

18+

ISSN 1727-2378 (Print)
ISSN 2713-2994 (Online)
journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU
GYNECOLOGY**

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 20, No. 6 (2021)

I.YU. KOGAN

For an interview with
an associate member of
the Russian Academy of
Sciences, Director of Scientific
and Research Institute of
Obstetrics, Gynaecology
and Reproductive Medicine
named after D.O. Ott
see pages 4–5

Коган Игорь Юрьевич

Интервью
с член-корреспондентом РАН,
директором Научно-
исследовательского института
акушерства, гинекологии
и репродуктологии
имени Д.О. Отта
читайте на с. 4–5

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 20, № 6 (2021)

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2019 — 0,426

Редактор выпуска
«Доктор.Ру» Гинекология. Том 20, № 6 (2021)
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН,
д. м. н., профессор

Научные редакторы и рецензенты

Бибнева Т.Н., к. м. н.
Беженарь В.Ф., д. м. н., профессор
Бурменская О.В., д. б. н.
Громова О.И., к. м. н.
Дикке Г.Б., д. м. н., профессор
Дубровина С.О., д. м. н., профессор
Загарских Е.Ю., д. м. н., профессор
Ильина Ю.В., к. м. н.
Козловская Н.Л., д. м. н., профессор
Корнюшина Е.А., к. м. н.
Красильникова А.К., д. м. н.
Ледина А.В., д. м. н.
Мингалёва Н.В., д. м. н., профессор
Новикова В.А., д. м. н.
Оразов М.Р., д. м. н.
Пестрикова Т.Ю., д. м. н., профессор
Покуль Л.В., д. м. н.

Медицинский советник

Елисова О.В., к. м. н., proekt@journaldoctor.ru

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Литературные редакторы

Гагальчий О.П., Куртик Е.Г

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 предоставлено
Коганом И.Ю.

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов
журнала ссылка обязательна

Контакты редакции

107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,

д. 23, стр. 1а.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Некоммерческое
партнерство содействия развитию
системы здравоохранения и медицины
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,
перерегистрировано Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия
(ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах,
правильность цитат и библиографических
данных ответственность несут авторы

Полные тексты статей доступны
на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU.
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:

на полугодие — 18413;

на год — 80366.

Цена свободная

Дата выхода в свет: 30.06.2021

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород,
ул. Окский Съезд, д. 2.

Периодичность: 11 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 17 500 адр.

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 20, № 6 (2021)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 Член-корреспондент РАН Коган И.Ю.: «Самое главное достижение — беременность, закончившаяся родами в срок доношенного здорового ребенка»

АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

- 6–11 Особенности гемостаза у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий
Годзоева А.О., Зазерская И.Е., Власов В.С., Вавилова Т.В., Барт В.А.
- 12–19 Особенности микробиоты цервикального канала во втором триместре беременности при истмико-цервикальной недостаточности с клиникой вульвовагинита в зависимости от pH влагалищного содержимого
Спиридонова Н.В., Каганова М.А., Девятова О.О., Безрукова А.А.
- 20–25 Факторы риска развития перипартальной кардиомиопатии
Зазерская И.Е., Руденко К.А., Таланина Я.С., Карелкина Е.В., Осипова Н.А., Якубов А.В.
- 26–32 Взаимосвязь протеинурии, регистрируемой перед родоразрешением, с исходом беременности и родов у пациенток с преэклампсией
Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Куликов А.В., Пылаев А.В.
- 33–45 Акушерские осложнения и исходы беременности у пациенток с эндометриозом
Борисова А.В., Коннон С.Р.Д., Плотникова А.И., Халлыева О.Н.
- 46–52 Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом
Капустин Р.В., Коптеева Е.В., Алексеенкова Е.Н., Цыбук Е.М., Аржанова О.Н.

ГИНЕКОЛОГИЯ

- 53–56 Нарушения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в период окна имплантации в эутопическом эндометрии женщин с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом
Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М., Волкова С.В., Хованская Т.Н., Шустова В.Б.
- 57–61 Патогенез имплантационной несостоятельности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии
Михалева Л.М., Оразов М.Р., Волкова С.В., Хамошина М.Б., Хованская Т.Н., Шустова В.Б.
- 62–67 Эффективность использования метформина в терапии генитального эндометриоза
Ярмолинская М.И., Флорова М.С.
- 68–72 Роль генов *ESR1* эстрогеновых и *PRG* прогестероновых рецепторов в развитии доброкачественной дисплазии молочных желез у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия
Персидская А.А., Гусейнова Р.Г., Ордянец И.М.
- 73–79 Современные аспекты генетической диагностики недостаточности 21-гидроксилазы
Осиновская Н.С., Насыхова Ю.А., Ярмолинская М.И., Главнова О.Б., Глотов А.С.
- 80–86 Вирус папилломы человека: патогенез и коррекция иммунных нарушений
Гизингер О.А., Радзинский В.Е.
- 87–91 Взаимосвязь миомы матки и высокого кардиоваскулярного риска у женщин в пременопаузе
Болотова Е.В., Дудникова А.В., Крутова В.А., Пирожник Е.Г., Кончакова Е.А.
- 92–96 Новые возможности персонализированной менопаузальной фитотерапии ресвератролом
Винокурова Е.А., Исмаилова Д.Х., Хвоцина Т.Н.
- 97–101 Комплексный подход к реабилитации женщин с постлучевыми осложнениями после перенесенного рака эндометрия (клинический случай)
Казакова С.Н., Тетерина Т.А., Аполихина И.А., Ищук М.П.
- 102–106 Эффективность применения липосомального гелевого покрытия с дигидрохверцетином Фламена в терапии склеротического лишая вульвы
Чернова Н.И., Задорожная И.С.

Doctor.Ru

GYNECOLOGY

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 20, No. 6 (2021)

INTERVIEW

- 4–5 **I.Yu. Kogan, an associate member of Russian Academy of Sciences:** "The crowning achievement is a pregnancy, where the outcome is a healthy full-term baby"

OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

- 6–11 **Hemostasis in Infertile Patients Participating in Assisted Reproduction Programmes**
A.O. Godzoeva, I.E. Zazerskaya, V.S. Vlasov, T.V. Vavilova, V.A. Bart
- 12–19 **Cervical Canal Microbiota Features in Second Trimester of Pregnancy in Insuficiencia Istmicocervical with Clinical Signs of Vulvovaginitis Depending on Vaginal Discharge pH**
N.V. Spiridonova, M.A. Kaganova, O.O. Devyatova, A.A. Bezrukova
- 20–25 **Risk Factors of Peripartum Cardiomyopathy**
I.E. Zazerskaya, K.A. Rudenko, Ya.S. Talanina, E.V. Karelkina, N.A. Osipova, A.V. Yakubov
- 26–32 **Association Between Pre-delivery Proteinuria and Pregnancy and Delivery Outcome in Patients with Preeclampsia**
N.Yu. Pylaeva, E.M. Shifman, A.V. Kulikov, A.V. Pylaev
- 33–45 **Obstetric Complications and Pregnancy Outcomes in Patients with Endometriosis**
A.V. Borisova, S.R.D. Konnon, A.I. Plotnikova, O.N. Khallyeva
- 46–52 **Analysis of Risk Factors and Perinatal Mortality Structure in Pregnant Patients with Diabetes Mellitus**
R.V. Kapustin, E.V. Kopteeva, E.N. Alexeenkova, E.M. Tsybuk, O.N. Arzhanova

GYNECOLOGY

- 53–56 **Impaired Expression of Estrogen and Progesteron Receptors During the Implantation Window in Eutopic Endometrium of Infertile Women Associated with Endometriosis Genitalis Externa**
V.E. Radzinsky, M.R. Orazov, L.M. Mikhaleva, S.V. Volkova, T.N. Khovanskaya, V.B. Shustova
- 57–61 **Pathogenesis of Implantation Incompetence of Endometrium in Endometriosis-Associated Infertility**
L.M. Mikhaleva, M.R. Orazov, S.V. Volkova, M.B. Khamoshina, T.N. Khovanskaya, V.B. Shustova
- 62–67 **Metformin Efficiency in Genital Endometriosis Management**
M.I. Yarmolinskaya, M.S. Florova
- 68–72 **Estrogen (*ESR1*) and Progesterone (*PRG*) Receptor Genes in Benign Mammary Dysplasia in Women of Reproductive Age with Endometrial Hyperplasia**
A.A. Persidskaya, R.G. Guseinova, I.M. Ordiyants
- 73–79 **Current Aspects of Genetic Diagnosis of 21-Hydroxylase Insufficiency**
N.S. Osinovskaya, Yu.A. Nasykhova, M.I. Yarmolinskaya, O.B. Glavnova, A.S. Glotov
- 80–86 **Human Papillomavirus: Pathogenesis and Correction of Immune Disturbances**
O.A. Gizinger, V.E. Radzinsky
- 87–91 **Association Between Uterine Fibroid and High Cardiovascular Risk in Premenopausal Women**
E.V. Bolotova, A.V. Dudnikova, V.A. Krutova, E.G. Pirozhnik, E.A. Konchakova
- 92–96 **New Possibilities of Personalised Menopausal Phytotherapy with Resveratrol**
E.A. Vinokurova, D.Kh. Ismailova, T.N. Khvoschina
- 97–101 **Comprehensive Approach to Rehabilitation of Women with Postradiation Complications as a Result of Prior Endometrial Cancer (Case Report)**
S.N. Kazakova, T.A. Teterina, I.A. Apolikhina, M.P. Ischuk
- 102–106 **Efficiency of Liposomal Gelcoat with Dihydroquercetin Flamen in Therapy of Vulvar Lichen Sclerosus**
N.I. Chernova, I.S. Zadorozhnaya

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Гепле Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дронов И.А., к. м. н., г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцевой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карлов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малявин А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Марьинов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Associate Member of the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Dronov, I.A., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Evsegneevev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatкуллин, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppel, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia

Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduryina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malferteiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protsenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Savelieva, G.M., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Studenikin, V.M., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«Самое главное достижение — беременность, закончившаяся родами в срок доношенного здорового ребенка»



*Коган Игорь Юрьевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.
Автор более 200 научных работ, в том числе 4 монографий.*

— Уважаемый Игорь Юрьевич, в начале 2021 года вышла книга под Вашей редакцией «Экстракорпоральное оплодотворение: практическое руководство для врачей». Это серьезный научный труд. Что появилось нового в подходах к применению ВРТ?

— Актуальность темы обусловлена ростом числа бесплодных браков и значительной ролью ВРТ в преодолении нарушений репродуктивной функции, как у женщин, так и у мужчин. В последнее время у нас в стране открывается много центров ЭКО. Многие молодые специалисты связывают свою профессиональную деятельность и карьеру именно с этим направлением. Нужна базовая литература по данной специальности на русском языке.

«Анализ результатов исследований мужского фактора бесплодия показывает, что плохое качество сперматозоидов — причина не только отсутствия беременности, но и нарушений развития и врожденных аномалий плода»

В издании представлена подробная современная информация обо всех этапах технологии ЭКО. Особое внимание уделено физиологическим основам фолликуло- и оогенеза в яичниках, морфофункциональным особенностям эндометрия в протоколах ЭКО, принципам гормональной поддержки эндометрия в посттрансферном периоде,

а также эмбриологическим этапам программы ЭКО.

Отдельные главы посвящены алгоритму обследования при наличии мужского фактора как причины бесплодия более чем в половине случаев. Анализ результатов исследований мужского фактора бесплодия показывает, что плохое качество сперматозоидов — причина не только отсутствия беременности, но и нарушений развития и врожденных аномалий плода.

Разработка алгоритмов и стандартов помощи бесплодным парам — сложная задача. Составляя руководство, мы анализировали ранее вышедшие публикации по теме бесплодного брака, современные данные исследований в России и в мире. Надеемся, что оно будет полезным для обучения и в ежедневной

клинической практике — поможет улучшить результаты лечения бесплодия и исходы беременности, добиться рождения здоровых детей.

— Во всем мире наблюдается демографический спад. Важная роль в преодолении нарушений репродуктивной функции отводится ВРТ.

Какие современные технологии за последние годы внедрены в практическое здравоохранение, а какие находятся на стадии разработки, возможно даже, на сегодняшний день фантастические?

— Демографический спад, если мы говорим о снижении рождаемости, наблюдается не везде в мире. По мировым оценкам, в ряде стран Африки и Юго-Восточной Азии рождаемость будет расти и в будущем. Но нужно отметить, что в этих же странах низкий уровень жизни и высокие показатели младенческой смертности. В Европе, на Американском континенте происходит явный спад рождаемости. В России ситуация такая же.

В данном тренде важную роль играют наблюдающиеся с середины XX века трансформация условий жизни, труда, развитие социальных институтов, системы общественного здравоохранения, медицины. Это коренным образом изменило представления людей о «рисках жизни», которые были свойственны традиционному аграрному обществу. За последние 100 лет изменилась социальная роль детей в семье, функции «помощника» и «заботы» во многом взяло на себя государство и т. д. Поэтому редкостью становятся семьи, где трое и более детей.

Кроме этого, вероятно, вследствие ускоренного развития в последнее время цифровых технологий, формиро-

вания новых реалий, связанных с «цифровой», а может быть, правильнее сказать, «виртуальной» жизнью, начинает меняться функциональная активность мозга, направленная не на воспроизводство, а на формирование адаптивных реакций к новому «цифровому» пространству. Мы об этом мало знаем. Но тема очень интересная.

«Возможно, что в скором времени научные исследования позволят разработать технологии формирования гамет из стволовых или соматических клеток»

В таких условиях развитие ВРТ очень важно: и стандартное ЭКО, и технология ИКСИ, которая два десятка лет назад просто революционизировала подходы к преодолению тяжелых форм нарушения сперматогенеза. Сегодня практически рутинной становится технология преимплантационной генетической диагностики анеуплоидий. Важно развитие данного направления при диагностике моногенной патологии.

Уже повсеместно используются современные методы криоконсервации гамет, эмбрионов, реже — тканей гонад. Однако до сих пор мы никак не можем победить фактор возраста, не можем пока «омолодить» ооцит. Возможно, что в скором времени научные исследования позволят разработать технологии формирования гамет из стволовых или соматических клеток. Вероятно, что фантастические теории полного развития эмбриона и плода (экзогенез) также воплотятся в жизнь. Ведь пролонгированное культивирование эмбриона (до 14-го дня) — уже не фантазия.

— **Россия занимает второе место среди европейских стран по количеству выполняемых циклов ВРТ. Накоплен ли в настоящее время опыт так называемых отдаленных последствий ЭКО для матери?**

— Действительно, в России выполняется большое количество циклов ЭКО. В ряде регионов страны (например, в Санкт-Петербурге) развитие технологии ЭКО достигло социально оправданного уровня. Многие пациентки обеспокоены возможным неблагоприятным влиянием процедуры на здоровье, прежде всего риском злокачественных новообразований.

Нужно сказать о том, что к настоящему времени опубликовано уже много крупных исследований, посвященных данному вопросу. Однако прямая связь между проведением ЭКО и развитием

опухоли не доказана. Конечно, ЭКО нельзя назвать физиологической процедурой. ЭКО связано со стимуляцией яичников, с периодом (достаточно кратковременным) повышенного уровня эстрогенов, инвазивной процедурой (есть риск кровотечения, воспаления), наркозом. ЭКО нужно выполнять тогда, когда оно показано. Это важно!

— **Доля детей, зачатых с применением ВРТ, увеличивается ежегодно. Что можно отнести к существенным рискам для здоровья плода при использовании этих технологий? На каких этапах эмбрио- и органо-генеза наиболее вероятны данные риски? Например, кардиологи отмечают увеличение частоты врожденных пороков развития у детей после ВРТ по сравнению с их частотой в естественной популяции.**

— Здоровье детей после ЭКО — серьезная проблема. Что влияет на этот показатель? Первое, что хотел бы отметить, — более высокая частота многоплодной беременности, а следовательно, преждевременных родов и рождения недоношенных детей. Но есть путь профилактики многоплодия после ЭКО — перенос не двух, а одного эмбриона. И у нас в стране, по данным Российской ассоциации репродукции человека, частота селективного переноса одного эмбриона растет каждый год и достигла почти 50%.

«Не могу не сказать о важности кариотипирования будущих родителей, а также тестирования одного из родителей на носительство мутаций частых моногенных заболеваний»

Хотелось бы также обратить внимание на следующее. Здоровье будущих родителей, прибегающих к ЭКО (у них имеются воспалительные хронические заболевания, эндокринная патология и т. д.), отличается от здоровья тех, кто успешно реализует свою репродуктивную функцию без ЭКО. Да и о возрасте наших пациенток забывать не стоит. Возраст — это не только существенный барьер для реализации репродуктивной функции, но и фактор формирования анеуплоидии гамет и плода со всеми вытекающими последствиями. Поэтому все надо делать вовремя, даже ЭКО.

И в конце списка стоит возможное непосредственное влияние технологии

ЭКО на здоровье детей. Оплодотворение и первые дни развития организма проходят в искусственной среде. В нашем Институте проведены исследования, в которых показано, что это влияет на эпигенетику эмбриона. Поэтому понятны данные ряда работ о большей частоте у детей после ЭКО болезней геномного импринтинга.

Не могу не сказать о важности кариотипирования будущих родителей, а также тестирования одного из родителей на носительство мутаций частых моногенных заболеваний (муковисцидоза, фенилкетонурии, адреногенитального синдрома, миодистрофии Дюшенна, спинальной мышечной атрофии) перед применением ЭКО. Мы живем в XXI веке! Есть все возможности профилактировать тяжелую моногенную патологию у детей.

— **Какие инновационные методы исследования врожденных пороков развития, генетических аномалий плода имеют высокую диагностическую ценность на ранних сроках беременности?**

— У нас в стране давно отработана и регламентирована система пренатального скрининга, который включает в себя ультразвуковое и биохимическое исследование в I триместре беременности и ультразвуковое исследование во II триместре. По показаниям выполняется инвазивная пренатальная диагностика. Новым в этой сфере является применение неинвазивного пренатального теста, пока только при одноплодной беременности.

Метод основан на детекции фетальной фракции ДНК в крови беременной женщины и может выполняться с 9 недель гестации.

— **Какие личные научные достижения в использовании ВРТ Вы бы отметили?**

— Самое главное достижение — беременность, закончившаяся родами в срок доношенного здорового ребенка. Это наша цель, она оказывает глобальное влияние на настроение и ощущение нужности своей работы.

Специально для *Доктор.Ру*
Елисова О.В.



Особенности гемостаза у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий

А.О. Годзоева, И.Е. Зазерская, В.С. Власов, Т.В. Вавилова, В.А. Барт

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние стимуляции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) на показатели системы гемостаза.

Дизайн: проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 68 пациенток, которые разделены на две группы: основная группа (n = 36) — пациентки с бесплодием, контрольная группа (n = 32) — здоровые небеременные женщины репродуктивного возраста. Для стимуляции овуляции использовался протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона. Показатели системы гемостаза у пациенток основной группы определяли через 2 недели после переноса эмбрионов в полость матки, в контрольной группе — на 20–22-й день менструального цикла. В исследуемых группах оценивали параметры клоттинговых тестов исследования системы гемостаза, уровни D-димера (D-д) и фибрина-мономера (ФМ).

Результаты. Не выявлены статистически значимые различия результатов скрининговых тестов исследования системы гемостаза в исследуемых группах. Обнаружено усиление прокоагулянтных свойств крови у пациенток основной группы — повышение содержания ФМ и D-д (в обоих случаях $p < 0,0001$). Установлена связь изучаемых показателей с фактом наступления беременности ($p < 0,001$) и не установлена с ожирением, возрастом и фактором бесплодия.

Заключение. В ходе программы ЭКО уровни ФМ и D-д значимо возрастают, что говорит о развитии гиперкоагуляционного состояния. Увеличение уровня ФМ оказалось более существенным, что позволяет рассматривать его как более ранний и специфичный маркер фибринообразования.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, фибрин-мономер, D-димер, гиперкоагуляционное состояние, венозные тромбозмболические осложнения.

Вклад авторов: Годзоева А.О. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка данных, написание текста рукописи; Зазерская И.Е., Вавилова Т.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Власов В.С. — выполнение лабораторных исследований, обработка данных; Барт В.А. — статистическая обработка данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Годзоева А.О., Зазерская И.Е., Власов В.С., Вавилова Т.В., Барт В.А. Особенности гемостаза у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Доктр.Ру. 2021; 20(6): 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-6-11



Hemostasis in Infertile Patients Participating in Assisted Reproduction Programmes

A.O. Godzoeva, I.E. Zazerskaya, V.S. Vlasov, T.V. Vavilova, V.A. Bart

V.A. Almazov National Medical Research Center; 2 Akkuratova Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341

ABSTRACT

Study Objective: To evaluate the impact of multifollicular ovarian stimulation in in vitro fertilisation (IVF) programmes on hemostasis.

Study Design: perspective comparative study.

Materials and Methods. The study included 68 patients divided into two groups: study group (n = 36) — infertile patients; control group (n = 32) — healthy non-pregnant women of reproductive age. The protocol with gonadotrophin releasing hormone antagonists was used for

Годзоева Алина Олеговна (**автор для переписки**) — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2б. eLIBRARY.RU SPIN: 7407-3174. <https://orcid.org/0000-0002-1730-2019>. E-mail: godzoevaalina@mail.ru

Зазерская Ирина Евгеньевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2б. eLIBRARY.RU SPIN: 5683-6741. <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>. E-mail: zazera@mail.ru

Власов Владимир Сергеевич — аспирант кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2б. eLIBRARY.RU SPIN: 2595-4038. E-mail: vlasov1989vladimir@gmail.com

Вавилова Татьяна Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2б. eLIBRARY.RU SPIN: 9003-6455. E-mail: vtv.lab.spb@gmail.com

Барт Виктор Александрович — к. физ.-мат. н., заведующий научно-исследовательской лабораторией биостатистики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2б. eLIBRARY.RU SPIN: 9400-0754. E-mail: vbartvit@mail.ru

ovulation stimulation. Hemostasis system in study patients was evaluated in 2 weeks after embryos were transferred to uterus; in control group — on day 20–22 of menstrual period. For the study group, we evaluated clotting test parameters of hemostasis system, D-dimers (D-d) and fibrin monomer (FM).

Study Results. We have not found statistically significant differences between hemostasis screening results of study groups. We have identified increase in pro-coagulatory properties of blood in the study group patients: increase in FM and D-d ($p < 0.0001$ in both cases). There is an association between study parameters and pregnancy ($p < 0.001$) and no association with obesity, age and infertility.

Conclusion. In IVF programme, FM and D-d levels rise, evidencing hypercoagulation development. An increase in FM levels was even more significant and can be used as an early and specific fibrogenesis marker.

Keywords: assisted reproductive technologies, fibrin monomer, D-dimer, hypercoagulation, venous thromboembolic events.

Contributions: Godzoeva, A.O. — thematic publications reviewing; clinical material collection; data processing; text of the article; Zazerskaya, I.E. and Vavilova, T.V. — study design; review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Vlasov, V.S. — laboratory tests; data processing; Bart, V.A. — statistical data processing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Godzoeva A.O., Zazerskaya I.E., Vlasov V.S., Vavilova T.V., Bart V.A. Hemostasis in Infertile Patients Participating in Assisted Reproduction Programmes. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 6–11. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-6-11

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбозы (ВТЭО) занимают лидирующую позицию в структуре причин материнской заболеваемости и смертности в развитых странах [1]. Частота ВТЭО во время беременности составляет 2–5 на 1000 родов, что в 5 раз больше, чем в популяции [2]. Повышенный риск связан как с физиологическими изменениями системы гемостаза, направленными на поддержание плацентарной перфузии и предотвращение патологической кровопотери в родах, так и с наличием у пациенток дополнительных факторов риска.

Факторы риска развития ВТЭО при беременности и в послеродовом периоде стратифицированы и представлены в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях [3, 4]. ВРТ относятся к группе потенциально обратимых факторов риска. В научной литературе широко обсуждается вопрос ассоциации циклов ЭКО с высокой частотой тромбозов. Механизм развития ВТЭО у пациенток данной группы малоизучен, известно лишь, что основой формирования гиперкоагуляционного состояния является воздействие сверхфизиологических доз половых стероидов.

Высокие уровни эстрогенов, ФСГ, хорионического гонадотропина человека индуцируют синтетическую функцию печени с нарастанием концентраций прокоагулянтов [5]. Однако назначение фармакологической профилактики остается спорным. В ряде научных работ представлены данные об увеличении частоты имплантации и количества живорождений у пациенток, которым назначались профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов [6, 7]. Тем не менее нет доказательств преимущества добавления антикоагулянтов в схемы лечения женщин с неудачами в циклах ЭКО [8].

Сложность состоит в отсутствии единых границ нормы и патологии для большинства лабораторных тестов оценки системы гемостаза в циклах ВРТ, а также при беременности. Известным и широко используемым лабораторным методом диагностики тромбинемии и внутрисосудистого свертывания крови является определение уровня D-димера (D-d). Однако нарастание концентраций продуктов распада фибрина у женщин с физиологически протекающей беременностью подвергает сомнению информативность определения уровня D-d для диагностики ВТЭО [9]. Это определяет актуальность поиска новых маркеров и необходимость оценки их динамики с целью формирования групп риска для своевременного начала профилактики тромбозов.

Цель исследования: оценить влияние стимуляции супер-овуляции в программах ЭКО на показатели системы гемостаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе отделения ВРТ (заведующий отделением — к. м. н. Рулев М.В.) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России в период с 2018 по 2019 г. В него включены 68 пациенток, которые разделены на две группы: основная группа ($n = 36$) — пациентки с бесплодием (N97.0–9; N46 по МКБ-10); контрольная группа ($n = 32$) — здоровые небеременные женщины репродуктивного возраста.

Критерии включения пациенток в основную группу: диагностированное бесплодие, или не поддающееся терапии, или с более высокой вероятностью преодоления с помощью ЭКО, чем другими методами; отсутствие противопоказаний к проведению ВРТ (в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» от 30 августа 2012 г.).

Критерии исключения из основной группы: злокачественные новообразования или хронические соматические заболевания, которые могут влиять на уровни маркеров системы гемостаза и провоспалительных маркеров.

Контрольную группу составили соматически здоровые небеременные женщины репродуктивного возраста без анамнеза кровотечений или тромбозов и вредных привычек.

Проведен сбор анамнеза участниц обеих групп и данных об особенностях менструальной функции, образе жизни, соматических заболеваниях, а также о перенесенных оперативных вмешательствах.

Для стимуляции овуляции использовался протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона. Доза рекомбинантных гонадотропинов подбиралась индивидуально в зависимости от возраста пациентки, ИМТ, овариального резерва и реакции яичников и эндометрия на стимуляцию. Для финального созревания ооцитов применялся препарат рекомбинантного хорионического гонадотропина человека, который вводился в дозе 5000 ЕД за 35–36 часов до планируемой пункции яичников.

Перенос эмбрионов в полость матки осуществлялся на 5-е сутки оплодотворения *in vitro* под контролем УЗИ. Через 2 недели после переноса эмбрионов в полость матки производилась диагностика наступления беременности посредством определения концентрации β -субъединицы хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови. В это же время брали биообразцы крови для определения показателей системы гемостаза.

В контрольной группе забор осуществляли на 20–22-й день менструального цикла.

Пробоподготовка образцов крови включала следующие этапы:

- 1) центрифугирование первичной пробирки при 2000 g в течение 15 минут;
- 2) сбор надосадочной плазмы во вторичную пробирку типа Ерпендорф;
- 3) повторное центрифугирование при 2000 g в течение 15 минут;
- 4) сбор надосадочной плазмы и формирование двух аликвот в пробирках типа Ерпендорф.

В случае отложенного выполнения исследования — заморозка аликвот при -40°C . Уровни фибрина-мономера (ФМ) и D-д определены методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением на автоматическом анализаторе STA Compact с использованием наборов STA-Liatest FM и STA-Liatest D-Di (Diagnostica Stago S.A.S., Франция).

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 26 (IBM, США). Категориальные показатели представлены в виде абсолютных значений и долей (%). Вид распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения данные описывали в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$), для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики.

Для описания показателей с распределением, отличным от нормального, использовали медиану с интерквар-

тильным размахом (Me [25%; 75%]), для оценки различий между группами — методы непараметрической статистики. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст обследованных женщин варьировал от 18 до 46 лет, средний возраст пациенток основной группы составил $34,7 \pm 4,5$ года, контрольной группы — $30,8 \pm 5,4$ года ($p = 0,003$). Анализ антропометрических показателей не показал значимые различия между группами. ИМТ в основной группе составил $23,5 [21,3-27,4]$ кг/м², в контрольной — $22,4 [20,6-23,4]$ кг/м². Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в ИМТ ($p = 0,1$), ожирение встречалось чаще среди пациенток основной группы, чем контрольной: 14 (38,89%) против 2 (6,25%) соответственно ($p = 0,007$).

Параметры менструальной функции и сопутствующая экстрагенитальная патология участниц исследования представлены в *таблицах 1, 2*.

Первичное бесплодие наблюдалось у 15 (41,7%) пациенток основной группы, вторичное — у 21 (58,3%). Длительность бесплодия составила в среднем $4,3 \pm 2,7$ года. Анализ факторов бесплодия выявил преобладание сочетанного бесплодия — 7 (19,5%), частота трубно-перитонеального фактора — 10 (27,8%), мужского бесплодия — 4 (11,1%), ановуляторного — 8 (22,2%), наружного генитального эндометриоза и аденомиоза — 4 (11,1%), идиопатического бесплодия — 3 (8,3%).

