-95-82



Легкое управление диабетом* с помощью умной подсветки!



Contour™
plus ONE™

КОНТУР™ ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови

- Высокая точность, удобство в использовании¹
- Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»²
- Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску³
- Интеллектуальный контроль диабета с помощью приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)

РЕКЛАМА

№ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

*Помогает отслеживать и контролировать уровень сахара в крови, но не исключает обращение к врачу.

1. Bailey T.S. et al. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(4): 736-43.

2. Katz L.B. et al. Expert Rev Med Devices. 2016 Jul; 13(7): 619-26.

3. Harrison B., Brown D. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10: 1-8. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253