Из исходов предыдущих беременностей среди женщин с вторичным бесплодием на внематочную беременность

Таблица 1 / Table 1

Параметры менструальной функции в исследуемых группах
Menstrual function parameters in study groups

Параметры / Parameter	Основная группа / Main group (n = 36)		Контрольная группа / Control group (n = 32)		P-value
	Me [IQR]	Min-Max	Me [IQR]	Min-Max	
Возраст менархе, полных лет / Age of menarche, full years	14 [13–15]	11–17	13 [12–14]	9–15	0,003
Продолжительность, дни / Duration, days	4 [4–5]	3–7	5 [4–5]	3–7	0,196
Длительность цикла, дни / Periods duration, days	28 [28–29]	22–60	29 [28–30]	23–32	0,305

Таблица 2 / Table 2

Сопутствующая экстрагенитальная патология в исследуемых группах, n (%)
Associated extragenital pathology in study groups, n (%)

Заболевания / Diseases	Основная группа / Main group (n = 36)	Контрольная группа / Control group (n = 32)	P-value
Опсоменорея / Opsomenorrhoea	9 (25,0)	0	< 0,001
Заболевания сердечно-сосудистой системы / Cardiovascular pathologies	1 (2,8)	1 (3,1)	0,789
Заболевания мочевыделительной системы / Urinary pathologies	2 (5,6)	1 (3,1)	0,496
Эндокринные заболевания / Endocrine pathologies	13 (36,1)	9 (28,1)	0,359
Заболевания желудочно-кишечного тракта / GIT disorders	4 (11,1)	1 (3,1)	0,001

в анамнезе указали 6 (28,6%), на самопроизвольный выкидыш в первом триместре — 3 (14,3%), частота неразвивающейся беременности и искусственных абортов — 4 (19%) и 3 (14,3%) соответственно.

Средняя стартовая доза гонадотропинов у пациенток основной группы — 150 [150–200] МЕ, длительность стимуляции суперовуляции — 9 [7–12] дней, общая доза затраченных гонадотропинов — 1400 [1050–2000] МЕ. Медиана количества полученных ооцитов составила 8 [1–22], а эффективная доза гонадотропинов на ооцит — 175 МЕ. В посттрансферном периоде прогестерон в комбинации с эстрогенами получали 30 (83,3%) пациенток, 6 (16,7%) — монотерапию прогестероном. Биохимически подтвержденная беременность наступила у 12 (33,3%) женщин.

При анализе показателей гемостаза статистически значимые различия в результатах скрининговых тестов не обнаружены (табл. 3). Выявлено значимое повышение концентраций ФМ и D-д в основной группе по сравнению с таковыми в контрольной ($p < 0,0001$). Медиана уровня ФМ в обеих группах не превышала референсный диапазон, установлен-

ный производителем. Медиана уровня D-д также была значимо выше в основной группе — 0,6 мкг/мл, она превышала референсное значение в 22 (61,1%) случаях; в контрольной группе показатель был равен 0,32 мкг/мл (рис. 1).

При поиске возможных факторов, влияющих на развитие гиперкоагуляционного состояния, не найдена связь исследуемых показателей с ожирением ($p > 0,05$). Фактор бесплодия, в частности ановуляторное, трубно-перитонеальное бесплодие, также не оказал влияния на повышение содержания исследуемых маркеров. Стоит отметить, что среди пациенток основной группы увеличение уровня ФМ наблюдалось при эндометриоз-ассоциированном бесплодии, однако значимые отличия от женщин, имеющих бесплодие другой этиологии, не выявлены ($p = 0,09$).

У пациенток с биохимически подтвержденной беременностью концентрация ФМ оказалась статистически значимо выше, чем у женщин с отсутствием беременности в результате проведения ЭКО, при этом различий по уровню D-д между ними не было ($p < 0,001$ и $p = 0,96$ соответственно) (рис. 2).

Таблица 3 / Table 3

Средние показатели скрининговых тестов оценки системы гемостаза пациенток исследуемых групп, $M \pm SD$
Screening test results of hemostasis system in study groups, $M \pm SD$

Показатели / Parameter	Основная группа / Main group (n = 36)	Контрольная группа / Control group (n = 32)	P-value
Протромбиновое время, с / Prothrombin time, s	10,89 ± 0,56	10,93 ± 0,64	0,916
Протромбин по Квику / Quick's value, %	102,0 ± 9,43	101,17 ± 11,09	0,897
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с / Partial thromboplastin time, s	32,23 ± 3,42	32,52 ± 2,99	0,895
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	2,63 ± 0,32	2,86 ± 0,50	0,404

Рис. 1. Медиана уровней фибрина-мономера и D-димера.

* Отличия от контрольной группы статистически значимы ($p < 0,0001$)

Fig. 1. Median fibrin-monomer and D-dimer.

* Statistically significant differences vs. controls ($p < 0.0001$)

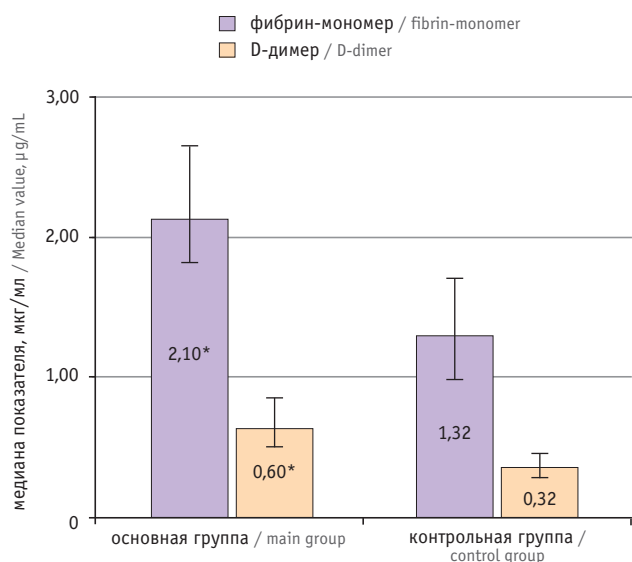
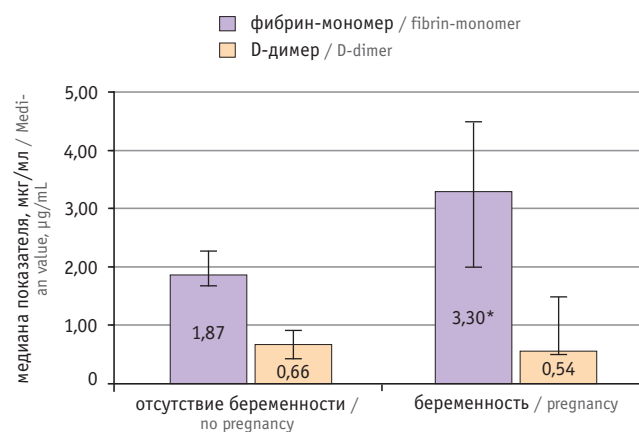


Рис. 2. Уровни фибрина-мономера и D-димера у пациенток с биохимически подтвержденной беременностью и отсутствием беременности в основной группе.

* Отличие от пациенток с отсутствием беременности статистически значимо ($p < 0,001$)

Fig. 2. Fibrin-monomer and D-dimer in patients with biochemically confirmed pregnancy and no pregnancy in the study group.

* Statistically significant differences vs. non-pregnant women ($p < 0.001$)



ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтверждают данные относительно повышения прокоагулянтного потенциала крови у пациенток в программах ВРТ. Известно, что длительную активацию гемостаза вызывают высокие уровни эстрогенов за счет увеличения синтеза в печени таких факторов, как фактор Виллебранда, факторы V, VIII и фибриноген, при одновременном снижении содержания антикоагулянтов — протеина С, S и антитромбина [10]. Оказывая прямое влияние на тонус периферических сосудов, эстрогены способствуют замедлению тока крови и высвобождению из циркулирующих моноцитов тканевого фактора, активируя каскад коагуляции без явного повреждения стенок сосудов. Дополнительный вклад в повышение уровней факторов свертывания вносит введение хорионического гонадотропина.

Вслед за такой активацией прокоагулянтных механизмов с задержкой на 2 дня запускаются фибринолитические процессы, пик активности которых достигается в течение недели [11]. В исследовании A. Filipović-Pierucci и соавт. представлены данные о повышенном риске ВТЭО у пациенток на фоне стимуляции овуляции в циклах ЭКО по сравнению с таковым при спонтанно наступившей беременности [12]. Результаты работы E. Grandone и соавт. говорят о высоких рисках тромбозмболии легочной артерии и у пациенток с неудачей в цикле ВРТ [13].

Мы обнаружили отсутствие изменения параметров клоттинговых тестов исследования системы гемостаза и повышение уровней ФМ и D-д в циклах ЭКО. Увеличение концентрации ФМ оказалось более значимым, чем D-д. Возможно, это связано с низкой специфичностью теста, и повышенный уровень D-д может быть обусловлен такими патологическими состояниями, как сепсис, злокачественные новообразования, воспаление, оперативные вмешательства. Известно также о повышении его содержания у беременных женщин и о прямой связи со сроком гестации [14, 15].

ФМ — это промежуточный продукт на пути формирования фибрина, уровень которого не зависит от экстравазальных отложений последнего и не претерпевает значимых изменений во всех триместрах физиологически протекающей беременности. Однако он значительно возрастает при ВТЭО, что позволяет говорить о нем как о раннем и специфичном маркере тромботических эпизодов, в том числе и в период беременности [16, 17].

Несмотря на прокоагулянтный сдвиг, реализация тромбозов наблюдается отнюдь не у всех пациенток, что говорит о воздействии дополнительных факторов, таких как гиперинсулинемия, ожирение, метаболические нарушения и другие. По данным литературы, повышенные уровни исследу-

емых маркеров у беременных ассоциированы с возрастом, гестационным сроком, ИМТ и курением [15, 18].

Статистически значимые результаты, касающиеся связи изучаемых показателей с ожирением, возрастом и фактором бесплодия, нами не получены, но выявлено повышение уровня ФМ у женщин с эндометриозом. Это согласуется с данными опубликованных исследований. Группа специалистов Парижского университета под руководством S. Epelboin представила результаты общенационального когортного исследования, согласно которому эндометриоз независимо от других факторов увеличивал риск венозных тромбозов, преэклампсии, предлежания плаценты, преждевременных родов и пороков развития плода [19].

В основной группе уровень ФМ был выше в 1,8 раза у пациенток с биохимически подтвержденной беременностью, чем у женщин с отрицательным исходом ЭКО, и в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе. Это подтверждает мнение ряда авторов о том, что нарастание прокоагулянтных свойств крови начинается с ранних сроков беременности [20, 21].

Риск тромбозмоблических осложнений у беременных в первом триместре, получавших лечение с помощью ВРТ, составляет 0,2% при одноплодной беременности и 0,3% при многоплодной беременности, что в 3–10 раз выше, чем в популяции женщин с физиологической беременностью [22].

Открытым остается вопрос о необходимости фармакологической профилактики ВТЭО у пациенток в программах ЭКО. Решение в каждом случае необходимо принимать индивидуально по совокупности факторов риска ВТЭО, которые могут присутствовать у женщины, проходящей протокол ЭКО со стимуляцией овуляции. Для получения доказательств значимости патофизиологических изменений необходимы продолжение работы с набором больших групп женщин и изучение динамики исследуемых показателей, в том числе и при физиологической беременности.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В программах ЭКО уровни фибрина-мономера (ФМ) и D-димера значительно повышаются, что говорит о развитии гиперкоагуляционного состояния. Увеличение уровня ФМ оказалось более существенным, что позволяет рассматривать его как ранний и специфичный маркер фибринообразования. У пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием содержание ФМ было выше, чем у женщин, страдающих бесплодием иной этиологии, однако статистически значимые различия не выявлены, что может быть обусловлено небольшим количеством обследуемых.

Требуется продолжение исследований с большим количеством участниц для решения вопроса о необходимости антикоагулянтной профилактики венозных тромбозмоблических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sucker C. Prophylaxis and therapy of venous thrombotic events (VTE) in pregnancy and the postpartum period. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020; 80(1): 48–59. DOI: 10.1055/a-1030-4546
2. Bates S., Middeldorp S., Rodger M. et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016; 41(1): 92–128. DOI: 10.1007/s11239-015-1309-0
3. RCOG Green-top Guideline No. 37a. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. London: RCOG; 2015.
4. Сухих Г.Т., Филиппов О.С., Белокриницкая Т.Е. и др. Профилактика венозных тромбозмоблических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол). М.; 2014. 32 с. [Sukhikh T.G., Filippov O.S., Belokrinitskaya T.E. et al. Prevention of venous thromboembolic events in obstetrics and gynaecology. Clinical recommendations (protocol). M.; 2014. 32 p. (in Russian)]
5. Mahajan N., Naidu P., Gupta S. et al. Deep venous thrombosis in a patient undergoing in-vitro fertilization with oocyte donation. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2015; 8(3): 182–5. DOI: 10.4103/0974-1208.165150
6. Grandone E., Villani M., Dentali F. et al. Low-molecular weight heparin in pregnancies after ART — a retrospective study. *Thromb. Res.* 2014; 134(2): 336–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.06.004
7. Lodigiani C., Dentali F., Banfi E. et al. The effect of parnaparin sodium on in vitro fertilization outcome: a prospective randomized

- controlled trial. *Thromb. Res.* 2017; 159: 116–21. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.08.006
8. Seshadri S., Sunkara S.K., Khalaf Y. et al. Effect of heparin on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2012; 25(6): 572–84. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.08.007
 9. Момот А.П., Николаева М.Г., Сердюк Г.В. и др. Оценка состояния гемостаза при физиологически протекающей беременности (методические рекомендации). *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2018; 18(3–2): 2–37. [Momot A.P., Nikolaeva M.G., Serdyuk G.V. et al. Assessment of hemostasis in physiological pregnancy (methodic recommendations). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2018; 18(3–2): 2–37. (in Russian)]
 10. Westerlund E., Henriksson P., Wallén H. et al. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis. *Thromb. Res.* 2012; 130(4): 649–53. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.024
 11. Nelson S.M. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies. *Thromb. Res.* 2013; 131(suppl.1): S1–3. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)00023-6
 12. Filipovic-Pierucci A., Gabet A., Deneux-Tharaux C. et al. Arterial and venous complications after fertility treatment: a French nationwide cohort study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019; 237: 57–63. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.034
 13. Grandone E., Di Micco P., Villani M. et al. Venous thromboembolism in women undergoing assisted reproductive technologies: data from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2018; 118(11): 1962–8. DOI: 10.1055/s-0038-1673402
 14. Момот А.П., Молчанова И.В., Цыпкина Л.П. Изменения системы гемостаза в цикле ЭКО и их влияние на эффективность процедуры. *Бюллетень медицинской науки.* 2017; 4(8): 77–81. [Momot A.P., Molchanova I.V., Tsyapkina L.P. Alterations of the hemostatic system in the IVF cycle and their influence on the procedure efficiency. *Bulletin of Medical Science.* 2017; 4(8): 77–81. (in Russian)]. DOI: 10.31684/2541-8475.2017.4(8).77-81
 15. Grossman K., Arya R., Peixoto A. et al. Maternal and pregnancy characteristics affect plasma fibrin monomer complexes and D-dimer reference ranges for venous thromboembolism in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215(4): 466.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.05.013
 16. Годзоева А.О., Зазерская И.Е., Власов В.С. и др. Оценка фибрин-мономера и D-димера у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология.* 2020; 9: 73–81 [Godzoeva A.O., Zazerskaya I.E., Vlasov V.S. et al. Fibrin monomer and D-dimer in infertile women undergoing assisted reproductive technology. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 9: 73–81. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.9.73-81
 17. Memon A., Sundquist K., PirouziFard M. et al. Identification of novel diagnostic biomarkers for deep venous thrombosis. *Br. J. Haematol.* 2018; 181(3): 378–85. DOI: 10.1111/bjh.15206
 18. Hansen A., Kesmodel U., Juul S. et al. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 2014; 29(3): 611–17. DOI: 10.1093/humrep/det458
 19. Epelboin S., Labrosse J., Fauque P. et al. Endometriosis and assisted reproductive techniques independently related to mother-child morbidities: a French longitudinal national study. *Reprod. Biomed. Online.* 2021; 42(3): 627–33. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.11.017
 20. Rova K., Passmark H., Lindqvist P. OC-01 Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization — an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Thromb. Res.* 2013; 131(suppl.1): S71. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)70027-6
 21. Henriksson P., Westerlund E., Wallén H. et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilization. *Obstet. Anesthesia Digest.* 2014; 34(1): 22–3. DOI: 10.1097/01.aoa.0000443362.78919.bc
 22. Sennström M., Rova K., Hellgren M. et al. Thromboembolism and in vitro fertilization — a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96(9): 1045–52. DOI: 10.1111/aogs.13147 

Поступила / Received: 16.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 02.04.2021



Особенности микробиоты цервикального канала во втором триместре беременности при истмико-цервикальной недостаточности с клиникой вульвовагинита в зависимости от pH влагалищного содержимого

Н.В. Спиридонова¹, М.А. Каганова¹, О.О. Девятова², А.А. Безрукова¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Самара

² ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова»; Россия, г. Самара

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить микробиологический состав цервикального канала при истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) у пациенток с вульвовагинитом в зависимости от уровня pH влагалищного содержимого.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 67 пациенток репродуктивного возраста с клиническими признаками вульвовагинита и ИЦН. При pH влагалищной жидкости > 4,5 пациенткам эмпирически был рекомендован препарат Метрогил плюс, эти женщины составили основную группу (n = 40). При pH влагалищной жидкости ≤ 4,5 женщинам эмпирически рекомендовали препарат Тержинан, они вошли в группу сравнения (n = 27). Фиксировали исходные антропометрические, социальные, клиничко-anamnestические данные, особенности течения настоящей беременности и паритет, затем производили осмотр и взятие материала для анализов (бактериоскопию, pH-метрию влагалищной жидкости, бактериологическое исследование). На 9–11-й день госпитализации проводили повторное исследование в зеркалах, оценивали динамику клинических симптомов, показатель pH и данные бактериоскопического исследования мазка. Регистрировали удовлетворенность лечением и комплаентность пациенток; нежелательные явления, связанные с приемом препарата.

Результаты. По частоте выявления в основной группе лидирующие позиции занимали различные виды *Staphylococcus* spp. (n = 17; 42,5%). Их распространенность в группе сравнения — 12 (44,4%). Обнаруженные виды *Staphylococcus* spp. преимущественно принадлежали к условно-сапрофитной флоре и в норме не относились к патогенам, за исключением *Staphylococcus haemolyticus*, который выявлен у 11 (27,5%) участниц основной группы и у 3 (11,1%) группы сравнения. В группе сравнения *Lactobacillus* spp. выявлены чаще, чем в основной группе: 12 (44,4%) против 9 (22,5%) (p = 0,05). В группе сравнения найдены только *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, в основной группе они преобладали, но также наблюдались *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus paracasei*. При pH > 4,5 посев из цервикального канала характеризовался разнообразием условно-патогенных микроорганизмов и представителей нормальной микрофлоры. После проведенного лечения в обеих группах отсутствовали жалобы на патологические выделения из влагалища. При объективном осмотре визуализировались нормализация окраски стенок влагалища, умеренные выделения. Показатель pH влагалищной жидкости значимо снизился у женщин основной группы и остался в пределах нормативных значений в группе сравнения.

Заключение. У большинства пациенток с вульвагинитом и ИЦН во втором триместре в посевах из цервикального канала отмечено снижение распространенности, а также абсолютного и относительного количества *Lactobacillus* spp. При этом повышение pH влагалища ассоциировано с изменением качественного соотношения лактобацилл.

Ключевые слова: микробиота цервикального канала, истмико-цервикальная недостаточность, pH влагалищного содержимого, вульвовагинит.

Вклад авторов: Спиридонова Н.В. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, утверждение рукописи для публикации; Каганова М.А., Безрукова А.А., Девятова О.О. — обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Спиридонова Н.В., Каганова М.А., Девятова О.О., Безрукова А.А. Особенности микробиоты цервикального канала во втором триместре беременности при истмико-цервикальной недостаточности с клиникой вульвовагинита в зависимости от pH влагалищного содержимого. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 12–19. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-12-19



Cervical Canal Microbiota Features in Second Trimester of Pregnancy in Insufficiencia Istmocervical with Clinical Signs of Vulvovaginitis Depending on Vaginal Discharge pH

N.V. Spiridonova¹, M.A. Kaganova¹, O.O. Devyatova², A.A. Bezrukova¹

¹ Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 80 Polevaya Str., Samara, Russian Federation 443100

² N. I. Pirogov Samara Municipal Clinical Hospital No.1; 80 Polevaya Str., Samara, Russian Federation 443100

Спиридонова Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. 443100, Россия, г. Самара, ул. Полевая, д. 80. eLIBRARY.RU SPIN: 9003-6455. <https://orcid.org/0000-0003-3928-3784>. E-mail: nvs Spiridonova@mail.ru
(Окончание на с. 13.)

ABSTRACT

Study Objective: To study the microbiological composition of cervical canal in insuficiencia istmicocervical (IIC) in patients with vulvovaginitis depending on vaginal discharge pH.

Study Design: perspective study.

Materials and Methods. The study included 67 patients of reproductive age with clinical signs of vulvovaginitis and IIC. Where vaginal discharge pH was > 4.5 , patients were prescribed empirical Metrogil Plus; these women comprised the study group ($n = 40$). Where vaginal discharge pH was ≤ 4.5 , patients were prescribed empirical Tergynan; these women were controls ($n = 27$). Baseline anthropometric, social, clinical and anamnestic data, pregnancy characteristics and parity were recorded; then women underwent examination, and samples were collected for analysis (bacterioscopy, vaginal discharge pH measurement, bacteriological test). On day 9–11 of hospitalisation, patients had another speculum examination; clinical symptoms dynamics, pH and bacterioscopic test results were evaluated. Satisfaction with therapy, compliance and therapy-related adverse events were recorded.

Study Results. Various *Staphylococcus* spp. were the most prevalent cause of the conditions in the study group ($n = 17$; 42.5%). In controls this value was 12 (44.4%). *Staphylococcus* spp. were mostly opportunistic saprophytic flora and usually were not pathogens, except for *Staphylococcus haemolyticus*, which was found in 11 (27.5%) patients in the study group and in 3 (11.1%) controls. *Lactobacillus* spp. was diagnosed more often in controls than in the study group: 12 (44.4%) vs. 9 (22.5%) ($p = 0.05$). The control group was diagnosed only with *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*; they also prevailed in the study group, together with *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus paracasei*. At pH > 4.5 , cervical canal culture was characterised with a variety of opportunistic pathogens and normal flora.

After the therapy, patients in both groups did not complain of vaginal discharges. Physical examination demonstrated normal vaginal wall colour and moderate discharges. Vaginal discharge pH was significantly lower in the study group and was normal in controls.

Conclusion. The majority of patients with vulvovaginitis and IIC in the second trimester of pregnancy had lower prevalence as well as lower absolute and relative amount of *Lactobacillus* spp. in their cervical canal discharge. At the same time, increase in vaginal pH is associated with changes in the quality ratio of lactic acid bacilli.

Keywords: cervical canal microbiota, insuficiencia istmicocervical, vaginal discharge pH, vulvovaginitis.

Contributions: Spiridonova, N.V. — study design; data for analysis, approval of the manuscript for publication; Kaganova, M.A., Bezrukova, A.A. and Devyatova, O.O. — thematic publications review; statistical data processing; text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Spiridonova N.V., Kaganova M.A., Devyatova O.O., Bezrukova A.A. Cervical Canal Microbiota Features in Second Trimester of Pregnancy in Insuficiencia Istmicocervical with Clinical Signs of Vulvovaginitis Depending on Vaginal Discharge pH. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 12–19. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-12-19

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение биоценоза влагалища и цервикального канала у беременных ассоциировано с рядом акушерских осложнений, в частности с невынашиванием беременности. Некоторые авторы считают, что дисбиоз влагалища является этиопатогенетическим фактором развития и прогрессирования истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) [1–3]¹.

У здоровых женщин детородного возраста вагинальный биотоп на 95–98% представлен лактобациллами. Именно они выполняют барьерную функцию и обеспечивают высокий уровень противомикробной защиты за счет продукции молочной кислоты, ингибирующей рост патогенной микрофлоры и создающей кислую среду во влагалище ($pH < 4,5$) [4, 5]. Снижение количества лактобацилл приводит к уменьшению продукции молочной кислоты и, соответственно, к увеличению pH влагалища — это один из критериев бактериального вагиноза, описанных Амселем.

Наличие клиники вульвовагинита не всегда сопряжено с изменением pH влагалища, поэтому интересным направлением в изучении микробиоты влагалища и цервикального канала является анализ роста микрофлоры при вульвовагините в зависимости от pH влагалища [6], что позволяет впоследствии выбрать оптимальную тактику ведения пациенток с ИЦН.

Цель исследования: изучить микробиологический состав цервикального канала при ИЦН у пациенток с клиникой вульвовагинита в зависимости от уровня pH влагалища содержимого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 67 пациенток репродуктивного возраста, проходивших стационарное лечение в отделении патологии беременности СГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова (г. Самара) с диагнозом ИЦН, требующей предоставления медицинской помощи матери (О34.4). Исследование проходило с 10 марта 2019 года по 10 марта 2020 года с последующим наблюдением за течением беременности и особенностями родов.

Критериями включения стали прогрессирующая одноплодная беременность, диагноз ИЦН, клинически верифицированный диагноз вульвовагинита, письменное информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: многоводие, многоплодие, врожденные пороки развития плода и другие ситуации, когда пролонгирование беременности противопоказано, ВИЧ-инфекция, гепатит В, С.

Диагноз устанавливали на основании жалоб пациенток, данных объективного осмотра, результатов УЗИ. Критерием

Казанова Мария Александровна (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. 443100, Россия, г. Самара, ул. Полевая, д. 80. eLIBRARY.RU SPIN: 1520-7204. <https://orcid.org/0000-0001-5879-418X>. E-mail: tkaganova@yandex.ru

Девятова Ольга Олеговна — врач акушер-гинеколог ГБУЗ СО «СГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова». 443100, Россия, г. Самара, ул. Полевая, д. 80. E-mail: dewyatowa.olya@yandex.ru

Безрукова Алина Андреевна — ассистент кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. 443100, Россия, г. Самара, ул. Полевая, д. 80. eLIBRARY.RU SPIN: 7105-4287. E-mail: bezzrukova@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 12.)

¹ Письмо Министерства здравоохранения РФ от 28 декабря 2018 г. № 15-4/10/2-7991 «О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) “Истмико-цервикальная недостаточность”». URL: <http://docs.cntd.ru/document/552443348> (дата обращения — 11.03.2021).

постановки диагноза ИЦН служила общепринятая картина при УЗИ: бессимптомное укорочение длины сомкнутых стенок цервикального канала менее 25 мм и/или дилатация цервикального канала более 10 мм на всем протяжении.

Осуществляли рН-метрию, микроскопию мазков, микробиологическое исследование цервикального канала, анализ методом ПЦР на *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*.

Все пациентки уже на амбулаторном этапе начали получать вагинальную форму микронизированного прогестерона в дозе 200 мг в сутки для терапии ИЦН. На стационарное лечение они были направлены для решения вопроса о дальнейшей коррекции ИЦН.

В первый день (скрининг, включение в исследование) мы получали письменное информированное согласие пациентки, проверяли соответствие критериям включения и исключения. Фиксировали исходные антропометрические, социальные, клинико-анамнестические данные, особенности течения настоящей беременности и паритет, затем производили осмотр и взятие материала для анализов (бактериоскопию, рН-метрию влагалищной жидкости, бактериологическое исследование).

При рН влагалищной жидкости $> 4,5$ и клинических признаках вульвовагинита пациенткам эмпирически был рекомендован препарат Метрогил плюс в виде геля интравагинально по одному полному аппликатору 2 раза в сутки (утром и вечером) 5 дней, эти женщины составили основную группу ($n = 40$). При рН влагалищной жидкости $\leq 4,5$ и клинических признаках вульвовагинита пациенткам эмпирически был рекомендован препарат Тержинан (тернидазол + неомицин + нистатин + преднизолон) в форме вагинальных таблеток (по 1 вагинальной таблетке на ночь), эти пациентки вошли в группу сравнения ($n = 27$).

Препарат Метрогил гель содержит метронидазол, предназначен для местного использования; представляет собой комбинированный препарат, воздействие которого обусловлено наличием в его составе двух веществ: метронидазола и клотримазола. Метронидазол активен в отношении простейших, грамотрицательных и грамположительных анаэробов, среди них *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus* spp. Клотримазол оказывает фунгицидное и бактерицидное действие, проявляет активность в отношении грибов *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, грамположительных бактерий *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Echerichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*².

Нами изучены результаты бактериологического анализа влагалищного и цервикального содержимого путем культивирования аэробных и анаэробных микроорганизмов на специальных питательных средах, а также данные микроскопического исследования мазков из влагалища и цервикального канала, окрашенных по Граму. При микроскопии мазка оценивались количество клеток плоского эпителия, лейкоцитов, наличие палочковой, кокковой либо смешанной флоры, в том числе патогенной: гонококков, трихомонад и т. д. Степень микробной обсемененности определяли методом секторального посева, выражая степень колонизации в КОЕ/мл. Родовую и видовую идентификацию культур осуществляли путем изучения морфологических, культуральных и биохимических свойств выделенных микроорганизмов.

Результаты посевов представлены в трех вариантах. Первый вариант — это частота выявления микроорганизма у пациенток в группе (абсолютное число и проценты). Второй вариант — абсолютное количество выявленного микроорганизма в виде геометрического среднего десятичного логарифма. Третий вариант представлен в виде относительного количества, получен из отношения абсолютного количества искомого микроорганизма к абсолютному количеству общей бактериальной массы (ОБМ), выражен в процентах и показывает процентное соотношение микроорганизмов в составе групп.

На 9–11-й день госпитализации проводили повторное исследование в зеркалах, оценивали динамику клинических симптомов, показатель рН и данные бактериоскопического исследования мазка. Регистрировали удовлетворенность лечением и комплаентность пациенток; нежелательные явления, связанные с приемом препарата.

Результаты исследования обрабатывали при помощи программ Statistica 10.0, SPSS 13. Для описания количественных данных использована медиана (Me), а для интервальной оценки — верхний (Q1) и нижний (Q3) квартили, так как исследуемые выборки не подчиняются закону нормального распределения (несоответствие нормальному распределению определено методом Шапиро — Уилка). В случае результатов бактериологических посевов данные представлены в виде геометрической средней ($M_{\text{геом}}$).

Остальные признаки относились к бинарным качественным переменным по типу «есть/нет», частоты приведены в абсолютных числах и процентах. Качественные признаки анализировали с помощью таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 либо двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ факторов риска формирования вульвовагинита по тому или иному типу в зависимости от рН влагалища не выявил значимых различий: участницы обеих групп были сопоставимы по возрасту, весо-ростовым показателям, акушерскому анамнезу (табл. 1). Так, средний возраст пациенток в основной группе составил $30,30 \pm 6,22$ года, в группе сравнения — $30,96 \pm 4,38$ года ($p = 0,677$).

В основном женщины были среднестатистического роста и телосложения. Обращает на себя внимание отсутствие пациенток с ожирением. Низкий ИМТ как раз характерен для женщин с недифференцированными дисплазиями соединительной ткани (фактор риска формирования ИЦН).

Большинство участниц были повторнородящими, однако преждевременные роды в анамнезе имелись лишь у 2 (5,0%) пациенток основной группы и у 1 (3,7%) пациентки группы сравнения ($p = 0,242$), кесарево сечение в анамнезе — у 1 (2,5%) женщины из основной группы и у 2 (7,4%) из группы сравнения ($p = 0,341$).

Аборты в анамнезе отсутствовали у 25 (62,5%) пациенток в основной группе и у 22 (81,5%) беременных группы сравнения ($p = 0,111$), один аборт в был у 12 (30%) пациенток основной группы и у 3 (11,1%) в группе сравнения, 2 и более абортов — у 3 (7,5%) и 2 (7,4%) женщин соответственно ($p = 0,078$).

Выкидыши до 12 недель беременности в анамнезе имели 4 (10%) участницы основной группы и 4 (14,8%) группы сравнения ($p = 0,635$), выкидыши в сроке беременности

² Инструкция к препарату Метрогил-плюс. Лекарственный справочник Геомар. URL: <https://www.lsgeotar.ru/metrogil-plus-5635.html> (дата обращения — 11.03.2021).

от 12 до 22 недель — 2 (5,0%) и 2 (7,4%) пациентки соответственно ($p = 0,683$); у 7 (17,5%) женщин в основной группе и у 2 (7,4%) в группе сравнения ($p = 0,44$) в анамнезе была неразвивающаяся беременность на сроке 6,0 недель и 7,5 недели соответственно ($p = 0,759$).

При поступлении в стационар у всех пациенток выполнено УЗИ, результаты представлены в *таблице 2*. При средней длине шейки матки 24,5 мм в основной группе и 24 мм в группе сравнения женщины были своевременно госпитализированы в стационар, что обеспечивается 100%-ным определением длины шейки матки при первом скрининговом исследовании в Самарской области и четким соблюдением клинических рекомендаций по динамическому наблюдению за длиной шейки матки у пациенток группы риска.

Из данных *таблицы 2* следует, что больные обеих групп были сопоставимы по сроку беременности, предполагаемой

массе плода, толщине плаценты и индексу амниотической жидкости, патологические изменения в плаценте отсутствовали в обеих группах.

Так как клинически верифицированный диагноз вульвовагинита являлся критерием включения в исследование, у всех участниц выявляли те или иные признаки заболевания.

При объективном гинекологическом осмотре в зеркалах гиперемия и отек слизистой влагалища обнаружены у 23 (57,5%) пациенток основной группы и у 15 (55,6%) в группе сравнения, у них же при бактериоскопии влагалищных выделений (при увеличении $\times 1000$) найдено более 10 лейкоцитов в поле зрения, среди этих пациенток в основной группе у 6 (15,0%) также выявлены нити мицелия (*рис. 1*).

Обильные пенистые выделения имели место у 16 (40,0%) женщин основной группы и у 11 (40,7%) в группе сравнения,

Таблица 1 / Table 1

Клинико-anamnestические данные пациенток исследуемых групп, Me (IQR)
Clinical and anamnesic information of patients, Me (IQR)

Параметры / Parameter	Основная группа / Study group (n = 40)	Группа сравнения / Comparison group (n = 27)	P
Возраст, годы / Age, years	31,00 (25,00–35,75)	32,00 (27,00–34,00)	0,677
Рост, см / Height, cm	164,00 (162,00–168,00)	165,00 (163,00–168,00)	0,512
Масса тела, кг / Body weight, kg	68,00 (59,25–79,50)	65,00 (55,00–73,00)	0,163
Индекс массы тела, кг/м ² / BMI, kg/m ²	25,12 (22,22–28,56)	22,49 (20,81–26,37)	0,082
Число родов в анамнезе / Parity	1,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–2,00)	0,487
Срок неразвивающейся беременности в анамнезе, недели / Previous missed miscarriage duration, weeks	6,00 (6,00–8,00)	7,50 (5,00–7,50)	0,759
Количество госпитализаций за данную беременность / No. of hospitalisations during this pregnancy	1,00 (0,00–2,00)	0,00 (0,00–1,00)	0,078

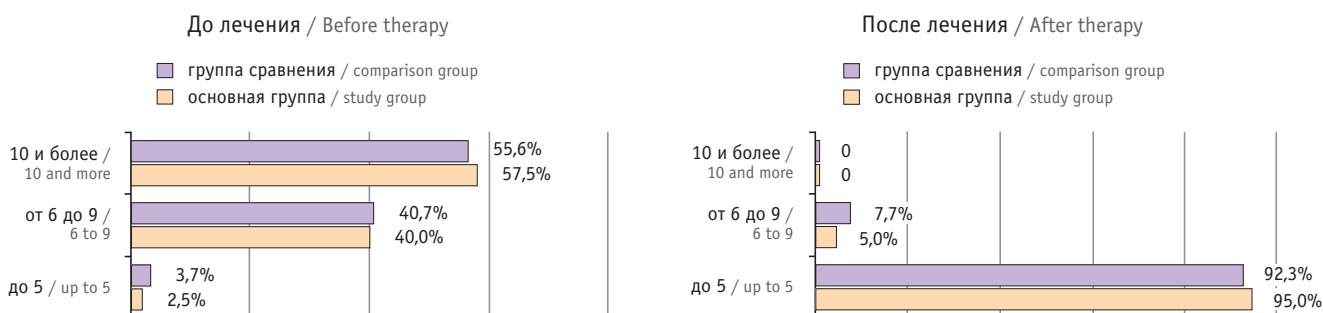
Таблица 2 / Table 2

Данные ультразвукового исследования при госпитализации у пациенток исследуемых групп, Me (IQR)
Results of ultrasound examinations during hospitalisation of study patients, Me (IQR)

Показатели / Parameter	Основная группа / Study group (n = 40)	Группа сравнения / Comparison group (n = 27)	p
Срок беременности, недели / Gestational age, weeks	24,75 (21,13–27,38)	28,50 (21,00–30,50)	0,271
Предполагаемая масса плода, г / Expected fetus weight, g	585,50 (394,75–1121,75)	1020,55 (430,75–1838,25)	0,226
Толщина плаценты, мм / Placenta thickness, mm	26,00 (23,00–29,75)	30,50 (21,75–34,00)	0,263
Индекс амниотической жидкости, мм / Amniotic fluid index, mm	130,00 (115,00–145,00)	130,00 (115,00–141,00)	0,965

Рис. 1. Количество лейкоцитов в поле зрения (при увеличении $\times 1000$) до и после лечения в основной группе и группе сравнения

Fig. 1. WBC per HPF ($\times 1,000$ magnification) before and after therapy in the study and control groups



у них же при бактериоскопии количество лейкоцитов было в пределах 6–9 в поле зрения.

Лишь у 1 (2,5%) пациентки основной группы и у 1 (3,7%) из группы сравнения имелись обильные беловатые выделения, а при бактериоскопии обнаружено незначительное количество лейкоцитов (до 5 в поле зрения) с наличием обильной кокко-бациллярной флоры.

Необходимо отметить, что у участниц основной группы показатель рН влагалища был равен 5,0 (4,8–5,0), вероятно, за счет высокого эстрогенного фона, присущего беременности. В группе сравнения до лечения медиана рН составила 4,5 (4,5–4,5).

При анализе результатов бактериологического исследования отделяемого цервикального канала (табл. 3) статистически значимые различия между группами не найдены: роста микроорганизмов на стандартных средах не было у 11 (27,5%) беременных основной группы и у 8 (29,6%) из группы сравнения, т. е. практически у каждой третьей беременной не удается на современных средах оценить микробиоценоз цервикального канала, и соответственно ОБМ для них рассчитать не представлялось возможным. Для тех беременных, у которых выявлен хоть какой-то рост микроорганизмов, нами рассчитана ОБМ (суммарный показатель роста микроорганизмов). В основной группе ОБМ была незначительно выше ($10^{3,70}$), чем в группе сравнения ($10^{3,37}$).

По частоте выявления в основной группе лидирующие позиции занимали различные виды *Staphylococcus* spp. ($n = 17$; 42,5%). Их распространенность в группе сравнения — 12 (44,4%). Обнаруженные виды *Staphylococcus* spp. преимущественно принадлежали к условно-сапрофитной флоре и в норме не относились к патогенам, за исключением *Staphylococcus haemolyticus*, который выявлен в основной группе в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения: у 11 (27,5%) участниц против 3 (11,1%) ($p = 0,10$).

В группе сравнения в равном соотношении со *Staphylococcus* spp. были представлены *Lactobacillus* spp. — 12 (44,4%) случаев, тогда как в основной группе *Lactobacillus* spp. встречались значительно реже — 9 (22,5%) ($p = 0,05$). Обращает на себя внимание более высокое содержание считающихся наиболее активными *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* в группе сравнения. *Lactobacillus crispatus* является самой активной и распространенной лактобациллой среди всех обнаруженных. В основной группе лактобациллы отличались не только по количественному составу, но и по качественному. В этой группе встречались лактобациллы с более слабыми функциональными особенностями (*Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus paracasei*), которые отсутствовали в группе сравнения. Очевидно, с качеством и количеством лактобактерий связана степень закисления влагалищной среды.

В основной группе чаще наблюдались признаки присутствия грибов: у 7 (17,5%) пациенток были нити мицелия в мазках и результатах бактериологических посевов, тогда как в группе сравнения — лишь 2 случая. Согласно данным литературы [7], повышение рН влагалища приводит к активизации грибкового роста, что мы и наблюдали в своем исследовании.

При $pH > 4,5$ (основная группа) посев из цервикального канала характеризовался разнообразием условно-патогенных микроорганизмов и представителей нормальной микрофлоры. Обращало на себя внимание относительно более высокое распространение *E. coli* и *Enterococcus faecalis* в этой группе (см. табл. 2).

Klebsiella pneumoniae выявлена в одном случае, однако в достаточно высоком титре (10^6) в основной группе и в двух случаях в группе сравнения, но в низком титре (10^2).

Интересно отметить, что, несмотря на незначительное преобладание ОБМ в основной группе ($10^{3,70}$ против $10^{3,37}$

Таблица 3 / Table 3

Результаты посева из цервикального канала при истмико-цервикальной недостаточности в зависимости от уровня рН влагалища
Cervical canal culture in insufficiencia istmicocervical depending on vaginal pH

Микроорганизмы / Microorganism	Основная группа / Study group (n = 40)		Группа сравнения / Comparison group (n = 27)		χ^2 , p
	n (%)	$M_{геом} / M_{геом}$	n (%)	$M_{геом} / M_{геом}$	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (10,0)	$10^{3,00}$	7 (25,9)	$10^{3,50}$	$\chi^2 = 2,98$; p = 0,080
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	11 (27,5)	$10^{4,44}$	3 (11,1)	$10^{5,50}$	$\chi^2 = 2,62$; p = 0,10
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (2,5)	$10^{2,00}$	2 (7,4)	$10^{3,00}$	$\chi^2 = 0,91$; p = 0,341
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (2,5)	$10^{4,00}$	0	–	$\chi^2 = 0,69$; p = 0,408
<i>Enterococcus faecalis</i>	12 (30,0)	$10^{4,20}$	7 (25,9)	$10^{4,00}$	$\chi^2 = 0,13$; p = 0,717
<i>Escherichia coli</i>	7 (17,5)	$10^{4,83}$	2 (7,4)	$10^{5,00}$	$\chi^2 = 1,41$; p = 0,231
<i>Streptococcus vestibularis</i>	0	–	2 (7,4)	$10^{4,00}$	$\chi^2 = 3,05$; p = 0,080
<i>Lactobacillus gasseri</i>	3 (7,5)	$10^{4,00}$	0	–	$\chi^2 = 2,12$; p = 0,142
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1 (2,5)	$10^{6,00}$	5 (18,5)	$10^{4,33}$	$\chi^2 = 5,07$; p = 0,024
<i>Lactobacillus crispatus</i>	4 (10,0)	$10^{5,00}$	7 (25,9)	$10^{4,50}$	$\chi^2 = 2,98$; p = 0,080
<i>Lactobacillus paracasei</i>	1 (2,5)	$10^{6,00}$	0	–	$\chi^2 = 0,69$; p = 0,408
<i>Candida albicans</i>	6 (15,0)	$10^{5,00}$	2 (7,4)	$10^{6,00}$	$\chi^2 = 0,88$; p = 0,347
<i>Candida krusei</i>	1 (2,5)	$10^{5,00}$	0	–	$\chi^2 = 0,69$; p = 0,408
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2,5)	$10^{6,00}$	2 (7,4)	$10^{2,00}$	$\chi^2 = 0,91$; p = 0,341
Общая бактериальная масса / Total bacterial mass, lg	29 (72,5)	$10^{3,70}$	19 (70,4)	$10^{3,37}$	$\chi^2 = 0,04$; p = 0,849

в группе сравнения), многообразии микроорганизмов практически не различалось, что хорошо видно по индексу Шеннона (незначительно более высокий индекс Шеннона в группе сравнения характеризует микробиом как более разнообразный: $0,51 \pm 0,15$ против $0,26 \pm 0,08$ в основной группе, $p = 0,156$) и по индексу Симпсона (более низкий индекс Симпсона в группе сравнения также характеризует микробиом как более разнообразный: $0,70 \pm 0,09$ против $0,80 \pm 0,06$ в основной группе, $p = 0,160$).

На 9–11-й день госпитализации проводили повторное исследование в зеркалах, оценивали динамику клинических симптомов, показатель pH и результаты бактериоскопического исследования мазка.

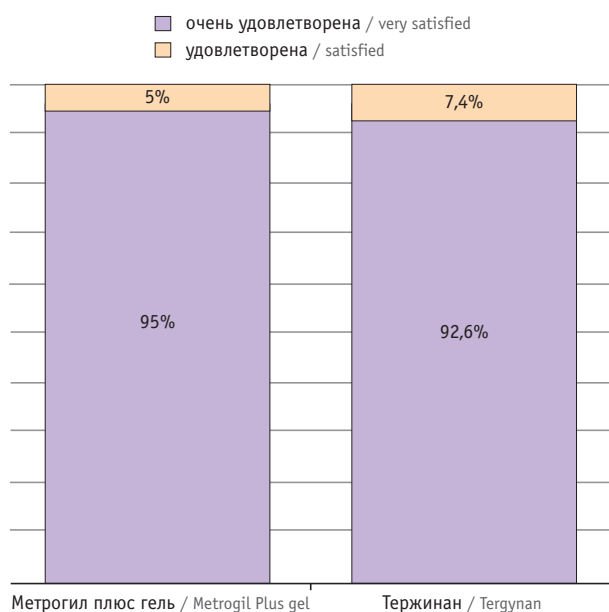
После проведенного лечения в обеих группах отсутствовали жалобы на патологические выделения из влагалища. При объективном осмотре визуализировались нормализация окраски стенок влагалища, умеренные выделения. Несмотря на исходно высокое число лейкоцитов у участниц обеих групп, после проведенного лечения у подавляющего большинства пациенток количество лейкоцитов было до 5 в поле зрения (см. рис. 1). Показатель pH влагалищной жидкости значительно снизился у женщин основной группы и остался в пределах нормативных значений в группе сравнения.

Мы регистрировали удовлетворенность терапией и compliance пациенток. Более 90% участниц были очень удовлетворены терапией (рис. 2), все пациентки закончили курс лечения, нежелательных явлений не было.

После исчезновения клинических проявлений и нормализации результатов бактериоскопического исследования пациенткам устанавливали акушерский пессарий. В дальнейшем проводилось наблюдение за ними до родов с фиксацией особенностей течения беременности и родов. Беременность протекала без особенностей, до 34 недель пациентки получали вагинальные формы микронизированного прогестерона в дозе 200 мг, в 37–38 недель акушерский пессарий удаляли. В каждой группе наблюдалось по одному случаю преждевременных родов: 2,5% в основной группе и 3,7% в группе сравнения ($p = 0,277$).

Рис. 2. Степень удовлетворенности пациенток проводимым лечением

Fig. 2. Patient satisfaction with therapy



ОБСУЖДЕНИЕ

Современные методы оценки микробного состава влагалища в очередной раз показали, что физиологически протекающая беременность характеризуется стабильным вагинальным бактериальным составом с доминированием *Lactobacillus* spp. и низкой общей бактериальной обсемененностью [8–10]. Увеличение стабильности вагинальной микробиоты во время беременности частично объясняется повышенным уровнем эстрогенов, который, как считается, стимулирует отложение гликогена в вагинальных эпителиальных клетках, что, в свою очередь, благоприятствует колонизации *Lactobacillus* spp. [11]. Напротив, неблагоприятные исходы беременности, такие как преждевременный разрыв плодных оболочек и невынашивание, связаны с уменьшением количества *Lactobacillus* spp. и доминированием сообществ с более высоким бактериальным разнообразием [12–18].

Нормальная микрофлора влагалища здоровой женщины репродуктивного возраста содержит грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-аэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы, при этом 95–98% всех микроорганизмов представлены *Lactobacillus* spp. [19]. Снижение числа *Lactobacillus* spp. свидетельствует о дисбиозе влагалища. Так, по данным В.Н. Прилепской и Г.Р. Байрамовой [20], перекись-продуцирующие лактобактерии выявляются у 5% женщин с бактериальным вагинозом, у 37% с промежуточным типом биоценоза и у 61% с нормоценозом. Значит, ацидофильная микрофлора является естественным микробиологическим барьером на пути проникновения экзогенных микроорганизмов во влагалище.

При культуральном исследовании во влагалище здоровой женщины репродуктивного возраста можно выявить более 30 видов микроорганизмов [21], но все равно *Lactobacillus* spp. доминируют. Содержимое цервикального канала является зеркальной проекцией влагалищного биотопа, и рост тех или иных микроорганизмов в цервикальном канале в высоком титре (10^5 и более) свидетельствует об их высоком содержании во влагалище. В исследовании [22] при доношенной беременности роста микрофлоры не было у каждой третьей пациентки при преждевременном разрыве плодных оболочек, схожие данные мы получили в этом исследовании, тогда как при физиологически протекающей доношенной беременности рост микрофлоры в цервикальном канале с использованием тех же сред отсутствовал в 50% случаев.

Частота выявления *Lactobacillus* spp. была выше у пациенток с уровнем pH 4,5 и ниже (44,4% случаев), тогда как при pH более 4,5 *Lactobacillus* spp. находили лишь у 22,5% женщин, что подтверждает теорию формирования ощелачивания среды влагалища при замещении *Lactobacillus* spp. другими видами микроорганизмов [20].

Из всего разнообразия представителей вагинальных лактобацилл доминирующими являются четыре вида: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* и *L. iners* [21]. По данным литературы, в биоте здоровых женщин преобладают *L. crispatus* [22, 23], а *L. gasseri* и *L. iners* в 4 раза чаще встречаются у женщин с бактериальным вагинозом [24–26]. В нашем исследовании в группе сравнения были обнаружены только *L. crispatus* и *L. jensenii*, наиболее сильные «защитники» влагалищного биотопа, тогда как в основной группе наблюдались и *L. gasseri*.

Согласно результатам исследования [22], непатогенные виды *Staphylococcus* spp. в небольшом количестве ($10^{3,3}$ – $10^{3,9}$) являются наиболее распространенными представителями биотопа цервикального канала, что подтверждают наши

результаты — более 40% в обеих группах. При развитии дисбиотических процессов общая бактериальная обсемененность представителями *Staphylococcus* spp. повышается — растут частота их выявления и абсолютное количество; также появляются патологические формы (*S. haemolyticus*), у которых установлена четкая ассоциация с аэробным вагинитом [27–30].

Вторым по частоте выявления в бактериологических посевах цервикального канала в нашей работе стал *E. faecalis*. Распространенность *E. faecalis* в биотопе цервикального канала здоровой женщины составляет 13%, при наличии воспалительных заболеваний возрастает в 2 раза [31]. В нашем исследовании частота выявления *E. faecalis* составила 30% в основной группе и 25,9% в группе сравнения.

Streptococcus vestibularis найдены нами у двух пациенток в группе сравнения. В целом, по данным литературы, это условно-патогенный микроорганизм, который является естественным обитателем организма человека и локализуется преимущественно в кишечнике, носоглотке и влагалище. По данным центра по контролю и профилактике заболеваний³, в 30% случаев *St. vestibularis* колонизирует влагалище, что является вариантом нормы.

Что касается *E. coli*, роль этого микроорганизма в этиопатогенезе нарушений биоценоза влагалища неоднозначна. Чаще всего *E. coli* ассоциирована с заболеваниями мочевыводящих путей, описаны случаи неонатального сепсиса, особенно при сверхранних преждевременных родах, послеродового эндометрита. Частота выявления *E. coli* в посевах, согласно данным литературы, составляет 2,5–8% [22, 29, 30]. В нашей работе у пациенток основной группы *E. coli* в посе-

вах наблюдалась в 2,4 раза чаще — 17,5% против 7,4% в группе сравнения, однако выводы о влиянии на pH влагалища *E. coli* делать рано.

В целом большинство вышеперечисленных условно-патогенных микроорганизмов входят в список бактерий, ассоциированных с аэробным вагинитом (*S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. coli*), и в многочисленных работах продемонстрирована их связь с неблагоприятными исходами беременности [23, 24], такими как ИЦН, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, ранний неонатальный сепсис, хориоамниониты и послеродовые метроэндометриты. Одним из доказанных факторов риска ИЦН являются также дисбиотические нарушения влагалища [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства пациенток с вульвовагинитом и истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) во втором триместре в посевах из цервикального канала отмечено снижение распространенности, а также абсолютного и относительного количества *Lactobacillus* spp. При этом повышение pH влагалища ассоциировано с наличием *L. gasseri* и *L. paracasei*, тогда как при нормальном pH лактобацилл в принципе больше и данные виды отсутствовали. Из всех лактобацилл в обеих группах доминируют *L. crispatus*.

Проведенное исследование продемонстрировало высокую клиническую эффективность препарата Метрогил плюс вагинальный гель и препарата Тержинан вагинальные таблетки у беременных женщин с неспецифическим вульвовагинитом и ИЦН с учетом pH влагалища.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Доброхотова Ю.С., Степанян А.В., Шустова В.В. Истмико-цервикальная недостаточность: современная базовая терапия. Фарматека. 2015; 3: 38–43. [Dobrokhotova Yu.S., Stepanyan A.V., Shustova V.B. Cervical insufficiency: modern basic treatment. Pharmateka. 2015; 3: 38–43. (in Russian)]
2. Brown R., Gagnon R., Delisle M.-F.; Maternal Fetal Medicine Committee. Cervical insufficiency and cervical cerclage. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2013; 35(12): 1115–27. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30764-7
3. Гродницкая Е.Э., Шаманова М.Б., Палей О.С. и др. Микробиоценоз влагалища и пути его коррекции у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности в поздние сроки гестации в анамнезе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011; 11(1): 22–5. [Grodnitskaya E.E., Shamanova M.B., Paley O.S. et al. Vaginal microbiocenosis and ways of its correction in women with a history of habitual abortion in late gestation periods. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2011; 11(1): 22–5. (in Russian)]
4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА; 2012. 472 с. [Kira E.F. Bacterial vaginosis. M.: MIA; 2012. 472 p. (in Russian)]
5. Будиловская О.В. Современные представления о лактобациллах влагалища женщин репродуктивного возраста. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 65(4): 34–43. [Budilovskaya O.V. Current views on vaginal lactobacilli in women of reproductive age. J. Obstet. Women's Dis. 2016; 65(4): 34–43. (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD65434-43
6. Стулова С.В., Мельников В.А., Тезиков Ю.В. и др. Диагностические критерии бактериального вагиноза в процессе эволюции лабораторных методик. Аспирантский вестник Поволжья. 2019; 19(5–6): 25–9. [Stulova S.V., Melnikov V.A., Tezikov Yu.V. et al. Diagnostic criteria of bacterial vaginosis in the process of evolution of laboratory methods. Postgraduate Bulletin of the Volga Region. 2019; 19(5–6): 25–9. (in Russian)]
7. Kalia N., Singh J., Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2020; 19(1): 5. DOI: 10.1186/s12941-020-0347-4
8. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011; 15(108 suppl.1): S4680–7. DOI: 10.1073/pnas.1002611107
9. MacIntyre D.A., Chandiramani M., Lee Y.S. et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. Sci. Rep. 2015; 5: 8988. DOI: 10.1038/srep08988
10. Freitas A.C., Chaban B., Bocking A. et al. The vaginal microbiome of pregnant women is less rich and diverse, with lower prevalence of Mollicutes, compared to non-pregnant women. Sci. Rep. 2017; 7(1): 9212. DOI: 10.1038/s41598-017-07790-9
11. Spear G.T., French A.L., Gilbert D. et al. Human alpha-amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by Lactobacillus. J. Infect. Dis. 2014; 210(7): 1019–28. DOI: 10.1093/infdis/jiu231
12. Al-Memar M., Bobdiwala S., Fourie H. et al. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case-control study. BJOG. 2020; 127(2): 264–74. DOI: 10.1111/1471-0528.15972
13. Kindinger L.M., MacIntyre D.A., Lee Y.S. et al. Relationship between vaginal microbial dysbiosis, inflammation, and pregnancy outcomes in cervical cerclage. Sci. Translatl. Med. 2016; 8(350): 350ra102. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag1026
14. Kindinger L.M., Bennett P.R., Lee Y.S. et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. Microbiome. 2017; 5(1): 6. DOI: 10.1186/s40168-016-0223-9
15. Brown R.G., Al-Memar M., Marchesi J.R. et al. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. Transl. Res. 2019; 207: 30–43. DOI: 10.1016/j.trsl.2018.12.005
16. DiGiulio D.B., Callahan B.J., McMurdie P.J. et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. Proc.

³ Centers for Disease Control and Prevention. Active bacterial core surveillance (ABCs): bact facts interactive Beta v8.2. URL: <https://www.cdc.gov/BactFacts/index.html> (дата обращения — 11.03.2021).

- Natl. Acad. Sci. USA. 2015; 112(35): 11060–5. DOI: 10.1073/pnas.1502875112
17. Vornhagen J., Armistead B., Santana-Ufret V. et al. Group B streptococcus exploits vaginal epithelial exfoliation for ascending infection. *J. Clin. Invest.* 2018; 128(5): 1985–99. DOI: 10.1172/JCI97043
 18. Seale A.C., Bianchi-Jassir F., Russell N.J. et al. Estimates of the burden of group B streptococcal disease worldwide for pregnant women, stillbirths, and children. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 65(suppl.2): S200–19. DOI: 10.1093/cid/cix664
 19. Уварова Е.В., Казакова А.В., Артюх Ю.А. Соотношение аэробной и анаэробной микрофлоры влагалища в различные периоды полового созревания. Современные проблемы науки и образования. 2017; 1: 124. [Uvarova E.V., Kazakova A.V., Artyukh Yu.A. The correlation of aerobic and anaerobic vaginal microflora at different stages of sexual development. *Modern Problems of Science and Education.* 2017; 1: 124. (in Russian)]
 20. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза. *Рус. мед. журн.* 2002; 10(18): 795–7. [Prilepskaya V.N., Bayramova G.R. Etiopathogenesis, diagnosis and modern approaches to bacterial vaginosis therapy. *Russian Medical Journal.* 2002; 10(18): 795–7. (in Russian)]
 21. Титова С.И., Гончарова Н.Г. Оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости комбинации пребиотика и энтеросорбента в терапии бактериального вагиноза. *Лечащий врач.* 2008; 10: 74–7. [Titova S.I., Goncharova N.G. Assessment of clinical efficiency, safety and tolerance of a combination of probiotics and enterosorbent in bacterial vaginosis therapy. *Lechaschi Vrach.* 2008; 10: 74–7. (in Russian)]
 22. Казанова М.А., Спиридонова Н.В., Казакова А.В. и др. Особенности микробиоты цервикального канала при дородовом излитии околоплодных вод и доношенной беременности. *Акушерство и гинекология.* 2019; 5: 77–84. [Kaganova M.A., Spiridonova N.V., Kazakova A.V. et al. Features of the cervical canal microbiota in prenatal amniorrhea and full-term pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2019; 5: 77–84. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2019.5.77-84
 23. Исаева А.С., Летаров А.В., Ильина Е.Н. и др. Видовая идентификация влагалищных лактобацилл, выделенных у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология.* 2012; 3: 60–4. [Isayeva A.S., Letarov A.V., Ilyina E.N. et al. Species identification of vaginal lactobacilli isolated in reproductive-age women. *Obstetrics and Gynecology.* 2012; 3: 60–4. (in Russian)]
 24. Мелкумян А.Р., Припутневич Т.В. Влагалищные лактобактерии — современные подходы к видовой идентификации и изучению их роли в микробном сообществе. *Акушерство и гинекология.* 2013; 7: 18–23. [Melkumyan A.R., Priputnevich T.V. Vaginal lactobacilli: current approaches to species identification and to the study of their role in the microbial community. *Obstetrics and Gynecology.* 2013; 7: 18–23. (in Russian)]
 25. Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J. et al. Bacterial population in the vaginas of healthy adolescent women. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2009; 22(1): 11–18. DOI: 10.1016/j.jpag.2008.01.073
 26. Ворошилина Е.С., Плотко Е.Э., Хаяутин Л.В. и др. Преобладание *Lactobacillus iners* в микробиоценозе влагалища женщин с умеренным дисбиозом ассоциировано с наличием клинических признаков инфекционно-воспалительной патологии влагалища. *Вестник РГМУ.* 2017; 2: 47–52. [Voroshilina E.S. Plotko E.E., Khayutin L.V. et al. Prevalence of *Lactobacillus iners* in the vaginal microbiota of women with moderate dysbiosis is associated with clinical symptoms of infectious inflammatory condition of the vagina. *Medical Journal of Pirogov Russian National Research Medical University.* 2017; 2: 47–52. (in Russian)]
 27. Donders G.G.G., Bellen G., Grinceviciene S. et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res. Microbiol.* 2017; 168(9–10): 845–58. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.04.004
 28. Rumyantseva T.A., Bellen G., Savochkina Y.A. et al. Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 294(1): 109–14. DOI: 10.1007/s00404-015-4007-4
 29. Гомберг М.А. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2010; 10(2): 32–4. [Gomberg M.A. Bacterial vaginosis and associated new infections. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2010; 10(2): 32–4. (in Russian)]
 30. Власова М.А., Островская О.В., Супрун С.В. и др. Оценка состояния микробиоценоза генитального тракта у беременных женщин с преждевременным разрывом околоплодных оболочек с применением теста «Фемофлор». *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2014; 54: 92–6. [Vlasova M.A., Ostrovskaya O.V., Suprun S.V. et al. Evaluation of genital tract microbiocenosis in pregnant women with preterm rupture of membranes using “Femoflor” test. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2014; 54: 92–6. (in Russian)]
 31. Егорова Ю.В., Нестеров А.С. Характеристика цервикально-вагинальной микробиоты у женщин с урогенитальным хламидиозом. *Современные проблемы науки и образования.* 2014; 6: 1188. [Egorova Yu.V., Nesterov A.S. The characteristic of women cervico-vaginal microbiota with urogenital chlamydiosis. *Modern Problems of Science and Education.* 2014; 6: 1188. (in Russian)]
 32. Kaambo E., Africa C.W.J. The threat of aerobic vaginitis to pregnancy and neonatal morbidity. *Afr. J. Reprod. Health.* 2017; 21(2): 108–18. ■

Поступила / Received: 27.01.2021

Принята к публикации / Accepted: 25.02.2021



Факторы риска развития перипартальной кардиомиопатии

И.Е. Зазерская¹, К.А. Руденко¹, Я.С. Таланина¹, Е.В. Карелкина¹, Н.А. Осипова^{1,2}, А.В. Якубов¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка факторов риска развития перипартальной кардиомиопатии (ПКМП) на основании данных анамнеза, наследственной предрасположенности и особенностей течения настоящей беременности.

Дизайн: тематическое когортное ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй беременности и родов 13 пациенток ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России с диагнозом ПКМП за период 2012–2019 гг. Для постановки диагноза и дифференциальной диагностики применялись общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Результаты. Обнаружены такие значимые факторы риска, какотягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии (61,5%), возраст более 35 лет (53,8%), ожирение (53,8%), первые роды (46,2%), преэклампсия (38,4%), родоразрешение путем кесарева сечения (23,1%), гестационный сахарный диабет (15,4%), многоплодная беременность (15,4%) и курение в анамнезе (15,4%). У 76,9% пациенток ПКМП развилась во время беременности, у 23,1% — на 1–3-и сутки после родов, при этом значимым фактором являлось оперативное родоразрешение, выполненное по акушерским показаниям; в одном из случаев кесарево сечение сочеталось с массивной кровопотерей вследствие отслойки нормально расположенной плаценты. Медикаментозная профилактика преэклампсии проведена лишь у одной женщины, несмотря на тот факт, что у 15,4% пациенток она была диагностирована в предыдущую беременность, а у 38,4% преэклампсия имела место во время настоящей беременности.

Заключение. ПКМП является редкой патологией с малоизученной этиологией и высоким риском материнской смертности. Анализируя клинические случаи 13 пациенток, поступивших с диагнозом ПКМП в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, мы обнаружили значительное количество факторов риска ПКМП, однако отчетливых доказательств преимущественного влияния какого-то определенного фактора не выявили. Важным является вывод о взаимосвязи ПКМП с преэклампсией, которая прослеживается как в нашем исследовании, так и у иностранных коллег, что дает возможную платформу для дальнейшего изучения этого феномена.

Ключевые слова: перипартальная кардиомиопатия, факторы риска, беременность, роды.

Вклад авторов: Зазерская И.Е. — разработка дизайна исследования, отбор пациенток, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Руденко К.А., Таланина Я.С. — сбор материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Карелкина Е.В. — отбор и ведение пациенток, обработка, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания; Осипова Н.А., Якубов А.В. — отбор и ведение пациенток, обработка, анализ и интерпретация данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Зазерская И.Е., Руденко К.А., Таланина Я.С., Карелкина Е.В., Осипова Н.А., Якубов А.В. Факторы риска развития перипартальной кардиомиопатии. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 20–25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-20-25



Risk Factors of Peripartum Cardiomyopathy

I.E. Zazerskaya¹, K.A. Rudenko¹, Ya.S. Talanina¹, E.V. Karelkina¹, N.A. Osipova^{1,2}, A.V. Yakubov¹

¹ V.A. Almazov National Medical Research Center; 2b Akkuratova Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341

² St. Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya naberezhnaya, St. Petersburg, Russian Federation 199034

ABSTRACT

Study Objective: To assess risk factors of peripartum cardiomyopathy (PCMP) based on the past medical history, genetic predisposition and peculiarities if this pregnancy.

Study Design: retrospective cohort case study.

Зазерская Ирина Евгеньевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2б. eLIBRARY.RU SPIN: 5683-6741. <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>. E-mail: zazera@mail.ru

Руденко Ксения Александровна (автор для переписки) — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2б. eLIBRARY.RU SPIN: 3534-4785. <https://orcid.org/0000-0001-8498-7938>. E-mail: xeniarruru@yandex.ru

Таланина Яна Сергеевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2б. E-mail: www.yana.ru94@mail.ru

Карелкина Елена Викторовна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7454-5322. <https://orcid.org/0000-0002-3655-9709>. E-mail: ekarelkina@mail.ru

(Окончание на с. 21.)

Materials and Methods. We have performed a retrospective analysis of pregnancies and labours of 13 patients at V.A. Almazov National Medical Research Centre with PCMP in 2012–2019. For diagnostics and differential diagnosis, we used general, laboratory and instrumental test methods.

Results. We have identified such risk factors as family history of cardiovascular pathologies (61.5%), age 35+ years (53.8%), obesity (53.8%), first labour (46.2%), preeclampsia (38.4%), caesarean delivery (23.1%), gestational diabetes mellitus (15.4%), multiple fetation (15.4%), and history of smoking (15.4%). 76.9% of patients had PCMP developed during pregnancy; 23.1% — on day 1–3 postpartum; a significant factor was operative delivery due to obstetrical symptoms; in one case, caesarean section was followed by a massive blood loss resulting from normal placenta abruption. Prevention of preeclampsia with drugs was indicated for one woman, although in 15.4% of patients it was diagnosed during the previous pregnancy, and 38.4% of women had preeclampsia during the current pregnancy.

Conclusion. PCMP is a rare pathology with poorly studied ethiology and high risk of maternal mortality. When analysing clinical cases of 13 patients hospitalised with PCMP to V.A. Almazov National Medical Research Centre, we found out a significant number of PCMP risk factors; however, we have not identified any clear evidence of the impact from a certain factor. An important conclusion is the relation between PCMP and preeclampsia, which can be seen both in our study and in studies by foreign researchers; it is a potential platform for further research of this phenomenon.

Keywords: peripartum cardiomyopathy, risk factors, pregnancy, labour.

Contributions: Zazerskaya, I.E. — study design; selection of patients; data analysis and interpretation; review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Rudenko, K.A. and Talanina, Ya.S. — collection, processing, analysis, and interpretation of data; statistical data processing; thematic publications reviewing; text of the article; Karelkina, E.V. — patient selection and management; processing, analysis, and interpretation of data; review of critically important material; Osipova, N.A. and Yakubov, A.V. — patient selection and management; processing, analysis, and interpretation of data.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Zazerskaya I.E., Rudenko K.A., Talanina Ya.S., Karelkina E.V., Osipova N.A., Yakubov A.V. Risk Factors of Peripartum Cardiomyopathy. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 20–25. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-20-25

ВВЕДЕНИЕ

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) — идиопатическое заболевание миокарда, потенциально жизнеугрожающее состояние, проявляющееся сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка менее 45% в III триместре беременности или в течение нескольких месяцев послеродового периода [1, 2].

ПКМП встречается с частотой 0,1%, или 1 случай на 1000–4000 беременностей. Несмотря на редкость данного заболевания, летальность по-прежнему остается высокой: в течение двух лет она может достигать 16%, пяти лет — 7–20% [3, 4].

ПКМП встречается во всем мире, большинство эпидемиологических данных поступает из США, Южной Африки, Нигерии и Гаити [5]. ПКМП связана с повышенным риском заболеваемости и смертности у матери и плода. Физиологические изменения, происходящие во время беременности, увеличивают риск развития сердечной недостаточности, особенно у женщин с кардиомиопатией в анамнезе. Во время беременности наблюдаются снижение системного сопротивления сосудов, а также увеличение задержки натрия и воды, что приводит к последующему возрастанию объема крови и сердечного выброса [6, 7].

Клинические проявления ПКМП развиваются стремительно и могут приводить к различным исходам: возможны как полное выздоровление, так и развитие стойкой дисфункции миокарда и сердечной недостаточности, а также быстрое ухудшение состояния, приводящее к острой необходимости временной или длительной механической поддержки кровообращения и трансплантации сердца [5, 8]. На сегодняшний день остаются не до конца изученными причины возникновения и факторы риска развития ПКМП.

Цель исследования: оценка факторов риска развития ПКМП на основании данных анамнеза, наследственной предрасположенности и особенностей течения настоящей беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленной задачи проведен ретроспективный анализ историй беременности и родов 13 пациенток ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России за период 2012–2019 гг. с подтвержденным диагнозом ПКМП.

ПКМП является диагнозом исключения: он был установлен после исключения у пациенток всех других возможных причин снижения сократительной способности миокарда левого желудочка, таких как инфаркт миокарда, миокардит, тромбоэмболия легочной артерии, идиопатическая дилатационная кардиомиопатия и т. д.

Для постановки диагноза и дифференциальной диагностики применялись общеклинические (изучение жалоб и анамнеза, объективное и акушерское обследование), а также лабораторные и инструментальные методы исследования.

В рамках дифференциальной диагностики в центральной клинко-диагностической лаборатории перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России под руководством Е.Ю. Васильевой выполнялась оценка уровней тропонина I (хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах) и креатинфосфокиназы-МВ (иммуноингибирование), N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (электрохемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах), электролитов (непрямой ион-селективный электрод).

Осипова Наталья Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО СПбГУ; заведующая отделением патологии беременности с гинекологическими койками ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6151-8696. E-mail: naosipova@mail.ru

Якубов Андрей Владимирович — заведующий отделением анестезиологии и реанимации для взрослых, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Института образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4815-6216. <https://orcid.org/0000-0002-7226-6284>. E-mail: a.v.yakubov@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 20.)

Инструментальные методы исследования включали транс-торакальную эхокардиографию сердца, которая производилась в научно-исследовательском отделе физиологии кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России под руководством А.В. Козленка с помощью ультразвукового сканера Philips iU22 xMatrix. УЗИ фетоплацентарного комплекса осуществлялось под руководством Ф.А. Овсянникова, к. м. н., врача отделения функциональной диагностики перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, на устройствах Voluson E6 (Австрия) и Philips iU22 (Нидерланды), снабженных блоком цветового доплеровского картирования, объемным и конвексным датчиком с частотой 3,5–5 МГц. Диагностические исследования проводились в В- и М-режимах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст обследуемых пациенток варьировал от 19 до 46 лет, средний возраст составил 33 года. ИМТ установился от 20,07 до 49,0 кг/м², среднее значение — 31,48 кг/м², при этом нормальную массу тела имели 2 участницы, избыточную — 4, ожирение I степени — 3, ожирение II степени — 2, ожирение III степени — 2. Курение в анамнезе обнаружилось у 2 (15,4%) женщин.

До беременности, во время или после которой был поставлен диагноз ПКМП, у кардиолога наблюдались 2 пациентки, у которых в предыдущую беременность также устанавливали диагноз ПКМП. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии была отягощена у 8 (61,5%) беременных: у 6 (46,2%) — по отцовской линии и у 4 (30,8%) — по материнской. У 7,7% наследственность была отягощена по приобретенной патологии клапанов сердца, у 7,7% — по врожденным порокам сердца, у 38,4% — по гипертонической болезни, у 15,4% — по ИБС и острому инфаркту миокарда, у 7,7% — по внезапной сердечной смерти до 55 лет, у 7,7% — по нарушениям сердечного ритма, у 15,4% — по острым нарушениям мозгового кровообращения.

У 3 (23,1%) обследуемых установлена наследственная предрасположенность к развитию тромбофилических состояний. Пациентка М. являлась носителем генов полиморфизма *F13*, *MTHFR 677*, *1298*, *MTR*, *MTRR*, а также гипергомоцистеинемии, по поводу которой она получала лечение высокими дозами фолиевой кислоты. У пациентки Ч. диагностирована гомозиготная мутация гена протромбина *G20210A*. У беременной Ш. обнаруживались клинически незначимые полиморфизмы фолатного цикла и системы фибринолиза.

Возраст на момент начала менструаций варьировал от 10 до 16 лет, в среднем составлял 12,5 года. У 11 (84,6%) пациенток менструации установились сразу. Продолжительность менструаций колебалась от 2 до 8 дней, в среднем — 5 суток. Длительность менструального цикла варьировала от 14 до 60 дней и в среднем составляла 29,5 дня. У 15,4% участниц менструации имели нерегулярный характер, болезненные менструации наблюдались у 23,1%, об обильных менструациях было известно у 7,7%.

При анализе анамнестических данных по гинекологическим заболеваниям обнаружено, что у 3 женщин имелась эктопия шейки матки, по поводу которой одной пациентке была проведена химическая коагуляция, двум — диатермоэксцизия. У 15,4% женщин в анамнезе был однократно перенесенный сальпингофорит, у 7,7% он имел хронический характер. Множественная миома матки подтверждена у 15,4% обследуемых.

У 4 (30,8%) пациенток гинекологический анамнез отягощен однократно перенесенными ИППП (уреаплазмоз — 2 случая, микоплазмоз — 1, генитальный герпес — 1).

Бесплодие I в анамнезе отмечалось у 2 пациенток в среднем в течение 5–6 лет, у одной из них были проведены три протокола ЭКО + ИКСИ. Синдром поликистозных яичников отмечался у одной женщины, полип эндометрия — также у одной пациентки.

Обращает на себя внимание наличие в анамнезе частых ангинов в детском возрасте и, как следствие, формирование хронического тонзиллита у 46,2% обследуемых, однако данные о развитии системных воспалительных заболеваний не получены.

Из анамнеза известно, что у 15,4% пациенток течение предыдущих беременностей осложнялось преэклампсией умеренной и тяжелой степени, у 15,4% — хронической АГ, у 15,4% — ХСН при диагнозе ПКМП, установленном в предыдущую беременность. К нарушениям ритма относились одиночная частая желудочковая экстрасистолия (7,7%), суправентрикулярная тахикардия с максимальной частотой желудочковых сокращений 240 в минуту (7,7%). У 8 (61,5%) женщин встречались отеки беременных.

Исходное систолическое АД до беременности варьировало от 90 до 160 мм рт. ст., диастолическое — от 50 до 100 мм рт. ст. У 2 (15,4%) участниц до беременности обнаруживалось стрессовое повышение АД более 140/90 мм рт. ст., пациентка Т. с диагнозом гипертонической болезни нерегулярно принимала ингибиторы АПФ.

Подавляющее большинство пациенток на момент постановки диагноза ПКМП являлись повторнوبرеменными (76,9%), 23,1% — первобеременными. При этом 6 (46,2%) женщин были первородящими, 7 (53,8%) — повторнородящими.

У 4 участниц предыдущие беременности окончились родоразрешением путем кесарева сечения, показаниями к которому стали преэклампсия тяжелой степени, слабость родовой деятельности, миопия высокой степени, преждевременные роды в 34 недели у пациентки с печеночной коликой (по одному случаю).

Течение беременности у пациенток с перипартальной кардиомиопатией

ОРВИ встречалась в I триместре у 4 (30,8%), во II триместре — у 1 (7,7%), в III триместре — тоже у 1 (7,7%) женщины. Течение ОРВИ в основном не сопровождалось повышением температуры тела свыше 37°C, но в двух случаях наблюдалось кратковременное появление одышки после перенесенной ОРВИ, данные о развитии миокардита не получены.

Угроза прерывания беременности зафиксирована в I триместре у 4 (30,8%) пациенток, во II триместре — у 3 (23,1%), в III — у 1 (7,7%).

Во время настоящей беременности в I триместре АД повышалось у одной обследуемой, во II триместре — у шести, в III триместре — у двух. У этих пациенток систолическое АД во II триместре варьировало от 140 до 170 мм рт. ст., диастолическое — от 63 до 90 мм рт. ст. В III триместре систолическое АД достигало у них 150 мм рт. ст., диастолическое колебалось от 90 до 100 мм рт. ст.

Отеки наблюдались у 8 (61,5%) женщин, в большинстве случаев отеки стоп, голеней, передней брюшной стенки, пальцев рук, одутловатость лица. Протеинурия диагностирована у 6 (46,2%) беременных, ее показатели варьировали от 0,3 до 4,0 г/л, в среднем составляли 1,6 г/л. Диагноз

преэклампсии установлен у 5 (38,4%), гестационного СД — у 2 (15,4%) участниц.

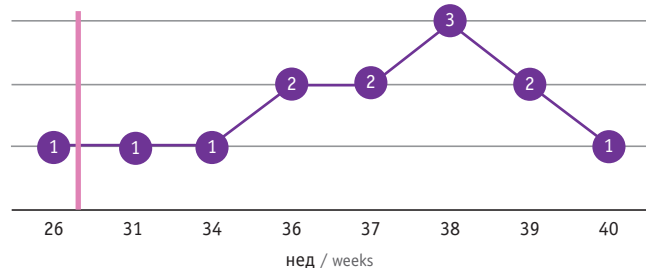
Анемия легкой степени была у 5 (38,4%) женщин, в среднем уровень гемоглобина составлял 96 г/л. Анемия средней и тяжелой степени подтвердилась в 2 (15,4%) случаях, уровень гемоглобина — 88 г/л и 70 г/л соответственно. У пациентки Б. выявлена аутоиммунная гемолитическая, V_{12} - и фолиевоедефицитная анемия.

У 7 (53,8%) пациенток во II триместре наблюдалась одышка, в III триместре — у 8 (61,5%). При подробном опросе у 5 (38,4%) пациенток обнаружено снижение толерантности к физической нагрузке в I триместре, которое находилось в рамках физиологических изменений во время беременности у всех участниц, кроме двух с ХСН и ПКМП в анамнезе. Клинические проявления одышки имели различный характер: от ее возникновения при выраженной физической нагрузке (подъем по лестнице на 3 этаж) до появления симптомов в покое. Жалобы на «приступы сердцебиения» и «перебои в работе сердца» предъявляли 7 пациенток, при этом только у трех выявлены нарушения ритма (наджелудочковые и желудочковые).

Сроки и способы родоразрешения у пациенток с перипартальной кардиомиопатией

В доношенном сроке были родоразрешены 69,2% беременных (рис. 1), в недоношенном — 30,8%. В течение

Рис. 1. Сроки родоразрешения беременных с перипартальной кардиомиопатией
Fig. 1. Delivery time for patients with peripartum cardiomyopathy



24 часов с момента поступления родоразрешены 6 (46,2%) пациенток, от 3 до 12 суток — 7 (53,8%).

Все участницы были родоразрешены путем кесарева сечения (табл.): экстренное кесарево сечение — 46,2% случаев, срочное — 7,7%, плановое — 46,2%.

При оценке состояния плода у пациенток с ПКМП обращало на себя внимание наличие синдрома задержки развития плода и нарушения маточно-плацентарного кровотока (по 2 случая).

В 46,2% случаев оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов, 46,2% — 7/8 баллов, 7,7% — 6/7 баллов (у пациентки Б. вследствие преждевременного родоразрешения на сроке беременности 26 недель).

ОБСУЖДЕНИЕ

ПКМП является редкой патологией, и за последние 5 лет в отечественной литературе были опубликованы лишь отдельные клинические случаи. Оценка факторов риска ПКМП как во время беременности, так и после родов проведена в масштабном южнокорейском исследовании [9], в котором с использованием Национальной базы данных службы надзора и оценки медицинского страхования Южной Кореи были проанализированы 1 384 449 родов и обнаружены 795 случаев ПКМП.

Факторы риска включали:

- возраст старше 35 лет (во время беременности $OR = 2,03$, после родов $OR = 1,38$), что согласуется с данными нашего исследования, т. к. 53,8% наших пациенток были старшего возраста (рис. 2);
- многоплодную беременность (во время беременности $OR = 3,85$, после родов $OR = 1,75$, в нашем исследовании — 15,4%);
- гестационный СД (во время беременности $OR = 1,63$, после родов $OR = 1,92$, по результатам нашего исследования — 15,4%);
- первые роды (во время беременности $OR = 1,14$, после родов $OR = 1,29$, в нашем исследовании — 46,2%).

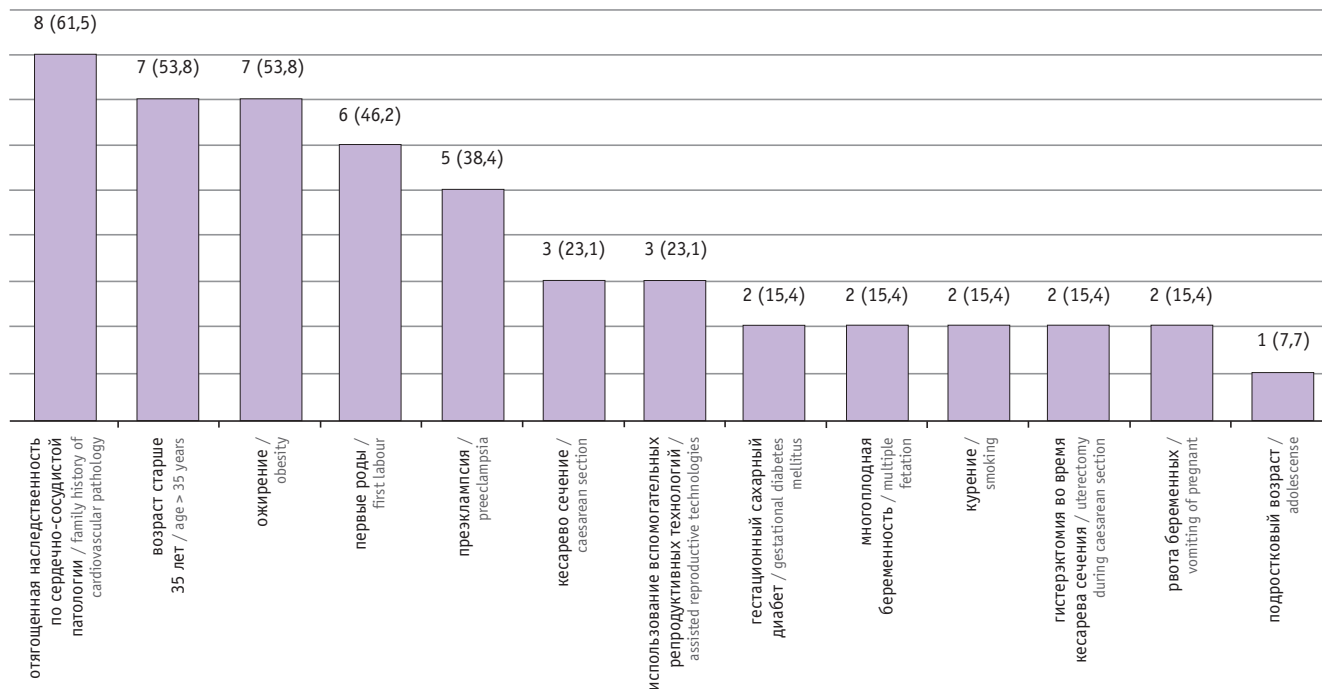
Несмотря на большой вклад родоразрешения путем кесарева сечения как фактора риска ПКМП в южнокорейском исследовании, а также на выбор данного способа родоразрешения в 100% случаев в нашей группе, у большинства

Таблица / Table

Показания к родоразрешению со стороны матери и плода, n (%)
Indications for delivery because of maternal and foetal condition, n (%)

Показания к родоразрешению / Indications for delivery	Количество пациенток / No. of patients
<i>Со стороны матери / Maternal condition</i>	
Краевая отслойка плаценты, множественная миома матки больших размеров / Marginal placental abruptio, large multiple uterine fibroid	1 (7,7)
Полное предлежание плаценты / Complete placental presentation	1 (7,7)
Ухудшение состояния беременной в связи с падением фракции выброса < 45% / Deterioration in the pregnant woman condition because of ejection fraction drop < 45%	8 (61,5)
<i>Со стороны плода / Foetus condition</i>	
Асинклитизм головки плода 2-й степени / Stage 2 asynclitism	1 (7,7)
Тазовое предлежание I плода у беременной с дихориальной диамниотической двойней / Pelvic presentation of foetus I in a pregnant woman with dichorial diamniotic twins	1 (7,7)
Угрожающая гипоксия плода у беременной с рубцом на матке после кесарева сечения / Threatened foetal hypoxia in a pregnant woman with uterine caesarean section scar	1 (7,7)

Рис. 2. Факторы риска развития перипартальной кардиомиопатии у 13 пациенток из группы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, n (%)
 Fig. 2. Risk factors of peripartum cardiomyopathy in 13 patients at V. A. Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russia, n (%)



наших пациенток ПКМП развилась на дородовом этапе (n = 10; 76,9%); таким образом, кесарево сечение можно считать фактором риска ПКМП лишь в 23,1% случаев, когда оно было выполнено по акушерским показаниям и клинические проявления ПКМП развились на 1–3-и сутки послеродового периода.

Фактором риска ПКМП считалась и гистерэктомия во время кесарева сечения (ОР = 8,23), что согласуется с данными нашего исследования, т.к. эта операция была выполнена у двух пациенток с клиническими проявлениями ПКМП в послеродовом периоде. Авторы южнокорейского исследования также определили как факторы риска отслойку плаценты и полное предлежание плаценты (ОР = 0,8), в нашей работе их было по одному случаю.

Кроме того, факторами риска исследователи сочли оперативное влагалищное родоразрешение (ОР = 1,49), индукцию родов (ОР = 0,98) и эмболизацию маточных артерий (ОР = 5,57), однако мы их охарактеризовать не можем, поскольку все наши пациентки были родоразрешены оперативным путем без использования рентгеноэндовазкулярных технологий.

Важным фактором риска, по результатам нашего исследования, является ожирение, выявленное у 53,8% женщин.

Кроме того, у 46,2% пациенток имелись частые ангины в анамнезе, и 46,2% пациенток перенесли ОРВИ в настоящую беременность, что следует учесть акушеру-гинекологу и кардиологу, к которому обращаются беременные, особенно с жалобами на симптомы сердечной недостаточности, для более тщательного проведения дифференциального диагноза.

По данным литературы, курение становится немаловажным фактором риска развития ПКМП [4, 10], и в нашей работе курение в анамнезе обнаружилось в 15,4% случаев.

Обращает на себя внимание также отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии у 61,5% участ-

ниц, что может говорить о наследственной предрасположенности к кардиальным заболеваниям.

Согласно южнокорейскому исследованию, одним из самых значимых факторов риска была преэклампсия, ОР которой во время беременности составил 8,88, после родов — 5,05, что коррелирует с данными нашего исследования, в котором преэклампсия имела место в 38,4% случаев. Преэклампсия является абсолютно закономерным фактором риска ПКМП, поскольку она связана с ПКМП единичными звеньями патогенеза [11, 12].

Согласно «гипотезе двух ударов» [2, 13], ангиогенный дисбаланс, проявляющийся в циркуляции антиангиогенных факторов, составляет основу «первого удара». В условиях повышения оксидативного стресса в миокарде гормон пролактин [14, 15] усиленно расщепляется на низкомолекулярные антиангиогенные фрагменты, которые запускают экспрессию микро-РНК146а в эндотелиальных клетках, оказывая таким образом антиангиогенное и проапоптотическое действие.

Кроме того, у пациенток с ПКМП имеется дефицит мощнейшего регулятора ангиогенеза PGC-1α (коактиватор-1α γ-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом), вследствие чего клетки миокарда становятся чувствительнее прочих клеток к sFlt (растворимой FMS-подобной тирозинкиназе) и другим антиангиогенным субстанциям.

Важно упомянуть, что в «первый удар» значительный вклад вносят преэклампсия и многоплодная беременность. «Второй удар» — это неспособность миокарда, причина которой пока еще не установлена, противостоять данному антиангиогенному воздействию [2, 13].

Очень важна медикаментозная профилактика преэклампсии, которая была проведена лишь у одной больной, несмотря на то что у 15,4% пациенток она была диагностирована в предыдущую беременность, а у 38,4% — в настоящую.

Необходимость профилактики низкими дозами ацетилсалициловой кислоты обусловлена единими аспектами патогенеза ПКМП и преэклампсии.

В основном ПКМП имела благоприятные исходы: у 53,8% пациенток на фоне проводимой терапии фракция выброса восстановилась до значений более 45% в течение 6 месяцев послеродового периода. У пациентки Б. с прогрессирующим снижением фракции выброса и клиникой сердечной недостаточности потребовалось применение механической поддержки кровообращения с последующим выполнением операции ортотопической трансплантации сердца. Обращает на себя внимание тот факт, что у данной больной диагноз ПКМП уже был установлен в обе предыдущие беременности, с момента последней прошел всего один год, настоящая беременность наступила еще в подростковом возрасте и осложнилась развитием преэклампсии во II триместре. Это позволяет сделать вывод, что в условиях верной

оценки факторов риска, своевременной диагностики и правильной тактики ведения у большинства пациенток ПКМП имеет благоприятный исход.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) является редкой патологией с малоизученной этиологией и высоким риском материнской смертности. Анализируя клинические случаи 13 пациенток, поступивших с диагнозом ПКМП в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, мы обнаружили значительное количество факторов риска развития ПКМП, однако отчетливые доказательства преимущественного влияния какого-то определенного фактора не выявили. Важным является вывод о взаимосвязи ПКМП с преэклампсией, которая прослеживается как в нашем исследовании, так и у наших иностранных коллег, что дает возможную платформу для дальнейшего изучения этого феномена.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Johnson-Coyle L., Jensen L., Sobey A.; American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. *Peripartum cardiomyopathy: review and practice guidelines*. *Amer. J. Crit. Care*. 2012; 21(2): 89–98. DOI: 10.4037/ajcc2012163
2. Bauersachs J., König T., van der Meer P. et al. *Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy*. *Eur. J. Heart Fail.* 2019; 21(7): 827–43. DOI: 10.1002/ehfj.1493
3. Davis M.B., Arany Z., McNamara D.M. et al. *Peripartum cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75(2): 207–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.014
4. Рабочая группа по лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC). 2018 ЕОК Рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 6: 151–228. [2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 6: 151–228. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-151-228
5. Sliwa K., Mebazaa A., Hilfiker-Kleiner D. et al. *Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM*. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19(9): 1131–41. DOI: 10.1002/ehfj.780
6. Givertz M.M. *Peripartum cardiomyopathy*. *Circulation*. 2013; 127(20): e622–26. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001851
7. Mebazaa A., Seronde M.-F., Gayat E. et al. *Imbalanced angiogenesis in peripartum cardiomyopathy — diagnostic value of placenta growth factor*. *Circ. J.* 2017; 81(11): 1654–61. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1193
8. Arany Z., Elkayam U. *Peripartum cardiomyopathy*. *Circulation*. 2016; 133(14): 1397–409. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020491
9. Lee S., Cho G.J., Park G.U. et al. *Incidence, risk factors, and clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in South Korea*. *Circ. Heart Fail.* 2018; 11(4): e004134. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004134
10. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 3: 91–134. [Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. *National guidelines*. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 3: 91–134. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134
11. Honigberg M.C., Givertz M.M. *Peripartum cardiomyopathy*. *BMJ*. 2019; 364: k5287. DOI: 10.1136/bmj.k5287
12. Gammill H.S., Chettier R., Brewer A. et al. *Cardiomyopathy and preeclampsia*. *Circulation*. 2018; 138(21): 2359–66. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031527
13. Cunningham F.G., Byrne J.J., Nelson D.B. *Peripartum cardiomyopathy*. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133(1): 167–79. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003011
14. Halkein J., Tabruyn S.P., Rieke-Hoch M. et al. *MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy*. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(5): 2143–54. DOI: 10.1172/JCI64365
15. Hilfiker-Kleiner D., Sliwa K. *Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy*. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014; 11(6): 364–70. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.37

Поступила / Received: 16.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 30.04.2021



Взаимосвязь протеинурии, регистрируемой перед родоразрешением, с исходом беременности и родов у пациенток с преэклампсией

Н.Ю. Пылаева¹, Е.М. Шифман², А.В. Куликов³, А.В. Пылаев⁴

¹ ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; Россия, г. Симферополь

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, г. Москва

³ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Екатеринбург

⁴ ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко»; Россия, г. Симферополь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка взаимосвязи протеинурии (ПУ), регистрируемой перед родоразрешением у пациенток с преэклампсией, с исходами беременности/родов для матери и плода.

Дизайн: ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное изучение 149 историй родов пациенток с ПУ, диагностированной перед родоразрешением, у которых беременность осложнилась преэклампсией. По степени выраженности ПУ участницы были разделены на две группы — с умеренной и выраженной ПУ. Исследовались частота осложнений у матери и плода, исходы беременности/родов для плода, а также антропометрические и демографические показатели матерей, их соматические заболевания и акушерский анамнез.

Результаты. У женщин с выраженной ПУ, отмеченной перед родоразрешением, наблюдали более высокий, статистически и клинически значимый риск развития HELLP-синдрома, а также повышение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы по сравнению с таковыми у пациенток с умеренной ПУ.

Среди исходов для новорожденного отметили отчетливую статистически значимую ассоциативную связь между дыхательными расстройствами у ребенка и степенью ПУ у матери, зарегистрированной перед родоразрешением. Указанное осложнение чаще наблюдалось у новорожденных от матерей с выраженной ПУ, чем с умеренной.

Заключение. Абсолютная количественная оценка ПУ перед родоразрешением является методом прогнозирования неблагоприятных исходов у матери и плода.

Ключевые слова: преэклампсия, умеренная протеинурия, тяжелая протеинурия, исходы беременности и родов.

Вклад авторов: Пылаева Н.Ю. — разработка концепции исследования, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста в печать, обоснование научной значимости; Шифман Е.М. — разработка концепции исследования, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста в печать; Куликов А.В., Пылаев А.В. — получение и анализ фактических данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Куликов А.В., Пылаев А.В. Взаимосвязь протеинурии, регистрируемой перед родоразрешением, с исходом беременности и родов у пациенток с преэклампсией. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 26–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-26-32



Association Between Pre-delivery Proteinuria and Pregnancy and Delivery Outcome in Patients with Preeclampsia

N.Yu. Pylaeva¹, E.M. Shifman², A.V. Kulikov³, A.V. Pylaev⁴

¹ V.I. Vernadsky Crimea Federal Institute; 4 Prospect Akademika Vernadskogo, Simpheropol, Russian Federation 295007

² M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute; 61/2 Shchepkin St., Moscow, Russian Federation 129110

³ Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repin Str., Ekaterinburg, Russian Federation 620028

⁴ N.A. Semashko National Clinical Hospital; 69 Kievskaya Str., Simpheropol, Russian Federation 295017

ABSTRACT

Study Objective: To assess the association between pre-delivery proteinuria (PU) in patients with preeclampsia and pregnancy/ delivery outcomes for mother and child.

Пылаева Наталья Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». 295007, Россия, г. Симферополь, пр-т Академика Вернадского, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7841-3886. <https://orcid.org/0000-0001-7220-0421>. E-mail: natalja.pylaewa@yandex.ua

Шифман Ефим Муневич (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения. 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. eLIBRARY.RU SPIN: 4582-8494. <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>. E-mail: eshifman@mail.ru (Окончание на с. 27.)

Study Design: retrospective study.

Materials and Methods. We have conducted a retrospective study of 149 labour and delivery medical records of patients with PU diagnosed before delivery, who had preeclampsia during their pregnancy. Patients were divided into two groups depending on PU severity: moderate and significant PU. We studied the rate of complications for mother and foetus, pregnancy/delivery outcomes for foetus, and anthropometric and demographic parameters of mothers, their somatic conditions, and obstetric history.

Study Results. Women with significant PU diagnosed before delivery demonstrated higher statistically and clinically significant risk of HELLP syndrome, as well as increased AAT and ALT activity vs. patients with moderate PU.

As for outcomes for newborns, there was a clear statistically significant association between respiratory disorders in child and rate of pre-delivery PU in mother. This complication was recorded more frequently in newborns born to mothers with significant PU vs. moderate PU.

Conclusion. An absolute PU quantification before delivery is a method to forecast unfavourable outcomes for mother and child.

Keywords: preeclampsia, moderate proteinuria, severe proteinuria, pregnancy and delivery outcomes.

Contributions: Pylaeva, N.Yu. — study concept; collection and analysis of actual data; preparation and editing of the text of the article; review and approval of the text for publication; scientific importance justification; Shifman, E.M. — study concept; collection and analysis of actual data; preparation and editing of the text of the article; review and approval of the text for publication; Kulikov, A.V. and Pylaev, A.V. — collection and analysis of actual data.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Pylaeva N.Yu., Shifman E.M., Kulikov A.V., Pylaev A.V. Association Between Pre-delivery Proteinuria and Pregnancy and Delivery Outcome in Patients with Preeclampsia. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 26–32. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-26-32

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия и эклампсия осложняют течение беременности в 5–10% случаев. В последние 20 лет частота этих расстройств возросла на 25%, они стали причиной 50–70 тыс. смертей в год во всем мире. Кроме того, на каждую материнскую смерть из-за гипертензивных нарушений во время беременности приходится 50–100 случаев near-miss [1]. Ежегодно во всем мире преэклампсия и эклампсия являются причиной более 500 тыс. смертей плода и новорожденного [2].

До начала 2000-х годов количественная оценка протеинурии (ПУ) использовалась для определения тяжести преэклампсии, при этом уровень экскреции белка с мочой более 2 г в сутки часто применялся в качестве критерия для рекомендации прерывания беременности путем индуцированных родов или кесарева сечения [3].

В 2010 году международные ассоциации согласились с тем, что количественная оценка ПУ не должна определять прерывание беременности, поскольку исследования показали, что уровни ПУ не коррелируют с плохими исходами у матери и плода. С 2013 года некоторыми ассоциациями принято решение о том, что показатель ПУ для диагностики преэклампсии больше не требуется [4].

Тем не менее все еще продолжают споры о степени значимости абсолютной количественной оценки ПУ [2, 5].

Некоторые исследователи считают, что степень тяжести ПУ дает малую дополнительную стратификацию риска (за исключением таковой при нефротическом синдроме), и нет оснований для того, чтобы учитывать показатели ПУ при определении тяжести преэклампсии [6, 7]. Более того, появились работы, которые послужили основой для исключения ПУ как критериального признака, определяющего тактику родоразрешения, и прогностического фактора для оценки жизненно опасных осложнений для матери и плода [8, 9].

В работах других исследователей показано, что при выраженной ПУ (> 5 г/сут) чаще регистрируются тяжелые исходы у новорожденных и преждевременные роды, особенно

на фоне ранней преэклампсии [10]. Авторы считают, что учреждения могут сами принять решение о продолжении контроля ПУ, поскольку заключение о родоразрешении дается в том числе и на основе оценки степени ПУ [11]. Результаты нашего предыдущего исследования показали, что при поступлении в стационар у беременных с выраженной ПУ при преэклампсии значительно чаще, чем у беременных с умеренной ПУ, наблюдаются такие осложнения со стороны матери, как HELLP-синдром, головная боль, генерализованные отеки, повышение активности аминотрансфераз. Кроме этого, риск развития дыхательных расстройств у новорожденных также значительно выше при выраженной ПУ [12].

Цель исследования: оценить взаимосвязь ПУ, регистрируемой перед родоразрешением у пациенток с преэклампсией, с исходами беременности/родов для матери и плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено ретроспективное изучение 149 историй родов пациенток с преэклампсией, поступивших с 10.01.2014 г. по 29.12.2018 г. в отделение анестезиологии и реанимации для женщин структурного подразделения «Перинатальный центр» ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» г. Симферополя. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крыский федеральный университет им. В.И. Вернадского», протокол № 1 от 30.01.2020 г.

Критерии включения:

- 1) наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании;
- 2) возраст от 18 до 49 лет;
- 3) срок гестации более 20 недель;
- 4) установленный диагноз — умеренная и тяжелая форма преэклампсии с регистрацией ПУ перед родоразрешением; диагноз устанавливали в соответствии с критериями умеренной и тяжелой преэклампсии [13].

Критерии не включения в исследование:

- 1) возраст менее 18 и более 49 лет;

Куликов Александр Вениаминович — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 7209-3863. <https://orcid.org/0000-0002-7768-4514>. E-mail: kulikov1905@yandex.ru

Пылаев Анатолий Викторович — к. м. н., заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии для женщин с палатой пробуждения для родового отделения Перинатального центра ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко». 295017, Россия, г. Симферополь, ул. Киевская, д. 69. eLIBRARY.RU SPIN: 4030-0803. <https://orcid.org/0000-0002-0263-3851>. E-mail: pylaev.an@yandex.ru
(Окончание. Начало см. на с. 26.)

2) наличие сопутствующей патологии — онкологических заболеваний, туберкулеза, тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, ментальных и психических расстройств, затрудняющих продуктивный контакт, хронического алкоголизма и наркомании;

3) срок гестации менее 20 недель.

Критерии исключения из исследования:

1) многоплодная беременность;

2) хронические заболевания почек.

Полученную выборку стратифицировали на две группы по признаку выраженности ПУ.

В группу 1 включили 126 беременных с умеренной ПУ (0,3 г/сутки и более, но менее 5,0 г/сутки), в группу 2 — 23 беременных с выраженной ПУ (5,0 г/сутки и более).

Указанное разделение интервала значений белка в суточной порции мочи и определение степени выраженности ПУ проводили, согласно клиническим рекомендациями (протоколам лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» Минздрава РФ от 7 июня 2016 г. [13].

ПУ в группах исследования регистрировали сразу после начала родовой деятельности.

При наличии показаний к экстренному кесареву сечению показатели ПУ измеряли непосредственно перед операцией. В этом случае в связи с отсутствием возможности определять показатели суточной ПУ из-за экстренности ситуации использовали данные об уровне ПУ в разовом анализе мочи. Умеренной ПУ, согласно приведенным выше клиническим рекомендациям, считали 0,3 г/л белка и более в разовой пробе мочи, выраженной — более 3 г/л [13].

Исследовали частоту осложнений у матери и плода, зарегистрированных перед родоразрешением, исходы беременности/родов для плода в указанный период, а также антро-

пометрические показатели матерей, их возраст, соматические заболевания и акушерский анамнез.

Статистическая обработка данных включала описательную статистику, анализ и проверку статистической значимости межгрупповых различий, а также исследование статистической значимости влияния факторов риска на ряд показателей с помощью расчета для них ОШ и его 95%-ного ДИ. Результаты описательной статистики представили в форме среднего и среднеквадратичного отклонения для числовых (измеряемых) величин, в форме абсолютных и относительных частот — для категориальных (счетных) и дихотомических показателей. Для сравнения частот в группах использовали метод χ^2 .

Проверку распределения каждого числового показателя на статистически значимое различие с нормальным законом распределения проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. Уровень значимости для всех результатов статистической обработки данных и проверки статистических гипотез принимали равным 0,05 ($p < 0,05$).

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения, которое включало программные пакеты MS Excel 2010, Statistica v.10 и программную среду для статистического анализа R. Для построения лесовидных диаграмм использовали пакет программ для статистического анализа StatTools версии 1.0 производства компании «Интелтек Лаб».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных нами результатов (табл. 1) показал, что статистически значимых различий не было ни по одной из регистрируемых характеристик пациенток, кроме ПУ.

Частота экстрагенитальной патологии в анамнезе обследуемых женщин (табл. 2) также статистически значимо не различалась.

Таблица 1 / Table 1

Характеристика пациенток, включенных в исследование
Characteristics of subjects

Характеристики / Characteristics	Группа 1 / Group 1 (n = 126)	Группа 2 / Group 2 (n = 23)	P
Протеинурия, г/л / Proteinuria, g/L	1,7 ± 1,1	9,0 ± 3,4	< 0,0001
Возраст, годы / Age, years	30,5 ± 6,1	31,1 ± 6,3	0,662
Рост, см / Height, cm	164,8 ± 6,6	162,4 ± 6,2	0,100
Масса тела, кг / Body weight, kg	84,0 ± 21,1	82,9 ± 13,0	0,175
Индекс массы тела, кг/м ² / BMI, kg/m ²	30,8 ± 6,9	31,6 ± 5,7	0,542
Срок гестации, недели / Gestational age, weeks	35,1 ± 3,5	34,1 ± 2,7	0,118
Родоразрешение путем кесарева сечения / Caesarean section, n (%)	99 (78,6)	21 (91,3)	0,058

Таблица 2 / Table 2

Соматический анамнез, n (%)
Somatic history, n (%)

Заболевания / Diseases	Группа 1 / Group 1 (n = 126)	Группа 2 / Group 2 (n = 23)	P
Ожирение / Obesity	37 (29,4)	9 (39,1)	0,340
Заболевания сердечно-сосудистой системы / Cardiovascular pathologies	19 (15,1)	2 (8,7)	0,425
Заболевания почек / Renal diseases	29 (23,0)	5 (21,7)	0,755
Заболевания печени / Hepatic diseases	5 (4,0)	0	0,319
Заболевания центральной нервной системы / CNS disorders	3 (2,4)	1 (4,3)	0,606

При этом обращали на себя внимание более высокая частота ожирения у пациенток с выраженной ПУ, чем с умеренной (39,1% против 29,4%), и большая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациенток с умеренной ПУ, чем с выраженной (15,1% против 8,7%).

Полученные нами данные акушерского анамнеза (табл. 3) позволили говорить о значительно более высокой частоте преэклампсии во время предыдущей беременности в группе выраженной ПУ перед родоразрешением по сравнению с таковой в группе умеренной ПУ (21,7% против 7,1%, $p = 0,0275$). По остальным данным акушерского анамнеза и паритету различия между группами не достигли статистической значимости, и разности частот были клинически незначительны.

Результаты сравнительного анализа осложнений беременности и родов (табл. 4) показали, что на заданном уровне значимости в группе с выраженной ПУ чаще, чем при умеренной ПУ, встречались HELLP-синдром (13,0% против 1,6%, $p = 0,005$) и повышенная активность АСТ (26,1% против 7,9%, $p = 0,01$) и АЛТ (26,1% против 5,5%, $p = 0,001$).

Исследование величины эффекта ассоциативной связи между степенью ПУ и наличием осложнений течения беременности/родов, отмеченных перед родоразрешением, проводили методом расчета ОШ. Данные представили в формате диаграммы форест-графа (рис. 1).

Полученные нами результаты свидетельствовали о том, что в группе с выраженной ПУ риск развития HELLP-синдрома

Таблица 3 / Table 3

Акушерский анамнез, n (%)
Obstetric history, n (%)

Показатели / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 126)	Группа 2 / Group 2 (n = 23)	P
Предыдущие преэклампсии / History of preeclampsia	9 (7,1)	5 (21,7)	0,0275
Предыдущие операции кесарева сечения / History of caesarean sections	24 (19,0)	6 (26,1)	0,401
Отсутствие предыдущих беременностей (текущая беременность является первой) / No prior pregnancies (this is the first pregnancy)	57 (45,3)	11 (47,9)	0,798
Число предыдущих беременностей / No. of prior pregnancies :			0,999*
1	27 (21,4)	4 (17,4)	
2	15 (11,9)	2 (8,7)	
3	11 (8,7)	3 (13,0)	
> 3	16 (12,7)	3 (13,0)	
Отсутствие предыдущих родов (текущие роды являются первыми) / No prior deliveries (this is the first delivery)	63 (50,0)	12 (52,2)	0,799
Число предыдущих родов / No. of prior deliveries :			0,997*
1	42 (33,3)	6 (26,1)	
2	16 (12,7)	4 (17,4)	
> 2	5 (4,0)	1 (4,3)	

* Значения p рассчитывали для различия между частотами беременностей и родов в группах с умеренной и выраженной протеинурией.

* p value was calculated for the difference between the rate of pregnancies and deliveries with moderate and significant proteinuria.

Таблица 4 / Table 4

Осложнения беременности/родов со стороны матери перед родоразрешением, n (%)
Complication of pregnancy/delivery for mother before delivery, n (%)

Осложнения / Complications	Группа 1 / Group 1 (n = 126)	Группа 2 / Group 2 (n = 23)	P
Преэклампсия / Preeclampsia	120 (95,2)	22 (95,7)	0,814
HELLP-синдром / HELLP syndrome	2 (1,6)	3 (13,0)	0,005
Головная боль / Headache	8 (6,3)	4 (17,4)	0,072
Отек зрительного нерва / Papilledema	36 (28,6)	7 (30,4)	0,838
Боль в эпигастральной области / Pain in the pit of the stomach	6 (4,8)	2 (8,7)	0,433
Тромбоцитопения / Low platelet count	28 (22,2)	7 (30,4)	0,382
Генерализованные отеки / Generalised edema	102 (80,9)	22 (95,7)	0,074
Повышение активности аспартатаминотрансферазы / Increased AAT	10 (7,9)	6 (26,1)	0,010
Повышение активности аланинаминотрансферазы / Increased ALT	7 (5,5)	6 (26,1)	0,001
Артериальное давление систолическое ≥ 160 мм рт. ст. / Systolic blood pressure ≥ 160 mm Hg	61 (48,4)	14 (60,9)	0,232
Артериальное давление диастолическое ≥ 110 мм рт. ст. / Diastolic blood pressure ≥ 110 mm Hg	16 (12,7)	6 (26,1)	0,180

Рис. 1. Риск развития осложнений, зарегистрированных перед родоразрешением, у беременных с выраженной и умеренной протеинурией (ПУ)
 Fig. 1. Risk of pre-delivery complications in a pregnant woman with significant and moderate proteinuria (PU)

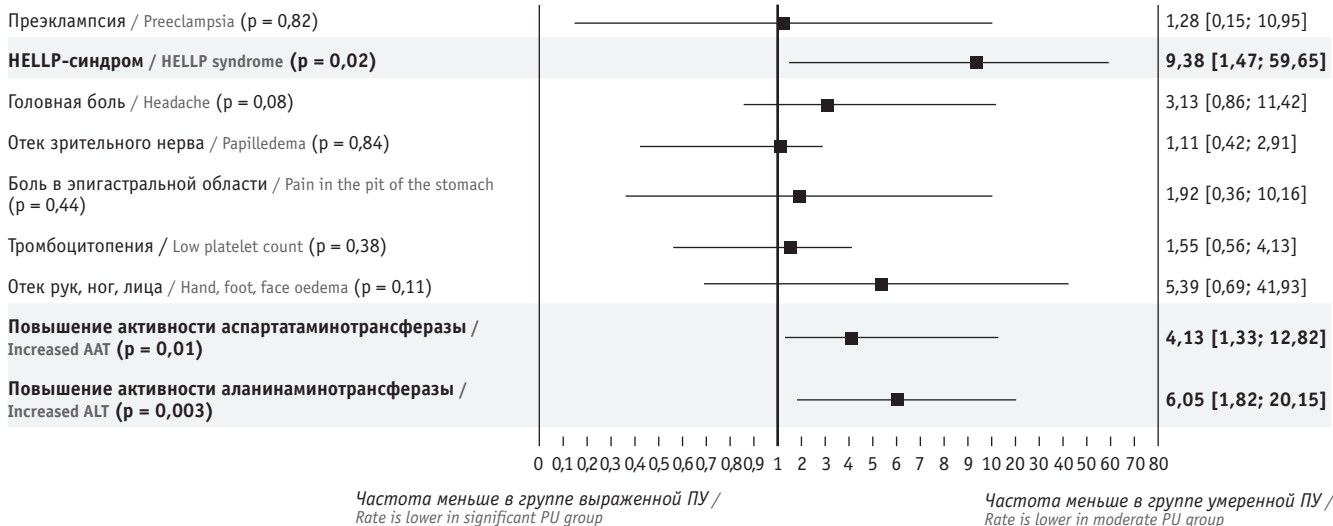
Анализ ассоциативной взаимосвязи уровня ПУ и осложнений течения беременности / Analysis of the association between PU level and pregnancy/delivery complications

Сравнение ПУ перед родами / Comparison of pre-delivery PU: Умеренная/выраженная / Moderate/significant

Исход / Outcome: Осложнения перед родами (у матери) / Pre-delivery complications (for mother)

Модель / Model: –

Метод / Method: Отношение шансов / Odds ratio



в 9,38 раза выше, риск повышения активности АСТ и АЛТ в 4,13 и 6,05 раза выше, чем при умеренной ПУ.

Обсуждая ассоциацию выраженной ПУ с повышенным риском развития HELLP-синдрома, можно предположить, что взаимосвязь указанных состояний во многом определена генерализованной эндотелиопатией и микротромбозом, патогенетически обуславливающими тяжелую преэклампсию [14]. От степени выраженности эндотелиопатии зависят проявления органной дисфункции при гипертензивных гестационных нарушениях, в том числе почечной и печеночной, определяющих тяжесть состояния и прогноз у пациенток с преэклампсией.

Несмотря на то что для плода мы не обнаружили статистически значимых различий между группами с умеренной и выраженной ПУ, обратили на себя внимание более высокая частота подтвержденного страдания плода и дисфункции плаценты в группе пациенток с выраженной ПУ перед родоразрешением (60,9% и 34,8% против 48,4% и 26,2% соответственно) (табл. 5, рис. 2, 3).

Среди исходов для детей, рожденных у матерей с ПУ, регистрируемой перед родоразрешением (табл. 6), дыхательные расстройства в группе с выраженной ПУ встречались почти в 2 раза чаще, чем в группе умеренной ПУ (43,5% против 23,0% соответственно, p = 0,038).

Отметили также, что риск развития дыхательных расстройств у новорожденных в группе выраженной ПУ был в 2,6 раза выше по сравнению с таковым в группе умеренной ПУ (см. рис. 3), и указанный эффект являлся статистически значимым (p = 0,038).

Обсуждая полученные данные, мы хотим подчеркнуть, что, безусловно, дыхательные расстройства у новорожденных, родившихся от матерей с тяжелой преэклампсией и эклампсией, связаны не только с недоношенностью, они встречаются и при рождении детей в срок. В современной литературе описана связь этого осложнения со многими факторами [2, 15, 16]. Однако надеемся, что указанные результаты нашего исследования дополняют имеющиеся данные

Таблица 5 / Table 5

Осложнения беременности/родов со стороны плода перед родоразрешением, n (%)
Complication of pregnancy/delivery for foetus before delivery, n (%)

Осложнения / Complications	Группа 1 / Group 1 (n = 126)	Группа 2 / Group 2 (n = 23)	P
Подтвержденное страдание плода / Confirmed foetus distress	61 (48,4)	14 (60,9)	0,257
Дисфункция плаценты / Placenta dysfunction	33 (26,2)	8 (34,8)	0,386
Задержка внутриутробного развития плода / Intrauterine growth retardation	27 (21,4)	4 (17,4)	0,672
Аntenатальная смерть плода / Antenatal foetus death	1 (0,8)	0	–
Преходящие нарушения углеводного обмена, специфичные для плода и новорожденного / Intermittent carbohydrate metabolism disorders typical of foetus and newborns	4 (3,2)	0	–

о неблагоприятных исходах для детей, рожденных у матерей с гестационными гипертензивными нарушениями [17].

В группе женщин с умеренной ПУ риск развития дистресса плода, отмеченного перед родоразрешением, оказался

Рис. 2. Риск развития осложнений со стороны плода, зафиксированных перед родоразрешением, у беременных с выраженной и умеренной протеинурией (ПУ)

Fig. 2. Risk of pre-delivery complications in a foetus in pregnant women with significant and moderate proteinuria (PU)

Анализ ассоциативной взаимосвязи уровня ПУ и осложнений течения беременности / Analysis of the association between PU level and pregnancy/delivery complications

Сравнение ПУ перед родами / Comparison of pre-delivery PU: Умеренная/выраженная / Moderate/ significant
 Исход / Outcome: Осложнения перед родами (у плода) / Pre-delivery complications (for foetus)
 Модель / Model: —
 Метод / Method: Отношение шансов / Odds ratio

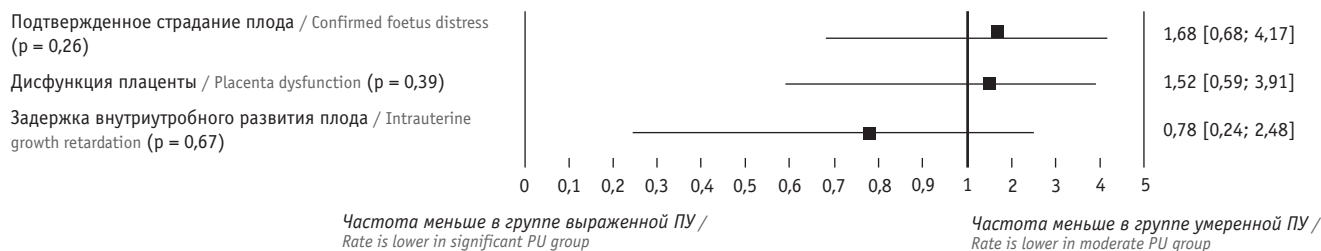


Рис. 3. Риск развития различных исходов беременности/родов для детей, рожденных у матерей с выраженной и умеренной протеинурией (ПУ)

Fig. 3. Risk of various pregnancy/delivery outcomes for child of pregnant women with significant and moderate proteinuria (PU)

Анализ ассоциативной взаимосвязи уровня ПУ и исходов беременности/родов / Analysis of the association between PU level and pregnancy/delivery outcomes

Сравнение ПУ перед родами / Comparison of pre-delivery PU: Умеренная/выраженная / Moderate/ significant
 Исход / Outcome: Исходы беременности/родов (у детей) / Pregnancy/delivery outcomes (for child)
 Модель / Model: —
 Метод / Method: Отношение шансов / Odds ratio

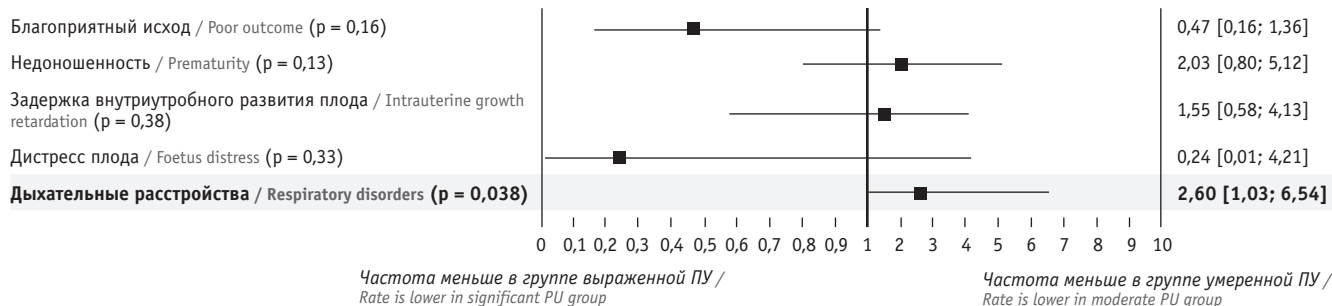


Таблица 6 / Table 6

Исходы беременности/родов для детей, рожденных у матерей с протеинурией, отмеченной перед родоразрешением, n (%)
 Pregnancy/delivery outcomes in children born to mothers with pre-delivery proteinuria, n (%)

Исходы / Outcomes	Группа 1 / Group 1 (n = 126)	Группа 2 / Group 2 (n = 23)	P
Благоприятный исход / Poor outcome	47 (37,3)	5 (21,7)	0,158
Недоношенность / Prematurity	61 (48,4)	15 (65,2)	0,131
Дистресс плода / Foetus distress	10 (7,9)	0	0,164
Дыхательные расстройства / Respiratory disorders	29 (23,0)	10 (43,5)	0,038
Преходящие нарушения углеводного обмена, специфичные для плода и новорожденного / Intermittent carbohydrate metabolism disorders typical of foetus and newborns	3 (2,4)	0	—
Аntenатальная смерть / Antenatal death	1 (0,8)	0	—
Смерть после рождения / Postnatal death	1 (0,8)	0	—

в 4 раза меньше, чем в группе с выраженной ПУ (ОШ = 0,24 [0,01; 4,21]). Хотя в данном случае эффект был статистически незначимым, мы считаем, что его величина клинически достаточно существенна, чтобы обратить на нее внимание. Предполагаем, что отсутствие статистической значимости может быть обусловлено нулевой частотой данной патологии в группе женщин с выраженной ПУ. Для заключений по этому вопросу необходимы дополнительные проспективные исследования с соответствующим дизайном и достаточным объемом выборки.

Подводя итоги проведенного исследования, хочется отметить, что мы получили ответ на свой вопрос о значимости количественной оценки ПУ у беременных с преэклампсией. Так, в группе пациенток с выраженной ПУ мы обнаружили более высокую вероятность развития такого жизнеугрожающего состояния, как HELLP-синдром. Кроме этого, у новорожденных, рожденных от матерей с выраженной ПУ

при тяжелой преэклампсии, мы отметили большую частоту дыхательных расстройств, чем в группе умеренной ПУ.

Полученные нами данные, как и результаты нашего предыдущего исследования [12], опровергают сегодняшнюю тенденцию игнорировать ПУ, которая прослеживается в зарубежных работах [18–20] и уже привела к тому, что величину ПУ исключили из критериальных признаков тяжелой преэклампсии в проекте отечественных клинических рекомендаций.

Анализ полученных нами результатов демонстрирует актуальность учета выраженности ПУ для оценки степени тяжести гипертензивных гестационных нарушений и их осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Абсолютная количественная оценка протеинурии перед родоразрешением является по-прежнему методом прогнозирования неблагоприятных исходов у матери и плода при наличии преэклампсии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Siddiqui M.M., Banayan J.M., Hofer J.E. Pre-eclampsia through the eyes of the obstetrician and anesthesiologist. *Int. J. Obstet. Anesthesia*. 2019; 40: 140–8. DOI: 10.1016/j.ijoa.2019.04.002
- Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C. et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for International Practice ISSHP Recommendations. *Hypertension*. 2018; 72(1): 24–43. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803
- Newman M.G., Robichaux A.G., Stedman C.M. et al. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188(1): 264–8. DOI: 10.1067/mob.2003.84
- Tranquilli A.L., Dekker G., Magee L. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4(2): 97–104. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.02.001
- Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Куликов А.В. и др. Преэклампсия. Эклампсия. Анестезия и интенсивная терапия в родах и послеродовом периоде. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020; 1: 41–52. [Pylaeva N.Yu., Shifman E.M., Kulikov A.V. et al. Preeclampsia. Eclampsia. Anesthesia and intensive care in childbirth and the puerperium. Review. *Annals of Critical Care*. 2020; 1: 41–52. (in Russian)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-1-41-52
- Morris R.K., Riley R.D., Doug M. et al. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345: e4342. DOI: 10.1136/bmj.e4342
- Brown M.A. Pre-eclampsia: proteinuria in pre-eclampsia-does it matter anymore? *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8(10): 563–5. DOI: 10.1038/nrneph.2012.190
- Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2013; 122(5): 1122–31. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
- NICE guideline. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 77(1): S1–22.
- Mateus J., Newman R., Sibai B.M. et al. Massive urinary protein excretion associated with greater neonatal risk in preeclampsia. *AJP Rep.* 2017; 7(1): e49–58. DOI: 10.1055/s-0037-1601866
- Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г. Особенности течения беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами. *Доктор.Ру*. 2019; 11(166): 14–21. [Muminova K.T., Khodzaeva Z.S., Shmakov R.G. Specifics of pregnancy in patients with hypertensive disorders. *Doctor.Ru*. 2019; 11(166): 14–21. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-14-21
- Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Федосов М.И. и др. Связь протеинурии, регистрируемой при поступлении в стационар, с исходом беременности и родов у пациенток с преэклампсией. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2019; 4: 98–105. [Pylaeva N.Yu., Shifman E.M., Fedosov M.I. et al. The relationship of proteinuria detected on admission to the hospital on the outcome of pregnancy and childbirth in patients with preeclampsia. *Annals of Critical Care*. 2019; 4: 98–105. (in Russian)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-98-105
- Куликов А.В., Шифман Е.М., ред. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. *Клинические рекомендации. Протоколы лечения*. М.: Буки Веди; 2019. 928 с. [Kulikov A.V., Shifman E.M., eds. *Anesthesia, intensive care and resuscitation in obstetrics and gynaecology. Treatment regimens*. М.: Buki Vedi; 2019. 928 p. (in Russian)]
- Dusse L.M., Alpoim P.N., Silva J.T. et al. Revisiting HELLP syndrome. *Clin. Chim. Acta*. 2015; 451(Pt B): 117–20. DOI: 10.1016/j.cca.2015.10.024
- Webster K., Fishburn S., Maresh M. et al.; Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019; 366: l5119. DOI: 10.1136/bmj.l5119
- Цой В.Ю., Олимова Ф.З., Узакова У.Д. и др. Факторы риска перинатальных потерь при HELLP-синдроме. *Доктор.Ру*. 2019; 4(159): 23–7. [Tsoy V.Yu., Olimova F.Z., Uzakova U.D. et al. Risk factors for perinatal loss in women with HELLP syndrome. *Doctor.Ru*. 2019; 4(159): 23–7. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-23-7
- Varnier N., Brown M.A., Reynolds M. et al. Indications for delivery in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 11: 12–17. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.11.004
- Bartal M.F., Lindheimer M.D., Sibai B.M. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; S0002-9378(20)30989-3. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.108
- Saade G.R. Proteinuria in pregnancy: much ado about nothing. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021; 224(4): 421. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.018
- Bartal F.M., Sibai B.M. Proteinuria in pregnancy: much ado about nothing, a response. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021; 224(4): 422. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.015

Поступила / Received: 03.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 24.05.2021

Акушерские осложнения и исходы беременности у пациенток с эндометриозом

А.В. Борисова, С.Р.Д. Коннон, А.И. Плотникова, О.Н. Халлыева

ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: изучить влияние эндометриоза на течение и исходы беременности, предложить методы профилактики акушерских осложнений у беременных с эндометриозом.

Основные положения. Беременные с эндометриозом имеют высокий риск самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, преэклампсии, плацентарных нарушений, кровотечений во время родов и в послеродовом периоде, мертворождения, высокий процент кесарева сечения, а также риск развития острых осложнений эндометриоза, например спонтанного гемоперитонеума.

Эндометриоз связан с резистентностью к прогестерону, нарушением рецептивности эндометрия, следовательно, назначение прогестерона беременным с эндометриозом может стать ключом к предотвращению не только выкидышей и преждевременных родов, но и преэклампсии и плацентарных нарушений. Фолиевая кислота положительно влияет на формирование плаценты. Ацетилсалициловая кислота в низких дозах (75–150 мг/день) предотвращает нарушение плацентации.

Заключение. С целью предотвращения нарушения имплантации, плацентации, цитотрофобластической инвазии и маточно-плацентарной перфузии с последующим повышенным риском акушерских осложнений беременным с эндометриозом следует назначать прогестерон, фолиевую и ацетилсалициловую кислоту.

Ключевые слова: эндометриоз, акушерские осложнения, ведение беременности.

Вклад авторов: Борисова А.В. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Коннон С.Р.Д. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста; Плотникова А.И., Халлыева О.Н. — составление иллюстраций.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Борисова А.В., Коннон С.Р.Д., Плотникова А.И., Халлыева О.Н. Акушерские осложнения и исходы беременности у пациенток с эндометриозом. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 33–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-33-45

Obstetric Complications and Pregnancy Outcomes in Patients with Endometriosis

A.V. Borisova, S.R.D. Konnon, A.I. Plotnikova, O.N. Khallyeva

Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education);
6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

ABSTRACT

Objective of the Review: To study the impact of endometriosis on the course and outcomes of pregnancy; to propose methods for prevention of obstetric complications in pregnant women with endometriosis.

Key Points. Pregnant women with endometriosis are at a high risk of miscarriage, preterm delivery, preeclampsia, placental disorders, intranatal and postnatal bleeding, still birth, high rates of caesarean section; and at a risk of acute complications from endometriosis, e.g., spontaneous hemoperitoneum.

Endometriosis is associated with progesterone resistivity, impaired endometrium receptivity; therefore, prescription of progesterone to pregnant women with endometriosis can be a key to prevention of not only miscarriages and preterm delivery, but also of preeclampsia and placental disorders. Folic acid has favourable effect for placenta formation. Low doses (75–150 mg/day) of acetylsalicylic acid prevent placental disorders.

Conclusion. In order to prevent impaired implantation, placental disorders, cytotrophoblastic invasion, and uteroplacental perfusion with a high risk of obstetric complications, pregnant women with endometriosis should take progesterone, folic and acetylsalicylic acids.

Keywords: endometriosis, obstetric complications, pregnancy follow-up.

Contributions: Borisova, A.V. — thematic publications reviewing; data processing, analysis and interpretation; text of the article; approval of the manuscript for publication; Konnon, S.R.D. — thematic publications reviewing; data processing, analysis and interpretation; text of the manuscript; Plotnikova, A.I. and Khallyeva, O.N. — illustrations.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Borisova A.V., Konnon S.R.D., Plotnikova A.I., Khallyeva O.N. Obstetric Complications and Pregnancy Outcomes in Patients with Endometriosis. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 33–45. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-33-45

Борисова Анна Валерьевна (автор для переписки) — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 8381-9090. <https://orcid.org/0000-0003-4716-2886>. E-mail: dr.anna.borisova@gmail.com
(Окончание на с. 34.)



ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз — это патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, вне полости матки [1]. Эндометриоз встречается у 10–15% женщин репродуктивного возраста и является ведущей причиной дисменореи, хронической тазовой боли, диспареунии и бесплодия [1].

Достижение благоприятных гестационных и перинатальных исходов у женщин с эндометриозом является крайне важной задачей. За последние десятилетия проведено множество исследований по изучению связи между эндометриозом и неблагоприятными исходами беременности для матери и плода: выкидышем, преждевременными родами (ПР), преэклампсией (ПЭ), аномалиями расположения плаценты, фетоплацентарной недостаточностью, задержкой

роста плода, низкой массой тела при рождении и др. [2]. Результаты этих работ противоречивы: в одних из них показано негативное влияние эндометриоза на исход беременности, в других нет. Получение разных данных, скорее всего, связано с тем, что авторы включали в исследования пациенток с различным анамнезом: забеременевших с помощью ВРТ и самопроизвольно; с наличием хирургического лечения и гормональной терапии и их отсутствием.

Отдельные авторы изучали биологические механизмы, которые, вероятно, способствуют нарушению физиологического течения беременности у женщин с эндометриозом (табл. 1, рис.). По полученным данным, выкидыши, ПР, плацентарные нарушения, ПЭ могут развиваться у пациенток с эндометриозом из-за иммуноэндокринных нарушений в эндометрии, а также в микросреде малого таза вследствие увеличения образования цитокинов, сосудистого

Таблица 1 / Table 1

Предполагаемые патофизиологические механизмы развития акушерских осложнений у пациенток с эндометриозом

Assumed pathophysiological mechanisms of obstetric complications in patients with endometriosis

Исследование / Study	Механизмы/выводы / Mechanisms/conclusions
Moeloek F.A. et al., 1993 [3]	Недостаточность лютеиновой фазы / Luteal phase defect
Giudice L.C. et al., 2004 [4]	Активация макрофагов и стимуляция натуральных киллеров с эстрогенопосредованными иммунологическими реакциями / Macrophage activation and natural killer stimulation with estrogen-mediated immunological responses
Juang C.-M. et al., 2007 [5]	Повышенная экспрессия простагландинов / Increased prostaglandin expression
Lockwood C.J. et al., 2008 [6]	Ингибирование проангиогенных факторов и факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) рецептором VEGFR-1 или растворимой FMS-подобной тирозинкиназой-1 / Inhibition of proangiogenic factors and vascular endothelial growth factors (VEGF) by VEGFR-1 receptor or soluble FMS-like tyrosine kinase-1
Petraglia F. et al., 2012 [7]	Гормоны, цитокины, нейрогормоны и факторы роста взаимодействуют в модулирующем внеклеточном матриксе и синтезе простагландинов, тем самым активируя воспалительный процесс в мембранах плаценты / Hormones, cytokines, neurohormones and growth factors interact in a modulating extracellular matrix and prostaglandin synthesis, thus activating inflammation in placenta membranes
Brosens I. et al., 2013 [8]	Эндотелиальная дисфункция, нарушение ремоделирования соединительной зоны спиральных артерий в плацентарном ложе / Endothelial dysfunction, impaired remodelling of a connective area of spiral arteries in placental bed
Hutter S. et al., 2013 [9]	Макрофагально-опосредованный апоптоз вневорсинчатых трофобластов / Macrophage-mediated apoptosis of extravillous trophoblasts
Lessey B.A. et al., 2017 [10]	Повышенная эстрогенная активность при потере активности 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа / Increased estrogen activity with lost type 2 17β-hydroxysteroiddehydrogenase activity
Zanatta A. et al., 2015 [11]	Выраженное гиперметилирование промотора рецептора прогестерона B и изоформы A / Marked hypermethylation of progesterone B promotor and isoform A
Chae U. et al., 2016 [12]	Высокие уровни IL-6, IL-1β, ФНО-α, простагландина E2 и циклооксигеназы 2 в эндометриоидной ткани, резистентность к прогестерону / High levels of IL-6, IL-1β, ФНО-α, prostaglandin E2 and cyclo-oxygenase-2 in endometrioid tissue, progesterone resistivity
Van den Mooter E. et al., 2018 [13]	Хроническое воспаление, связанное с эндометриозом, развитие спаек, инвазия децидуализированной эндометриоидной ткани / Chronic endometriosis-associated inflammation, adhesions, invasion of endometrioid tissue

Коннон Сетонде Ромео Дамиен — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <https://orcid.org/0000-0002-0558-7694>. E-mail: kasnusk4@mail.ru
 Плотникова Алина Игоревна — студентка 5-го курса Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: dr.anna.borisova@gmail.com
 Халлыева Огулгерек Ниязмуратовна — студентка 5-го курса Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: dr.anna.borisova@gmail.com
 (Окончание. Начало см. на с. 33.)

Рис. Эндометриоз, нарушение фертильности и акушерские осложнения: патофизиологические механизмы
Fig. Endometriosis, impaired fertility and obstetric complications: pathophysiological mechanisms



эндотелиального фактора роста, простагландинов, ведущего к нарушению рецептивности эндометрия и сократимости миометрия, эндотелиальной дисфункции, нарушению ремоделирования спиральных артерий, аномальной плацентации. Однако точные механизмы возникновения акушерских осложнений у пациенток с эндометриозом до сих пор неясны.

В свете вышеизложенного **целью обзора** явилось изучение влияния эндометриоза на исходы беременности (с учетом стадии и локализации процесса, методов лечения, способа наступления беременности — спонтанного или в результате применения ВРТ), а также предложение методов профилактики акушерских осложнений у беременных с эндометриозом.

ВЛИЯНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА НА ВЫКИДЫШ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Выкидышем, или спонтанным абортом, называют самопроизвольное прерывание беременности в период до 22-й недели гестации, а ПР — роды, наступившие в сроки от 22 недель до 36 недель и 6 дней.

Основными причинами выкидыша являются генетические факторы, инфекции, эндокринные нарушения (например, недостаточность лютеиновой фазы), анатомические дефекты матки (например, мюллеровские аномалии) и тромбофилии (в частности, антифосфолипидный синдром). У пациенток с эндометриозом частота выкидышей в различных исследованиях варьируется от 30 до 50% и они чаще наблюдаются в I триместре беременности [14].

Ретроспективные исследования не показывают четкой связи между эндометриозом и выкидышем [15–17]. Противоречивость результатов можно объяснить исследова-

нием групп, неоднородных по стадии и локализации патологического процесса, с наличием или отсутствием хирургического лечения до проведения программ ВРТ и др. [18, 19].

Так, согласно Р. Yang и соавт., наличие эндометриомы не увеличивает риск выкидыша независимо от ее размера (≥ 3 или < 3 см) [16]. L. Benaglia и соавт. пришли к аналогичным выводам: в их работе частота живорождений у женщин с эндометриомами и без них после проведения ЭКО статистически значимо не различалась (78% против 83%; $p = 0,39$) [17].

Напротив, A.S. Kohl Schwartz и соавт. продемонстрировали, что эндометриоз легкой степени (поверхностные очаги) в значительной мере связан с воспалительным процессом, который ведет к нарушению фолликулогенеза, оплодотворения и имплантации, повышающему риск выкидыша [19]. По данным Р. Santulli и соавт., частота выкидышей при поверхностном эндометриозе также была статистически значимо выше, чем при глубоком инфильтративном эндометриозе и у пациенток без эндометриоза: 37,9% (95%-й ДИ: 25,4–50,5) против 27,2% (95%-й ДИ: 20,4–34,0) и 19,4% (95%-й ДИ: 16,1–22,7) соответственно ($p < 0,01$) [14]. Авторы полагают, что это можно объяснить как более активным воспалительным процессом при поверхностном эндометриозе по сравнению с фиброзными включениями при глубоком инфильтративном эндометриозе, так и низким процентом наступления беременности у пациенток с тяжелой формой эндометриоза [14].

Показано, что на молекулярном уровне эндометриоз вызывает гормональные, клеточные и иммунологические нарушения в эндометрии, негативно воздействуя на децидуализацию, плацентацию и развитие эмбриона [10]. Опубликованы данные, согласно которым высокая частота

выкидышей при эндометриозе связана в основном с тремя факторами: 1) повышением сократительной активности миометрия вследствие увеличения образования простагландинов F2-альфа в очагах эндометриоза [7]; 2) недостаточностью лютеиновой фазы цикла [3]; 3) изменением гуморального и клеточно-опосредованного иммунного

ответа, что может повлиять на восприимчивость эндометрия к имплантации эмбриона [10].

Многие авторы демонстрируют высокий риск развития ПР при эндометриозе (табл. 2) [2, 5, 20–24].

Согласно некоторым исследованиям, женщины с эндометриозом подвержены риску развития ПР при первой

Таблица 2 / Table 2

Исследования по изучению риска выкидышей и преждевременных родов у пациенток с эндометриозом
Studies of the risk of miscarriages and preterm deliveries in patients with endometriosis

Исследование / Study	Тип исследования и кейсы / Study type and cases	Результаты / Results
Juang C.-M. et al., 2007 [5]	Исследование «случай — контроль» у пациенток с аденомиозом: 104 случая ПР vs 208 случаев своевременных родов / Case control study in patients with adenomyosis: 104 PDs vs 208 term births	↑ риск ПР (OR = 1,96; 95%-й ДИ: 1,23–4,47; p = 0,022) и преждевременного разрыва плодных оболочек (OR = 1,98; 95%-й ДИ: 1,39–3,15; p = 0,017) у женщин с аденомиозом / ↑ risk of PD (OR = 1,96; 95% CI: 1,23–4,47; p = 0,022) and preterm rupture of membranes (OR = 1,98; 95% CI: 1,39–3,15; p = 0,017) in women with adenomyosis
Fernando S. et al., 2009 [23]	Ретроспективное когортное исследование с участием пациенток после зачатия с помощью ВРТ: 95 женщин с эндометриомой vs 535 женщин с другими формами эндометриоза / Retrospective cohort study of patients who conceived using IVF technologies: 95 women with endometrioma vs 535 women with other forms of endometriosis	↑ риск ПР только в группе с эндометриомой (OR = 1,98; 95%-й ДИ: 1,09–3,62) / ↑ PD risk only in endometrioma group (OR = 1,98; 95% CI: 1,09–3,62)
Benaglia L. et al., 2012 [17]	Многоцентровое когортное ретроспективное исследование: 78 женщин с эндометриомами при проведении ЭКО vs 156 женщин без эндометриом при проведении ЭКО / Multi-centre retrospective cohort study: 78 women with endometrioma and IVF vs 156 women with IVF without endometrioma	Роста показателей ПР и задержки роста плода у женщин с эндометриомами не обнаружено (OR = 0,47, 95%-й ДИ: 0,14–1,54 и OR = 0,56, 95%-й ДИ: 0,12–2,56 соответственно) / There was no increase in PD and foetus growth retardation in endometrioma group (OR = 0.47; 95% CI: 0.14–1.54, and OR = 0.56; 95% CI: 0.12–2.56, respectively)
Hamdan M. et al., 2015 [15]	Метаанализ: 9 исследований, 1259 пациенток после ЭКО/ИКСИ с эндометриозом и без него / Meta-analysis: 9 studies, 1259 post-IVF/ post-ICSI patients with/without endometriosis	Различий в частоте выкидышей не обнаружено (OR = 1,26; 95%-й ДИ: 0,92–1,70) / No differences in the rate of miscarriage (OR = 1,26; 95% CI: 0,92–1,70)
Santulli P. et al., 2016 [14]	Ретроспективное когортное исследование: 478 беременных с эндометриозом vs 964 пациенток контрольной группы / Retrospective cohort study: 478 pregnant women with endometriosis vs 964 control patients	↑ риск выкидыша (RR = 1,70; 95%-й ДИ: 1,34–2,16; p < 0,001) / ↑ risk of miscarriage (RR = 1,70; 95% CI: 1,34–2,16; p < 0,001)
González-Comadran M. et al., 2017 [25]	Ретроспективное когортное исследование: 3583 пациентки с эндометриозом vs 18 833 пациенток контрольной группы / Retrospective cohort study: 3,583 patients with endometriosis vs 18,833 control patients	Независимо от возраста женщины (до 35 лет или от 35 до 40 лет) связи эндометриоза с ростом риска выкидыша не выявлено (OR = 1,049; 95%-й ДИ: 0,867–1,269; p = 0,623) / Irrespective of age (less than 35 years old or 35 to 40 years old), there were no association between endometriosis and risk of miscarriage (OR = 1,049; 95% CI: 0,867–1,269; p = 0,623)
Kim S.-G. et al., 2017 [22]	Метаанализ: 39 659 беременных с эндометриозом vs 10 813 пациенток контрольной группы / Meta-analysis: 39,659 pregnant women with endometriosis vs 10,813 control patients	↑ риск ПР (OR = 1,473; 95%-й ДИ: 1,216–1,785) / ↑ PD risk (OR = 1,473; 95% CI: 1,216–1,785)

Исследование / Study	Тип исследования и кейсы / Study type and cases	Результаты / Results
Li H. et al., 2017 [26]	Ретроспективное когортное исследование: 98 первородящих женщин с эндометриозом vs 300 пациенток контрольной группы. Одновременно сравнивались исходы беременности у 24 женщин с эндометриозом, забеременевших с помощью ВРТ, и у 74 женщин с эндометриозом, забеременевших естественным путем, а также у 44 женщин с эндометриозом III–IV и у 54 женщин с эндометриозом I–II стадии / Retrospective cohort study: 98 primipara women with endometriosis vs 300 control patients. Simultaneous comparison of pregnancy outcomes in 24 women with endometriosis after IVF and 74 women with endometriosis who conceived naturally, and 44 women with stage III–IV endometriosis and 54 women with stage I–II endometriosis	Тенденция к росту риска ПР у пациенток с эндометриозом по сравнению с контрольной группой (8% vs 5%; $p = 0,663$). / Risk of PD in patients with endometriosis tended to grow (vs controls) (8% vs 5%; $p = 0,663$). ↑ риск послеродовых кровотечений и ПР в подгруппе пациенток с эндометриозом, забеременевших после ВРТ, по сравнению с подгруппой пациенток с эндометриозом, забеременевших без ВРТ (44,4% vs 17,5%, $p = 0,024$ и 27,8% vs 1,8%, $p = 0,010$ соответственно). / ↑ risk of postpartum bleeding and PD in subset of patients with endometriosis who had IVF vs subset of patients with endometriosis, but without IVF (44,4% vs 17,5%; $p = 0,024$ and 27,8% vs 1,8%; $p = 0,010$, respectively). ↑ риск самопроизвольных выкидышей при эндометриозе III–IV по сравнению с таковым при эндометриозе I–II стадии (31,8% vs 16,7%; OR = 2,330; 95%-й ДИ: 0,897–6,027; $p = 0,078$) / ↑ risk of miscarriage in stage III–IV endometriosis vs stage I–II endometriosis (31,8% vs 16,7%; OR = 2,330; 95% CI: 0,897–6,027; $p = 0,078$)
Kohl Schwartz A.S. et al., 2017 [19]	Перекрестный анализ: 240 пациенток с эндометриозом vs 268 женщин контрольной группы / Cross analysis: 240 patients with endometriosis vs 268 control patients	↑ риск выкидыша у пациенток с эндометриозом (35,8%, 95%-й ДИ: 29,6–42,0 vs 22,0%, 95%-й ДИ: 16,7–27,0; OR = 1,97; 95%-й ДИ: 1,41–2,75). / ↑ risk of miscarriage in patients with endometriosis (35,8%; 95% CI: 29,6–42,0 vs 22,0%; 95% CI: 16,7–27,0; OR = 1,97; 95% CI: 1,41–2,75). ↑ риск выкидыша при поверхностном эндометриозе брюшины (42,0%; 95%-й ДИ: 32,0–53,0) по сравнению с таковым при эндометриозе яичников (28,6%; 95%-й ДИ: 17,7–38,7) и глубоком инфильтративном эндометриозе (33,9%; 95%-й ДИ: 21,2–46,0) / ↑ risk of miscarriage in surface abdominal endometriosis (42,0%; 95% CI: 32,0–53,0) vs ovarian endometriosis (28,6%; 95% CI: 17,7–38,7) and deep infiltrative endometriosis (33,9%; 95% CI: 21,2–46,0)
Saraswat L. et al., 2017 [20]	Национальное исследование: 5375 пациенток с эндометриозом vs 8280 пациенток контрольной группы / National study: 5,375 patients with endometriosis vs 8,280 control patients	↑ риск ПР (OR = 1,26; 95%-й ДИ: 1,07–1,49; $p < 0,001$) и выкидыша (OR = 1,76; 95%-й ДИ: 1,44–2,15; $p < 0,001$) / ↑ risk of PD (OR = 1,26; 95% CI: 1,07–1,49; $p < 0,001$) and miscarriage (OR = 1,76; 95% CI: 1,44–2,15; $p < 0,001$)
Zullo F. et al., 2017 [21]	Метаанализ: 52 111 женщин с эндометриозом vs 1 872 003 пациенток контрольной группы / Meta-analysis: 52,111 women with endometriosis vs 1,872,003 control patients	↑ риск ПР (OR = 1,63; 95%-й ДИ: 1,32–2,01) и выкидыша (OR = 1,75; 95%-й ДИ: 1,29–2,37) / ↑ risk of PD (OR = 1,63; 95% CI: 1,32–2,01) and miscarriage (OR = 1,75; 95% CI: 1,29–2,37)
Lalani S. et al., 2018 [2]	Метаанализ 33 обсервационных исследований (n = 3 280 488), включавших беременных с эндометриозом с гестационным сроком > 20 недель и контрольную группу беременных без эндометриоза / Meta-analysis of 33 observational studies (n = 3,280,488) of pregnant patients with endometriosis with gestation of > 20 weeks, and of pregnant controls without endometriosis	↑ риск преждевременного разрыва плодных оболочек (OR = 2,33; 95%-й ДИ: 1,39–3,90) и ПР (OR = 1,70; 95%-й ДИ: 1,40–2,06) / ↑ risk of preterm rupture of membranes (OR = 2,33; 95% CI: 1,39–3,90) and PD (OR = 1,70; 95% CI: 1,40–2,06)

Исследование / Study	Тип исследования и кейсы / Study type and cases	Результаты / Results
Shin Y.J. et al., 2018 [24]	Ретроспективное когортное исследование: 72 беременные с аденомиозом vs 8244 пациенток контрольной группы / Retrospective cohort study: 72 pregnant women with adenomyosis vs 8,244 control patients	<p>↑ риск ПР и рождения детей с низкой массой тела у беременных с аденомиозом по сравнению с контрольной группой (12,5% vs 4,1%, $p < 0,001$ и 13,9% vs 3,1%, $p < 0,001$ соответственно).</p> <p>↑ риск ПР и рождения детей с низкой массой тела у беременных с аденомиозом после ВРТ по сравнению с женщинами с аденомиозом, забеременевшими самостоятельно (28,0% vs 4,3%, $p < 0,01$ и 28,0% vs 6,4%, $p < 0,05$ соответственно)</p> <p>↑ risk of PD and underweight newborns in patients with adenomyosis vs controls (12.5% vs 4.1%; $p < 0.001$ and 13.9% vs 3.1%; $p < 0.001$, respectively).</p> <p>↑ risk of PD and underweight newborns in patients with adenomyosis and IVF vs patients with adenomyosis who conceived naturally (28,0% vs 4,3%; $p < 0,01$ and 28,0% vs 6,4%; $p < 0,05$, respectively)</p>
Yang P. et al., 2019 [16]	Ретроспективное когортное исследование: 1006 пациенток с эндометриозом vs 2012 пациенток контрольной группы / Retrospective cohort study: 1,006 patients with endometriosis vs 2,012 control patients	<p>Различий в частоте выкидышей у женщин с наличием и отсутствием эндометриоза не выявлено (22,4% vs 20,1%; $p = 0,085$; OR = 1,14; 95%-й ДИ: 0,95–1,37). У женщин с эндометриозом ≥ 30 мм (37,3 ± 7,1 мм) и < 30 мм (19,3 ± 5,5 мм) различий в частоте выкидышей не выявлено (24,7% vs 18,5%; $p = 0,229$; OR = 1,44; 95%-й ДИ: 0,79–2,63) / There were no differences in the rate of miscarriages in women with and without endometriosis (22,4% vs 20,1%; $p = 0,085$; OR = 1,14; 95% CI: 0,95–1,37). There were no differences in the rate of miscarriages in women with endometrioma of ≥ 30mm (37.3 ± 7.1mm) and < 30mm (19.3 ± 5.5mm) (24,7% vs 18,5%; $p = 0,229$; OR = 1,44; 95% CI: 0,79–2,63)</p>

Примечание. ДИ — доверительный интервал; ПР — преждевременные роды; OR — отношение шансов; RR — относительный риск.

Note. CI = confidence interval; PD = preterm delivery; OR = odds ratio; RR = relative risk.

беременности примерно в 1,5 раза чаще, чем при повторных [22, 27], что свидетельствует об иммунологических и гормональных изменениях у пациенток с эндометриозом во время беременности и их защитной роли в отношении повторных беременностей [22].

К числу факторов риска ПР у пациенток с эндометриозом большинство авторов относит применение ВРТ с целью повышения вероятности наступления беременности. Результаты ретроспективного исследования S. Fernando и соавт. показали, что у женщин с эндометриозом после проведения ЭКО частота ПР и задержки роста плода в 2 раза выше, чем в контрольной группе случайным образом отобранных женщин, хотя в отношении других локализаций эндометриоза подобной связи не выявлено [23]. Причины таких исходов беременности авторы видят в патологии эндометрия, наблюдаемой у женщин с эндометриозом, его децидуализированной строме и патологической плацентации.

Однако, по данным некоторых исследователей, ЭКО само по себе является фактором риска развития ПР. Так, A.J. Fechner и соавт. продемонстрировали, что показатели лютеина и релаксина в сыворотке крови матери прямо коррелируют с вероятностью возникновения ПР при одноплодной беременности [28]. Это свидетельствует о том, что риск ПР может быть также связан со стимуляцией овуляции и избытком стероидов при проведении ЭКО.

С другой стороны, существуют исследования, в которых эндометриоз не оказал негативного влияния на исходы беременности и сроки родов после проведения ЭКО.

Так, L. Venaglia и соавт. пришли к выводу, что после ЭКО частота возникновения ПР и рождения недоношенных детей у женщин с эндометриозом и без него сходна [17]. Аналогичные результаты получены в ходе общенационального исследования в Швеции: риск ПР у пациенток с эндометриозом после ВРТ составил 1,24, а у женщин без ВРТ — 1,37 [29].

Некоторые авторы изучали риск ПР у женщин с аденомиозом. Y.J. Shin и соавт. в ретроспективном исследовании показали, что пациентки с аденомиозом имеют более высокие проценты ПР и рождения детей с низкой массой тела при рождении, чем женщины без аденомиоза [24]. Кроме того, авторы выявили, что у беременных женщин с аденомиозом риск ПР после ВРТ значительно выше, чем у таковых при самопроизвольно наступившей беременности. Результаты этого исследования согласуются с данными более ранней работы, которые показали, что у женщин с аденомиозом не только в 1,84 раза выше риск ПР, но и в 1,98 раза выше риск преждевременного разрыва плодных оболочек [5].

Высказано предположение, что связь между аденомиозом и ПР может быть объяснена хориоамнионитом или системным воспалением, наблюдаемым у таких пациенток [5]. В другом исследовании сообщается об увеличении внутриматочного давления у пациенток с аденомиозом, что также может приводить к возникновению ПР [30]. Действительно, увеличение сокращения миометрия и повышение внутриматочного давления часто предшествуют ПР.

S.-M. Juang и соавт. считают, что повышенная экспрессия простагландинов, обнаруженная у пациенток с адено-

миозом, связана с преждевременным разрывом плодных оболочек, поскольку эти гормоноподобные вещества вызывают маточные сокращения и деградацию коллагена плодных оболочек [5].

Однако для подтверждения всего вышеизложенного необходимы дальнейшие исследования патофизиологических механизмов.

Точный механизм возникновения ПР при наружном генитальном эндометриозе до сих пор неизвестен. F. Petraglia и соавт. предположили, что ПР могут быть связаны с половыми стероидными гормонами, нейрогормонами, цитокинами и факторами роста [7]. По мнению этих исследователей, иммуноэндокринные нарушения способствуют процессу ремоделирования эндометрия и вызывают изменения в базальной мембране, а также запускают ангиогенез и воспалительные процессы. В свою очередь, воспалительные процессы могут влиять на взаимодействие децидуальной оболочки с трофобластом и способствовать развитию ПР. Кроме того, высказано предположение, что подавление синтеза прогестеронового рецептора В связано с клинически наблюдаемой резистентностью к прогестерону у пациенток с эндометриозом, что также может являться причиной развития у них выкидыша и ПР [11]. К тому же показано, что аномальная экспрессия интегринов и генов HOX, которая отмечается у пациенток с эндометриозом, может влиять на восприимчивость эндометрия и последующую плацентацию [10]. Однако на сегодняшний день исследований, которые могли бы подтвердить или опровергнуть эти предположения, не существует.

Некоторые авторы отмечают, что хирургическое лечение эндометриоза с последующей гормональной терапией может улучшить исходы беременности [31]. Это объясняется тем, что лапароскопическое лечение не только дает преимущество в принятии решения о дальнейшей тактике ведения пациенток с эндометриозом, но и создает благоприятную среду в малом тазу, что значительно улучшает фертильность и исходы беременности у них [31]. Хотя в руководстве Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (англ. European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) нет доказательств в пользу хирургического удаления глубокого инфильтративного эндометриоза до проведения процедур ВРТ с целью

улучшения репродуктивных исходов [32], натяжение плотных спаек из-за роста беременной матки в области малого таза и брюшной полости может стать триггером возникновения маточных сокращений, что может спровоцировать ПР [33]. Поэтому, на наш взгляд, в случае наличия плотных фиброзных спаек хирургическое лечение должно быть обязательной составляющей прегравидарной подготовки у пациенток с эндометриозом.

Другим популярным подходом к оптимизации результатов ВРТ у бесплодных женщин с эндометриозом является продолжительная (на протяжении 3–6 месяцев) супрессивная гормональная терапия агонистами ГнРГ. Показано, что это увеличивает вероятность наступления спонтанной беременности в 4 раза [34]. Есть также сведения, что сверхдлинный протокол с агонистами ГнРГ (в течение 3 месяцев до ЭКО) помогает уменьшить вредное воздействие цитотоксических цитокинов и окислительного стресса у бесплодных женщин с эндометриозом, тем самым улучшая репродуктивные исходы [35].

ВЛИЯНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА НА ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ПРЕЭКЛАМПСИЮ И ПЛАЦЕНТАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Современные данные о влиянии эндометриоза на ПЭ противоречивы. Многие авторы сходятся во мнении, что женщины с эндометриозом подвержены более высокому риску развития гипертензивных расстройств во время беременности (ГРВБ) и ПЭ (табл. 3) [36–38]. Это подтверждено результатами метаанализа (n = 3 280 488), проведенного в 2018 г. S. Lalani и соавт., где продемонстрировано, что женщины с эндометриозом по сравнению с женщинами без эндометриоза имеют более высокий риск развития как ПЭ, так и ГРВБ [2]. Кроме того, авторы данного метаанализа не выявили повышения риска развития ГРВБ и ПЭ под влиянием ВРТ: для женщин, которые забеременели спонтанно, отношение шансов ГРВБ и ПЭ составило 1,12 и 1,21, в то время как для женщин, забеременевших после ВРТ, — 0,79 и 0,89 соответственно.

В то же время имеются исследования, которые не выявили связи между эндометриозом и повышенным риском развития ГРВБ и ПЭ [21, 43]. Систематический обзор и метаанализ,

Таблица 3 / Table 3

Исследования плацентарных нарушений у беременных с эндометриозом Studies of placental disorders in pregnant women with endometriosis

Исследование / Study	Тип и контингент исследования / Study type and population	Выводы / Conclusions
Exacoustos C. et al., 2016 [36]	Многоцентровое обсервационное исследование: 200 пациенток с эндометриозом vs 300 пациенток контрольной группы / Multi-centre observational study: 200 patients with endometriosis vs 300 control patients	<p>↑ риск / ↑ risk of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ГГ (OR = 4,11; 95%-й ДИ: 1,45–11,65) / GH (OR = 4,11; 95% CI: 1,45–11,65); • ПП (OR = 61,56; 95%-й ДИ: 7,35–515,5) / PP (OR = 61,56; 95% CI: 7,35–515,5); • ПОНРП (OR = 15,33; 95%-й ДИ: 1,36–173) / PSNP (OR = 15,33; 95% CI: 1,36–173); • КС (OR = 2,82; 95%-й ДИ: 1,40–5,65) / CS (OR = 2,82; 95% CI: 1,40–5,65). <p>Отсутствие риска / No risk of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ЗРП (OR = 1,80; 95%-й ДИ: 0,57–5,64; p = 0,2985) / FGR (OR = 1,80; 95% CI: 0,57–5,64; p = 0,2985)

Исследование / Study	Тип и контингент исследования / Study type and population	Выводы / Conclusions
Berlac J.F. et al., 2017 [37]	Национальное исследование: 615 533 пациентки с эндометриозом vs 11 739 пациенток контрольной группы / National study: 615,533 patients with endometriosis vs 11,739 control patients	<p>↑ риск / ↑ risk of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тяжелая ПЭ (OR = 1,7; 95%-й ДИ: 1,5–2,0) / Severe PE (OR = 1,7; 95% CI: 1,5–2,0); • ПП (OR = 3,9; 95%-й ДИ: 3,5–4,3) / PP (OR = 3,9; 95% CI: 3,5–4,3); • ПОНРП (OR = 2,0; 95%-й ДИ: 1,7–2,3) / PSNP (OR = 2,0; 95% CI: 1,7–2,3); • разрыв матки (OR = 2,7; 95%-й ДИ: 2,0–3,6) / hysterorrhesis (OR = 2,7; 95% CI: 2,0–3,6); • плотное прикрепление / вращение плаценты (OR = 3,1; 95%-й ДИ: 1,4–6,6) / tight placentation/ placenta increta (OR = 3,1; 95% CI: 1,4–6,6); • ЗРП (OR = 1,5; 95%-й ДИ: 1,4–1,6) / FGR (OR = 1,5; 95% CI: 1,4–1,6)
Chen M.-L. et al., 2012 [31]	Наблюдение: 469 пациенток с эндометриозом vs 51 733 пациенток контрольной группы / Observation: 469 patients with endometriosis vs 51,733 control patients	<p>↑ риск / ↑ risk of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПП (RR = 3,30; 95%-й ДИ: 1,65–5,40) / PP (RR = 3,30; 95% CI: 1,65–5,40); • КС (RR = 1,24; 95%-й ДИ: 1,10–1,40) / CS (RR = 1,24; 95% CI: 1,10–1,40)
Pan M.-L. et al., 2017 [39]	Национальное исследование: 2578 пациенток с эндометриозом vs 10 312 пациенток контрольной группы / National study: 2,578 patients with endometriosis vs 10,312 control patients	<p>↑ риск / ↑ risk of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ГГ/ПЭ (3,88% vs 1,63%; p < 0,0001; OR = 2,27; 95%-й ДИ: 1,76–2,93) / GH/PE (3,88% vs 1,63%; p < 0,0001; OR = 2,27; 95% CI: 1,76–2,93)
Hashimoto A. et al., 2018 [40]	Ретроспективное исследование «случай — контроль»: 49 пациенток с эндометриозом vs 245 пациенток контрольной группы / Retrospective case control study: 49 patients with endometriosis vs 245 control patients	<p>↑ риск / ↑ risk of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПЭ (18,3% vs 1,2%; OR = 21,0; 95%-й ДИ: 4,8–124,5) / PE (18,3% vs 1,2%; OR = 21,0; 95% CI: 4,8–124,5); • аномальное расположение плаценты (14,2% vs 3,2%; OR = 4,9; 95%-й ДИ: 1,4–16,3) / abnormal placenta location (14,2% vs 3,2%; OR = 4,9; 95% CI: 1,4–16,3)
Saraswat L. et al., 2017 [20]	Национальное исследование: 5375 пациенток с эндометриозом vs 8710 пациенток контрольной группы / National study: 5,375 patients with endometriosis vs 8,710 control patients	<p>↑ риск / ↑ risk of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПП (OR = 2,24; 95%-й ДИ: 1,52–3,31) / PP (OR = 2,24; 95% CI: 1,52–3,31); • необъяснимое дородовое кровотечение (OR = 1,67; 95%-й ДИ: 1,39–2,00) / unexplained prepartum bleeding (OR = 1,67; 95% CI: 1,39–2,00) <p>Отсутствие риска / No risk of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ГГ (OR = 1,06; 95%-й ДИ: 0,91–1,24) / GH (OR = 1,06; 95% CI: 0,91–1,24); • ПОНРП (OR = 0,91; 95%-й ДИ: 0,48–1,74) / PSNP (OR = 0,91; 95% CI: 0,48–1,74); • низкий вес при рождении (OR = 1,12; 95%-й ДИ: 0,94–1,32) / underweight at birth (OR = 1,12; 95% CI: 0,94–1,32)
Zullo F. et al., 2017 [21]	Метаанализ: 52 111 пациенток с эндометриозом vs 1 872 003 пациенток контрольной группы / Meta-analysis: 52,111 patients with endometriosis vs 1,872,003 control patients	<p>↑ риск / ↑ risk of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПП (OR = 3,03; 95%-й ДИ: 1,50–6,13) / PP (OR = 3,03; 95% CI: 1,50–6,13); • ЗРП (OR = 1,27; 95%-й ДИ: 1,03–1,57) / FGR (OR = 1,27; 95% CI: 1,03–1,57); • КС (OR = 1,57; 95%-й ДИ: 1,39–1,78) / CS (OR = 1,57; 95% CI: 1,39–1,78). <p>Отсутствие риска / No risk of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ГГ (OR = 0,90; 95%-й ДИ: 0,59–1,37) / GH (OR = 0,90; 95% CI: 0,59–1,37); • ПЭ (OR = 1,04; 95%-й ДИ: 0,83–1,29) / PE (OR = 1,04; 95% CI: 0,83–1,29)

Исследование / Study	Тип и контингент исследования / Study type and population	Выводы / Conclusions
Harada T. et al., 2019 [41]	Ретроспективное когортное исследование: 3842 пациентки с эндометриозом vs 92 813 пациенток контрольной группы / Retrospective cohort study: 3,842 patients with endometriosis vs 92,813 control patients	↑ риск / ↑ risk of: <ul style="list-style-type: none"> • ПП (OR = 2,11; 95%-й ДИ: 1,51–2,94) / PP (OR = 2,11; 95% CI: 1,51–2,94); • ПОНРП (OR = 3,29; 95%-й ДИ: 1,20–8,89) / PSNP (OR = 3,29; 95% CI: 1,20–8,89)
Razavi M. et al., 2019 [42]	Обсервационное исследование: 322 пациентки с эндометриозом vs 9420 пациенток контрольной группы / Observational study: 322 patients with endometriosis vs 9,420 control patients	↑ риск / ↑ risk of: <ul style="list-style-type: none"> • ПЭ (OR = 4,35; 95%-й ДИ: 1,07–17,72; p = 0,042) / PE (OR = 4,35; 95% CI: 1,07–17,72; p = 0,042); • ЗРП (OR = 3,22; 95%-й ДИ: 1,71–6,08; p < 0,001) / FGR (OR = 3,22; 95% CI: 1,71–6,08; p < 0,001)
Uccella S. et al., 2019 [38]	Ретроспективное исследование: 118 пациенток с эндометриозом vs 1690 пациенток контрольной группы / Retrospective study: 118 patients with endometriosis vs 1,690 control patients	↑ риск / ↑ risk of: <ul style="list-style-type: none"> • ГГ/ПЭ (11% vs 5,9%; p = 0,04) / GH/PE (11% vs 5,9%; p = 0,04); • ПП (3,4% vs 0,5%; p = 0,006) / PP (3,4% vs 0,5%; p = 0,006); • КС (41,5 vs 24,2%; p < 0,0001) / CS (41,5 vs 24,2%; p < 0,0001)

Примечание. ГГ — гестационная гипертензия; ЗРП — задержка роста плода; КС — кесарево сечение; ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; ПП — предлежание плаценты; ПЭ — преэклампсия; OR — отношение шансов; RR — относительный риск.

Note. GH = gestation hypertension; FGR = foetus growth retardation; CS = caesarean section; PSNP = premature separation of normal placenta; PP = placenta previa; PE = preeclampsia; OR = odds ratio; RR = relative risk.

проведенные F.R. Pérez-López и соавт. в 2018 г. с участием 39 816 беременных женщин с эндометриозом и 2 831 065 — без эндометриоза, показали, что пациентки с эндометриозом не имеют более высокого риска развития ПЭ, эклампсии и HELLP-синдрома по сравнению с контролем [43]. Кроме того, риск ПЭ, эклампсии и HELLP-синдрома в этой работе оказался одинаковым у пациенток с эндометриозом после спонтанного зачатия и после ВРТ.

Некоторые авторы изучали частоту возникновения ПЭ в зависимости от локализации эндометриоза. В японском проспективном когортном исследовании продемонстрировано, что женщины с аденомиозом имеют более высокий риск развития ПЭ средней степени тяжести по сравнению с женщинами без эндометриоза — 4,6% против 2,3%, в то время как у женщин с другими локализациями эндометриоза и без него значительного различия не выявлено — 2,6% против 2,3% [41]. Однако, по данным этого исследования, локализация эндометриоза не влияла на риск возникновения ПЭ тяжелой степени: 0,9% у женщин с аденомиозом и 1,2% у женщин с эндометриозом других локализаций против 1,0% в группе без эндометриоза.

Во многих исследованиях показана высокая распространенность предлежания плаценты (ПП) и приращения/прорастания плаценты у женщин с эндометриозом (см. табл. 3) [20, 21, 36–38, 41]. Авторы работы, выполненной в Японии, пришли к выводу, что риск ПП и отслойки плаценты (ОП) у женщин с эндометриозом в 3,6 и 1,3 раза выше, чем при его отсутствии [41]. Кроме того, по результатам данного исследования, риск ПП и ОП у женщин с аденомиозом был в 2,5 и 3 раза выше, чем у женщин без аденомиоза. Некоторые исследователи также обнаружили, что риск ПП при ретроцервикальном эндометриозе в несколько раз превышает таковой при эндометриозе других локализаций [38]. У пациенток после хирургического лечения эндометриоза констатируется более высокий риск ПП, что, по мне-

нию авторов, может быть связано с более тяжелой стадией заболевания [44].

В 2018 г. Н. Jeon и соавт. провели метаанализ с целью изучения риска ПП у женщин с эндометриозом, забеременевших с помощью ВРТ: из 8161 женщины 1640 страдали эндометриозом и подвергались ВРТ, у 6521 женщины эндометриоз отсутствовал [45]. Метаанализ показал, что пациентки с эндометриозом имеют повышенный риск ПП, наиболее высокий риск отмечен у тех из них, кто подвергся ВРТ.

Механизм, лежащий в основе повышенного риска ПП у женщин с эндометриозом, подвергшихся ВРТ, до сих пор неясен [46]. Согласно M. Dueholm, развитие ПП у таких пациенток может быть связано с нарушением имплантации эмбриона после ЭКО и переноса эмбриона [47]. J. Cha и соавт. предположили, что при эндометриозе причиной ПП может быть неадекватное сокращение матки в субэндометриальном слое в процессе имплантации эмбриона [48], тогда как M. Miura и соавт. высказали мнение, что плотные фиброзные спайки в области малого таза могут препятствовать миграции плаценты из области внутреннего зева [44]. Показано, что механически вызванные аномальные сокращения матки во время процедур ВРТ также могут привести к имплантации эмбриона в нижний маточный сегмент и тем самым повысить риск ПП [47]. Хотя, с другой стороны, в метаанализе S. Lalani и соавт. риск ПП у женщин после ВРТ был в 2 раза ниже, чем у женщин, которые зачали самостоятельно [2]. Эти же авторы продемонстрировали отсутствие связи между эндометриозом и высокой частотой ОП у пациенток, подвергшихся ВРТ.

M.G. Porroga и соавт. в исследовании, включавшем пациенток с эндометриозом (n = 145) и без него (n = 280), не обнаружили существенной разницы между ними в частоте возникновения ПП, ОП и вставания плаценты: 3% против 1%, 1% против 0% и 0% против 0,4% соответственно [49].

Однако данные авторы справедливо отметили, что их исследование имеет некоторые ограничения из-за небольшой выборки пациенток с аденомиозом.

Учитывая вышеизложенное, хроническое воспаление, вызываемое эндометриозом (особенно аденомиозом), может быть центральным патофизиологическим механизмом в развитии ПЭ и аномальной плацентации. Только адекватная имплантация и волны цитотрофобластической инвазии (на сроках 6–8 и 18–20 недель беременности) могут обеспечить полноценную гестационную перестройку спиральных артерий, плацентацию, маточно-плацентарную перфузию и рост плода. Неудачная имплантация у пациенток с эндометриозом связана с аномалиями расположения плаценты, а патологическая плацентация способствует развитию акушерских осложнений, таких как ПЭ и рождение недоношенных детей. Нарушение маточно-плацентарного кровообращения при аденомиозе может вызвать ишемию плаценты с последующим развитием ПЭ [41].

Таким образом, очевидно, что нарушение имплантации бластоцисты, плацентации и маточно-плацентарного кровотока у женщин с эндометриозом лежит в основе повышенного риска возникновения таких акушерских осложнений, как ПП, ОП, приращение/врастание плаценты, ГРВБ и ПЭ/эклампсия, задержка роста плода и мертворождение.

ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Спонтанный гемоперитонеум — опасное для жизни осложнение, которое может возникнуть во время беременности у пациенток с эндометриозом, чаще всего в третьем триместре [50, 51]. Согласно G. Vrichant и соавт., частота данного осложнения занижена в связи с затруднительной диагностикой [52]. Из-за увеличенной матки на поздних сроках беременности и скрытого кровотечения иногда бывает сложно диагностировать гемоперитонеум у беременных до операции. В большинстве случаев местом кровотечения является задняя стенка матки, и врачи зачастую диагностируют гемоперитонеум только во время или после операции [51].

Гемоперитонеум у беременных с эндометриозом может быть следствием разрыва сосудов широкой маточной связки [53], разрыва маточно-яичниковых сосудов, кровотечения из эндометриоидных очагов [51, 53], разрыва матки [37, 51]. Псевдоаневризма маточной артерии (ПАМА) при ретроцервикальном эндометриозе также может стать причиной гемоперитонеума во время беременности, диагноз ее обычно подтверждается только с помощью послеродовой визуализации [54]. Согласно Z. Feld и соавт., ПАМА развивается из-за децидуальной реакции при ретроцервикальном эндометриозе [54].

Клиницисты должны помнить и о других возможных причинах гемоперитонеума во время беременности, таких как кровотечение из варикозно-расширенных вен матки, разрыв маточной трубы при внематочной беременности, апоплексия яичника (на ранних сроках беременности) и случаи разрыва матки, не связанные с эндометриозом [55].

Возможными острыми осложнениями беременности, особенно при глубоком инфильтративном эндометриозе, являются также перфорация и окклюзия кишечника, которые возникают крайне редко и непредсказуемо [56].

Кроме того, I. Chiodo и соавт. сообщили о редком случае урогемоперитонеума во время беременности с гибелью плода у пациентки с глубоким инфильтративным эндометриозом. У этой пациентки появились симптомы острого живота из-за кровотечения из правой маточной артерии и наличия свободной мочи в брюшной полости вследствие разрыва мочеточника, пораженного эндометриозом [57].

В соответствии с вышеизложенным, у пациенток с острой абдоминальной болью во время беременности, особенно если она сопровождается нарушением гемодинамики матери и дистрессом плода, всегда следует исключать спонтанный гемоперитонеум или разрыв матки, так как ранняя диагностика и своевременная операция имеют решающее значение для сохранения жизни матери и ребенка в таких ситуациях [51].

УЛУЧШЕНИЕ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Хроническое воспаление, ассоциированное с эндометриозом, вызывает образование спаек в малом тазу, которые искажают нормальную анатомию таза и ведут к бесплодию. С учетом этого методы лечения ассоциированного с эндометриозом бесплодия должны включать лапароскопию: проведение цистэктомии, лазерной абляции, плазменной коагуляции или электрокоагуляции при эндометриоме; эксцизию эндометриоидных очагов и ретроцервикального эндометриоза; адгезиолизис. Способ зачатия следует выбирать согласно индексу фертильности при эндометриозе. Выполнение ЭКО и переноса эмбриона может быть предложено в качестве первого этапа пациенткам, которые ранее оперировались и имеют низкий овариальный резерв, и/или при наличии мужского фактора бесплодия. Сверхдлительный протокол с агонистами ГнРГ увеличивает частоту наступления беременности у пациенток с эндометриозом III–IV стадии.

Эндометриоз связан не только с недостаточностью лютеиновой фазы — он также является причиной резистентности к прогестерону, нарушения рецептивности эндометрия, а следовательно, назначение прогестерона пациенткам с эндометриозом может стать ключом к предотвращению не только выкидышей и ПР, но и ПЭ/эклампсии, ПП, ОП и задержки роста плода [58, 59]. В настоящее время предпочтение отдается натуральному прогестерону в виде суппозиторий во влагалище (микронизированный прогестерон в дозе 800 мг/день до 16 недель беременности, затем в дозе 200 мг/день до 36 недель), так как недавний крупный систематический обзор рандомизированных исследований показал, что для профилактики ПР эффективен только натуральный прогестерон¹. Кроме того, согласно рекомендациям ВОЗ, беременным женщинам с высоким риском развития ПЭ в период с 12 до 36 недель гестации следует назначать 75–150 мг ацетилсалициловой кислоты ежедневно, врачи должны помнить о том, что пациентки с эндометриозом относятся к группе высокого риска развития ПЭ².

Прием фолиевой кислоты в дозе 400 мкг/день, начатый как можно раньше (лучше за 3 месяца до зачатия) и продолжающийся в течение первых 3 месяцев беременности, способствует нормальной плацентации и, следовательно, снижению риска развития ПР и ГРВБ [60] (табл. 4).

¹ EPPPIC Group. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2021; 397(10280): 1183–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00217-8

² World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011. 48 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK140561/> (дата обращения — 01.04.2021).

Улучшение исходов беременности у пациенток с эндометриозом
Improved pregnancy outcomes in patients with endometriosis

Цель / Target	Подход / Approach	Прегаивидарная подготовка / Preconception preparation	Беременность / Pregnancy
Лечение бесплодия / Infertility treatment	Хирургическое лечение (лапароскопия) / Surgery (laparoscopy)	<ul style="list-style-type: none"> • эндометриома — цистэктомия / endometrioma — cystectomy ; • перитонеальный и глубокий инфильтративный эндометриоз — иссечение эндометриоидных очагов / peritoneal and deep infiltrative endometriosis — endometrioid foci resection ; • адгезиолизис / adhesiolysis 	–
	ЭКО + перенос эмбриона — первый этап для пациенток с наличием хирургического лечения в анамнезе и низким овариальным резервом и/или при наличии мужского фактора бесплодия / IVF + embryo transfer is the first stage for post-surgery patients with low ovarian reserve and/or male infertility	В течение 3 месяцев до ЭКО / 3 months prior to IVF	–
Лечение недостаточности лютеиновой фазы / Luteal phase defect treatment	Микронизированный прогестерон в дозе 400–600 мг/день в виде вагинальных суппозиториях / Micronised progesterone, 400–600 mg/day (vaginal suppositories)	В течение 3 месяцев до планируемой беременности / 3 months prior to planned conception	–
Снижение риска выкидыша, преждевременных родов, преэклампсии/ эклампсии, предлежания плаценты, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, плотного прикрепления / вращающаяся плацента, задержки роста плода / Lower risk of miscarriage, preterm delivery, preeclampsia/ eclampsia, placenta previa, premature separation of normal placenta, tight placentation/ placenta increta, foetus growth retardation	Микронизированный прогестерон по 800 мг/день до 16-й недели, затем по 200 мг/день до 36-й недели в виде вагинальных суппозиториях / Micronised progesterone, 800 mg/day up to week 16, then 200 mg/day up to week 36 (vaginal suppositories)	–	С момента диагностики беременности и до 36 недель / As soon as pregnancy is tested up to week 36
	Ацетилсалициловая кислота в дозе 75–150 мг/день <i>per os</i> (дозировка определяется индивидуально) / Acetylsalicylic acid 75–150 mg/day <i>per os</i> (individual dosing)	–	Предпочтительно начать прием в сроке 12 недель беременности и продолжить до 36 недель / Preferably from week 12 of pregnancy and up to week 36
	Фолиевая кислота по 400 мкг (0,4 мг) 1 раз в день <i>per os</i> / Folic acid 400 µg (0.4mg) once daily <i>per os</i>	Начало за 3 месяца до планируемой беременности / 3 months prior to planned conception	Окончание в сроке 12 недель беременности / Up to 12 weeks of pregnancy

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндометриоз — фактор риска развития тяжелых осложнений во время беременности, причем не только на ранних сроках, но и во втором, третьем триместрах беременности и даже в послеродовом периоде. У пациенток с аденомиозом риск возникновения акушерских осложнений в несколько раз выше.

Патофизиологическое объяснение осложнений беременности у женщин с эндометриозом включает в себя множество сложных механизмов, а биохимические пути их до сих пор полностью не выяснены. Поэтому необходимы дальнейшие

исследования, направленные в том числе на оптимизацию тактики ведения беременных с эндометриозом.

С целью предотвращения нарушения имплантации, плацентации, цитотрофобластической инвазии и маточно-плацентарной перфузии с последующим повышенным риском выкидышей, преждевременных родов, гипертензивных расстройств во время беременности, преэклампсии, предлежания плаценты, отслойки плаценты, приращения/вращения плаценты и задержки роста плода беременным с эндометриозом (особенно при III–IV стадии заболевания и аденомиозе) следует назначать прогестерон, ацетилсалициловую и фолиевую кислоту.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Артымук Н.В., Ваулина Е.Н., Зотова О.А. Беременность и роды у пациенток с эндометриозом. *Гинекология*. 2021; 23(1): 6–11. [Artyumuk N.V., Vaulina E.N., Zotova O.A. Pregnancy and childbirth in patients with endometriosis. *Gynecology*. 2021; 23(1): 6–11. (in Russian)]. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200692
- Lalani S., Choudhry A.J., Firth B., Bacal V., Walker M., Wen S.W. et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2018; 33(10): 1854–65. DOI: 10.1093/humrep/dey269
- Moeloek F.A., Moegny E. Endometriosis and luteal phase defect. *Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol.* 1993; 19(2): 171–6. DOI: 10.1111/j.1447-0756.1993.tb00369.x
- Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis. *Lancet*. 2004; 364(9447): 1789–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5
- Juang C.-M., Chou P., Yen M.-S., Twu N.-F., Horng H.-C., Hsu W.-L. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG*. 2007; 114(2): 165–9. Epub. 2006 Dec. 4. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01186.x
- Lockwood C.J., Krikun G., Caze R., Rahman M., Buchwalder L.F., Schatz F. Decidual cell-expressed tissue factor in human pregnancy and its involvement in hemostasis and preeclampsia-related angiogenesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1127: 67–72. DOI: 10.1196/annals.1434.013
- Petraglia F., Arcuri F., de Ziegler D., Chapron C. Inflammation: a link between endometriosis and preterm birth. *Fertil. Steril.* 2012; 98(1): 36–40. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.051
- Brosens I., Pijnenborg R., Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta*. 2013; 34(2): 100–5. Epub. 2012 Dec. 8. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.11.017
- Hutter S., Heublein S., Knabl J., Andergassen U., Vrekoussis T., Makrigiannakis A. et al. Macrophages: are they involved in endometriosis, abortion and preeclampsia and how? *J. Nippon Med. Sch.* 2013; 80(2): 97–103. DOI: 10.1272/jnms.80.97
- Lessey B.A., Kim J.J. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why. *Fertil. Steril.* 2017; 108(1): 19–27. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.031
- Zanatta A., Pereira R.M.A., da Rocha A.M., Cogliati B., Baracat E.C., Taylor H.S. et al. The relationship among HOXA10, estrogen receptor α , progesterone receptor, and progesterone receptor B proteins in rectosigmoid endometriosis: a tissue microarray study. *Reprod. Sci.* 2015; 22(1): 31–7. Epub. 2014 Sep. 11. DOI: 10.1177/1933719114549846
- Chae U., Min J.Y., Kim S.H., Ihm H.J., Oh Y.S., Park S.Y. et al. Decreased progesterone receptor B/A ratio in endometrial cells by tumor necrosis factor- α and peritoneal fluid from patients with endometriosis. *Yonsei Med. J.* 2016; 57(6): 1468–74. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.6.1468
- Van den Mooter E., Van Keirsbilck J., Balepa L., Breugelmans M., Gucciardo L. Complications of endometriosis during pregnancy case reports of life-threatening events, literature anno 2018 and the lack of well-designed trials. URL: <https://doi.org/10.26226/morressier.5ba36f7b0e1ba9000e273bf3> (дата обращения — 01.04.2021).
- Santulli P., Marcellin L., Menard S., Thubert T., Khoshnood B., Gayet V. et al. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women. *Hum. Reprod.* 2016; 31(5): 1014–23. DOI: 10.1093/humrep/dew035
- Hamdan M., Omar S.Z., Dunselman G., Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2015; 125(1): 79–88. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000592
- Yang P., Wang Y., Wu Z., Pan N., Yan L., Ma C. Risk of miscarriage in women with endometriosis undergoing IVF fresh cycles: a retrospective cohort study. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17(1): 21. DOI: 10.1186/s12958-019-0463-1
- Benaglia L., Bermejo A., Somigliana E., Scarduelli C., Ragni G., Fedele L. et al. Pregnancy outcome in women with endometriomas achieving pregnancy through IVF. *Hum. Reprod.* 2012; 27(6): 1663–7. DOI: 10.1093/humrep/des054
- Oppøien H.K., Fedorcsak P., Byholm T., Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod. BioMed. Online*. 2011; 23(3): 389–95. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.06.002
- Kohl Schwartz A.S., Wöfler M.M., Mitter V., Rauchfuss M., Haeberlin F., Eberhard M. et al. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. *Fertil. Steril.* 2017; 108(5): 806–14.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.025
- Saraswat L., Ayansina D.T., Cooper K.G., Bhattacharya S., Miligkos D., Horne A.W. et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG*. 2017; 124(3): 444–52. Epub. 2016 Feb. 16. DOI: 10.1111/1471-0528.13920
- Zullo F., Spagnolo E., Saccone G., Acunzo M., Xodo S., Ceccaroni M. et al. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2017; 108(4): 667–72.e5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.019
- Kim S.-G., Seo H.-G., Kim Y.-S. Primiparous singleton women with endometriosis have an increased risk of preterm birth: Meta-analyses. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2017; 60(3): 283–8. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.3.283
- Fernando S., Breheny S., Jaques A.M., Halliday J.L., Baker G., Healy D. Preterm birth, ovarian endometriomas, and assisted reproduction technologies. *Fertil. Steril.* 2009; 91(2): 325–30. Epub. 2008 Apr. 1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.096
- Shin Y.J., Kwak D.W., Chung J.H., Kim M.Y., Lee S.W., Han Y.J. The risk of preterm births among pregnant women with adenomyosis. *J. Ultrasound Med.* 2018; 37(8): 1937–43. DOI: 10.1002/jum.14540
- González-Comadran M., Schwarze J.E., Zegers-Hochschild F., Souza M.D., Carreras R., Checa M.Á. The impact of endometriosis on the outcome of Assisted Reproductive Technology. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2017; 15(1): 8. DOI: 10.1186/s12958-016-0217-2
- Li H., Zhu H.-L., Chang X.-H., Li Y., Wang Y., Guan J. et al. Effects of previous laparoscopic surgical diagnosis of endometriosis on pregnancy outcomes. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2017; 130(4): 428–33. DOI: 10.4103/0366-6999.199840
- Conti N., Cevenini G., Vannuccini S., Orlandini C., Valensise H., Gervasi M.T. et al. Women with endometriosis at first pregnancy have an increased risk of adverse obstetric outcome. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(15): 1795–8. Epub. 2014 Oct. 9. DOI: 10.3109/14767058.2014.968843
- Fechner A.J., Brown K.R., Onwubalili N., Jindal S.K., Weiss G., Goldsmith L.T. et al. Effect of single embryo transfer on the risk of preterm birth associated with in vitro fertilization. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015; 32(2): 221–4. Epub. 2014 Nov. 6. DOI: 10.1007/s10815-014-0381-2
- Stephansson O., Kieler H., Granath F., Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum. Reprod.* 2009; 24(9): 2341–7. DOI: 10.1093/humrep/dep186
- Hashimoto A., Iriyama T., Sayama S., Tsuruga T., Kumasawa K., Nagamatsu T. et al. Impact of endometriosis and adenomyosis on pregnancy outcomes. *Hypertens. Res. Pregnancy*. 2019; 7(2): 50–5. DOI: 10.14390/jssh.p.HRP2019-015
- Chen M.-L., Lee K.-C., Yang C.-T., Hung K.-H., Wu M.-H. Simultaneous laparoscopy for endometriotic women undergoing in vitro fertilization. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2012; 51(1): 66–70. DOI: 10.1016/j.tjog.2012.01.013
- Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B. et al.; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2014; 29(3): 400–12. DOI: 10.1093/humrep/det457
- Jacques M., Freour T., Barriere P., Ploteau S. Adverse pregnancy and neo-natal outcomes after assisted reproductive treatment in patients with pelvic endometriosis: a case-control study. *Reprod. BioMed. Online*. 2016; 32(6): 626–34. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.03.005
- Sallam H.N., Garcia-Velasco J.A., Dias S., Arici A., Abou-Setta A.M., Jaafar S.H. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; CD004635. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004635.pub2> (дата обращения — 01.04.2021).
- Tamura H., Takasaki A., Nakamura Y., Numa F., Sugino N. A pilot study to search possible mechanisms of ultralong gonadotropin-

- releasing hormone agonist therapy in IVF-ET patients with endometriosis. *J. Ovarian Res.* 2014; 7: 100. DOI: 10.1186/s13048-014-0100-8
36. Exacoustos C., Lauriola I., Lazzari L., De Felice G., Zupi E. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis. *Fertil. Steril.* 2016; 106(5): 1129–35.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.024
 37. Berlac J.F., Hartwell D., Skovlund C.W., Langhoff-Roos J., Lidegaard Ø. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96(6): 751–60. DOI: 10.1111/aogs.13111
 38. Uccella S., Manzoni P., Cromi A., Marconi N., Gisone B., Miraglia A. et al. Pregnancy after endometriosis: maternal and neonatal outcomes according to the location of the disease. *Am. J. Perinatol.* 2019; 36(S. 02): S91–8. DOI: 10.1055/s-0039-1692130
 39. Pan M.-L., Chen L.-R., Tsao H.-M., Chen K.-H. Risk of gestational hypertension-preeclampsia in women with preceding endometriosis: A nationwide population-based study. *PLoS One.* 2017; 12(7): e0181261. DOI: 10.1371/journal.pone.0181261
 40. Hashimoto A., Iriyama T., Sayama S., Nakayama T., Komatsu A., Miyauchi A. et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(3): 364–9. Epub. 2017 Feb. 9. DOI: 10.1080/14767058.2017.1285895
 41. Harada T., Taniguchi F., Amano H., Kurozawa Y., Ideno Y., Hayashi K. et al.; Japan Environment and Children's Study Group. Adverse obstetrical outcomes for women with endometriosis and adenomyosis: A large cohort of the Japan Environment and Children's Study. *PLoS One.* 2019; 14(8): e0220256. DOI: 10.1371/journal.pone.0220256
 42. Razavi M., Maleki-Hajjagha A., Sepidarkish M., Rouholamin S., Almasi-Hashiani A., Rezaeinejad M. Systematic review and meta-analysis of adverse pregnancy outcomes after uterine adenomyosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019; 145(2): 149–57. DOI: 10.1002/ijgo.12799
 43. Pérez-López F.R., Calvo-Latorre J., Alonso-Ventura V., Bueno-Notivol J., Martínez-Domínguez S.J., Chedraui P.; Health Outcomes, Systematic Analyses (HOUSAY) Project. Systematic review and meta-analysis regarding the association of endometriosis and preeclampsia in women conceiving spontaneously or through assisted reproductive technology. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 14: 213–21. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.01.003
 44. Miura M., Ushida T., Imai K., Wang J., Moriyama Y., Nakano-Kobayashi T. et al. Adverse effects of endometriosis on pregnancy: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 19: art. 373. URL: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2514-1> (дата обращения — 01.04.2021).
 45. Jeon H., Min J., Kim D.K., Seo H., Kim S., Kim Y.-S. Women with endometriosis, especially those who conceived with assisted reproductive technology, have increased risk of placenta previa: meta-analyses. *J. Korean Med. Sci.* 2018; 33(34): e234. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e234
 46. Fujii T., Wada-Hiraike O., Nagamatsu T., Harada M., Hirata T., Koga K. et al. Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: a retrospective cohort study. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2016; 14(1): 73. DOI: 10.1186/s12958-016-0209-2
 47. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96(6): 715–26. DOI: 10.1111/aogs.13158
 48. Cha J., Sun X., Dey S.K. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat. Med.* 2012; 18(12): 1754–67. DOI: 10.1038/nm.3012
 49. Porpora M.G., Tomao F., Ticino A., Piacenti I., Scaramuzzino S., Simonetti S. et al. Endometriosis and pregnancy: a single institution experience. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(2): 401. DOI: 10.3390/ijerph17020401
 50. Денисова В.М., Ярмолинская М.И. Наружный генитальный эндометриоз и беременность: различные грани проблемы. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2015; 64(1): 44–52. [Denisova V.M., Yarmolinskaya M.I. Pelvic endometriosis and pregnancy: different sides of the problem. *Journal of Obstetrics and Womens Diseases.* 2015; 64(1): 44–52. (in Russian)]
 51. Gao F.-M., Liu G.-L. Four case reports of endometriosis-related hemoperitoneum in pregnancy. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2018; 131(4): 502–4. DOI: 10.4103/0366-6999.225048
 52. Brichant G., Laurent N., Hamra F., Tebache L., Nisolle M. Endometriosis-related spontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHIP): report of two cases and review of the literature. *Eur. Gynecol. Obstet.* 2019; 1(1): 24–6. URL: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/240745/1/EGO%202019%20Brichant.pdf> (дата обращения — 01.04.2021).
 53. Giulini S., Zanin R., Volpe A. Hemoperitoneum in pregnancy from a ruptured varix of broad ligament. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010; 282(4): 459–61. DOI: 10.1007/s00404-010-1411-7
 54. Feld Z., Rowen T., Callen A., Goldstein R., Poder L. Uterine artery pseudoaneurysm in the setting of deep endometriosis: an uncommon cause of hemoperitoneum in pregnancy. *Emerg. Radiol.* 2018; 25(1): 107–10. Epub. 2017 Oct. 6. DOI: 10.1007/s10140-017-1560-0
 55. Thain S., Rajeswari K. A rare case of spontaneous rupture of uterine surface vessels in pregnancy mimicking acute appendicitis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(6): 1197–200. DOI: 10.1111/jog.13950
 56. Carneiro M.M., Costa L.M.P., Das Graças Torres M., Gouvea P.S., de Ávila I. Intestinal perforation due to deep infiltrating endometriosis during pregnancy: case report. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2018; 40(4): 235–8. DOI: 10.1055/s-0038-1624579
 57. Chiodo I., Somigliana E., Dousset B., Chapron C. Urohemoperitoneum during pregnancy with consequent fetal death in a patient with deep endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2008; 15(2): 202–4. DOI: 10.1016/j.jmig.2007.09.004
 58. Габидулина Р.И., Кошельникова Е.А., Шигабутдинова Т.Н., Мельников Е.А., Калимуллина Г.Н., Купцова А.И. Эндометриоз: влияние на фертильность и исходы беременности. *Гинекология.* 2021; 23(1): 12–7. [Gabidullina R.I., Koshelnikova E.A., Shigabutdinova T.N., et al. Endometriosis: impact on fertility and pregnancy outcomes. *Gynecology.* 2021; 23(1): 12–7. (in Russian)]. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200477
 59. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Гимбут В.С., Вовкочина М.А., Воронова О.В., Александрина А.Д. Положительное влияние беременности на эндометриоз яичников — реальность или вымысел? *Акушерство и гинекология.* 2020; 5: 174–80. [Dubrovina S.O., Berlím Yu.D., Gimbut V.S., Vovkochina M.A., Voronova O.V., Aleksandrina A.D. The positive effect of pregnancy on ovarian endometriosis: reality or fiction? *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2020; 5: 174–80. (in Russian)]. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.174-80>
 60. Scala C., Maggiore U.L.R., Racca A., Barra F., Vellone V.G., Venturini P.L. et al. Influence of adenomyosis on pregnancy and perinatal outcomes in women with endometriosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 52(5): 666–71. DOI: 10.1002/uog.18989

Поступила / Received: 11.01.2021

Принята к публикации / Accepted: 14.04.2021



Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом

Р.В. Капустин^{1, 2}, Е.В. Коптеева², Е.Н. Алексеенкова¹, Е.М. Цыбук², О.Н. Аржанова^{1, 2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; Россия,

г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать факторы риска и структуру перинатальных потерь у женщин с различными типами сахарного диабета (СД) за последние 30 лет в условиях специализированного центра.

Дизайн: ретроспективное одноцентровое когортное исследование.

Материалы и методы. Изучены данные 42 медицинских карт со случаями перинатальной гибели плода или новорожденного в период с 1988 по 2018 г. у женщин с СД 1 типа (n = 20), СД 2 типа (n = 10), гестационным СД (n = 12).

Результаты. Самыми частыми осложнениями беременности являлись преэклампсия и хроническая плацентарная недостаточность с задержкой роста плода, на их долю пришлось по 47,6%. Наиболее частыми факторами риска перинатальной смерти были недостаточный гликемический контроль в I триместре (69,0%), отсутствие прегравидарной подготовки (66,7%), избыточная масса тела и ожирение до беременности (42,8%), хроническая артериальная гипертензия (28,6%). Зарегистрировано 38,1% антенатальных смертей, 16,7% — интранатальных, 45,2% — постнатальных. Основными причинами перинатальной гибели плода в 26,2% случаев являлись плацентарные нарушения, по 16,7% случаев пришлось на долю задержки роста плода, диабетической фетопатии и респираторного дистресс-синдрома.

Заключение. Наличие СД во время беременности связано с повышенным риском перинатальной смерти. Своевременная прегравидарная подготовка, нормализация ИМТ и консолидированная политика в области сроков и способов родоразрешения могут снизить риски перинатальных потерь у женщин с различными типами СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, гестационный сахарный диабет, перинатальная смертность, мертворождение, ожирение, преэклампсия.

Вклад авторов: Капустин Р.В. — отбор, обследование и лечение пациенток, сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка; Коптеева Е.В., Алексеенкова Е.Н., Цыбук Е.М. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста; Аржанова О.Н. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Капустин Р.В., Коптеева Е.В., Алексеенкова Е.Н., Цыбук Е.М., Аржанова О.Н. Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 46–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-46-52



Analysis of Risk Factors and Perinatal Mortality Structure in Pregnant Patients with Diabetes Mellitus

R.V. Kapustin^{1, 2}, E.V. Kopteeva², E.N. Alexeenkova¹, E.M. Tsybuk², O.N. Arzhanova^{1, 2}

¹ Scientific and Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott; 3 Mendeleevskaya liniya, St. Petersburg, Russian Federation 199034

² St. Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya nab., St. Petersburg, Russian Federation 199034

ABSTRACT

Study Objective: To analyse risk factors and perinatal mortality structure in patients with various types of diabetes mellitus (DM) over the last 30 years in specialised settings.

Study Design: retrospective single-site cohort study.

Materials and Methods. We have studied 42 medical records containing cases of perinatal death of foetus or newborn in 1988–2018 in patients with DM1 (n = 20), DM2 (n = 10), gestational DM (n = 12).

Капустин Роман Викторович — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ; ученый секретарь ФГБНУ «НИИ АГуР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 7300-6260. <https://orcid.org/0000-0002-2783-3032>. E-mail: kapustin.roman@gmail.com

Коптеева Екатерина Вадимовна (автор для переписки) — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9. eLIBRARY.RU SPIN: 9421-6407. <https://orcid.org/0000-0002-9328-8909>. E-mail: ekaterina_kopteeva@bk.ru

Алексеенкова Елена Николаевна — младший научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «НИИ АГуР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 3976-2540. <https://orcid.org/0000-0002-0642-7924>. E-mail: ealekseva@gmail.com

Цыбук Елизавета Михайловна — студентка 5-го курса медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9. eLIBRARY.RU SPIN: 3466-7910. <https://orcid.org/0000-0001-5803-1668>. E-mail: elizavetatcybuk@gmail.com

Аржанова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ; ведущий научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «НИИ АГуР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 7910-6039. <https://orcid.org/0000-0003-3059-9811>. E-mail: arjanova_olga@mail.ru

Study Results. The most common complication in pregnancy was preeclampsia combined with chronic placental insufficiency (47.6%). The most common risk factors of perinatal death were inadequate glycemic control in 1st trimester (69.0%), absence of preconception preparations (66.7%), preconception overweight and obesity (42.8%), and chronic arterial hypertension (28.6%). There were 38.1% antenatal deaths, 16.7% intranatal deaths, and 45.2% cases of postnatal mortality. The major causes of perinatal foetal mortality in 26.2% cases were placental disorders, 16.7% were associated with foetus growth retardation, diabetic fetopathy and respiratory distress syndrome. **Conclusion.** DM during pregnancy was associated with a higher risk of perinatal death. Timely preconception preparation, BMI normalisation and a consolidated approach to term and mode of delivery can reduce the risk of perinatal mortality in women with various types of DM. **Keywords:** diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, perinatal mortality, stillbirth, obesity, preeclampsia.

Contributions: Kapustin, R.V. — patient selection, examination and management; collection of clinical material; data analysis and interpretation; statistical processing; Kopteeva, E.V., Alexeenkova, E.N. and Tsybuk, E.M. — thematic publications reviewing; data analysis and interpretation; text of the manuscript; Arzhanova, O.N. — study design; review of critically important material; approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Kapustin R.V., Kopteeva E.V., Alexeenkova E.N., Tsybuk E.M., Arzhanova O.N. Analysis of Risk Factors and Perinatal Mortality Structure in Pregnant Patients with Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 46–52. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-46-52

ВВЕДЕНИЕ

Мировые тенденции последнего десятилетия свидетельствуют о неуклонном росте числа женщин репродуктивного возраста, страдающих различными нарушениями углеводного обмена. Известно, что более 20 млн беременностей по всему миру протекает на фоне сахарного диабета (СД). На долю гестационного сахарного диабета (ГСД) приходится 2–14% случаев беременности, в то время как прегестационный СД (1 и 2 типа) имеет меньшую распространенность (до 2%) [1]. Важнейшее значение имеет увеличение длительности течения СД, что ведет к развитию макро- и микрососудистых осложнений с сопутствующим риском формирования плацентарной недостаточности [1]. Прегестационные типы диабета связаны с высокой перинатальной заболеваемостью, включая врожденные аномалии развития, макросомию плода, респираторный дистресс-синдром (РДС) и неонатальную гипогликемию [2]. Одним из самых неблагоприятных и трагичных исходов гестационного процесса является гибель плода или новорожденного.

Показатель перинатальной смертности среди женщин с СД в ранее проведенных исследованиях составил от 16,1 до 31,8 на 1000 родов, превысив таковой в общей популяции беременных почти в 4 раза; при этом 80% летальных исходов приходилось на долю мертворождения [3, 4]. ВОЗ определяет мертворождение как гибель плода после 22 недель беременности¹. К вероятным причинам мертворождения можно отнести нарушения темпов роста плода, преэклампсию, патологию пуповины, острую асфиксию, отслойку плаценты, внутриутробную инфекцию и аномалии развития плода. При этом более чем в половине случаев причины гибели плода остаются неизвестными [5].

Наличие избыточной массы тела или ожирения до беременности, хроническая артериальная гипертензия, курение и недостаточный контроль гликемии являются значимыми и — что важно — модифицируемыми факторами риска перинатальных осложнений [1].

M. Balsells и соавт. в метаанализе 33 исследований, включавших 7966 беременных с СД 1 и 2 типа, продемонстрировали, что оба заболевания ассоциированы с высоким риском неблагоприятных исходов беременности [6]. Патофизиология гибели плода при беременности, протекающей на фоне СД, является мультифакторной. Согласно A.M. Al-Nemgi и соавт., такие перинатальные осложнения, как макросомия плода, ранняя неонатальная гипогликемия, РДС и потребность новорожденного в интенсивной терапии, связаны с недостаточным гликемическим контролем

во время беременности (HbA1c > 6,5%) [7]. Длительная материнская гипергликемия приводит к гипергликемии плода, вызывая у него выраженную гиперинсулинемию вследствие чрезмерной стимуляции бета-клеток поджелудочной железы. Эти процессы влекут за собой ускоренный рост плода, избыток подкожного жира и увеличение запаса гликогена в печени [1]. Материнская гипергликемия также связана с хронической гипоксией плода, которая является основным стимулом синтеза эритропоэтина, на что указывает обратная корреляция между концентрацией последнего в амниотической жидкости и гликемическим контролем [8].

J. Lauenborg и соавт. сообщили о 25 случаях мертворождения на фоне СД 1 типа у беременных, когда недостаточный гликемический контроль выступал в качестве основной причины гибели плода [9]. Установлено, что беременность, протекающая на фоне СД, связана с повышением маркеров оксидативного стресса (8-изопростан, нитротирозин) и эндотелиальной дисфункцией, ведущей к плацентарной недостаточности, хронической гипоксии и ацидемии плода [10].

Взаимосвязь между ГСД и мертворождением менее очевидна. Тем не менее беременные с ГСД находятся в группе повышенного риска развития неблагоприятных перинатальных исходов, связанных с макросомией и дистоцией плечиков плода. В исследовании T. Stacey и соавт. установлено, что в отсутствие скрининга у женщин, подверженных риску ГСД, риск позднего мертворождения на 44% выше, чем у беременных, не входящих в группу риска [11]. Аналогично женщины без установленного диагноза ГСД, но с повышенным уровнем гликемии натощак ($\geq 5,1$ ммоль/л) имели в 4 раза больший риск позднего мертворождения по сравнению с беременными, у которых этот показатель находился в пределах нормы [11].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что вне зависимости от типа диабета недостаточный гликемический контроль представляет собой наиболее важный модифицируемый фактор риска перинатальной смерти.

Другим значимым фактором риска является срок родоразрешения. Общепринятые рекомендации по стратегии родоразрешения беременных с прегестационными типами СД в настоящее время отсутствуют. Срок родоразрешения женщин с СД определяется индивидуально. Согласно рекомендациям британского Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (англ. National Institute for Health and Care Excellence, NICE), женщинам с СД 1 и 2 типа следует выполнять elective родоразрешение между 37 неделями и 38 неделями 6 днями

¹ United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). A neglected tragedy: The global burden of stillbirths. New York: United Nations Children's Fund; 2020. URL: <https://www.unicef.org/reports/neglected-tragedy-global-burden-of-stillbirths-2020> (дата обращения — 01.04.2021).

при отсутствии осложнений беременности и удовлетворительном состоянии матери и плода².

Срок родоразрешения женщин с ГСД остается дискуссионным. Данные, которые подтверждали бы преимущества досрочного родоразрешения у таких пациенток, отсутствуют. M.G. Rosenstein и соавт. показали, что у женщин с ГСД на сроке 36 недель в случае выбора выжидательной тактики риск мертворождения ниже, чем при спонтанных и индуцированных родах (17,4 против 19,3 на 10 000; ОР = 0,89; 95%-ный ДИ: 0,52–1,50), в то время как к 39 неделям при выборе выжидательной тактики риск мертворождения выше, чем при родах (15,2 против 8,7 на 10 000; ОР = 1,80; 95%-ный ДИ: 1,20–2,60). Родоразрешение на 39-й неделе может быть наилучшим выбором у пациенток с ГСД с целью снижения перинатальной смертности [12]. Важно отметить, что изолированный СД у матери не является показанием к оперативному родоразрешению, а кесарево сечение при этом проводится по общепринятым акушерским показаниям.

Несмотря на имеющиеся исследования, анализ структуры перинатальной смертности при СД и изучение возможных путей профилактики летальных исходов по-прежнему актуальны. Субоптимальные уровни глюкозы в крови матери, наличие микрососудистых осложнений и отсутствие прегравидарной подготовки напрямую связаны с повышенным риском мертворождения. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» («НИИ АГиР им. Д.О. Отта») занимается проблемами СД и беременности на протяжении 50 лет и является одним из лидеров в области «акушерской диабетологии».

Целью исследования являлся анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у женщин с различными типами СД за последние 30 лет в условиях специализированного центра ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное одноцентровое когортное исследование на базе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Период анализа составил 30 лет (1988–2018 гг.). За это время произошло 42 случая гибели плода или новорожден-

ного у женщин с различными типами СД. Все случаи были разделены на 3 группы: 1-я группа — у женщин с СД 1 типа (n = 20); 2-я группа — с СД 2 типа (n = 10); 3-я группа — с ГСД (n = 12). Все беременности были одноплодными.

Статистическую обработку проводили с использованием программы SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Параметры распределения выборки оценивались при помощи критерия Колмогорова — Смирнова. В целях определения статистической значимости различий количественных параметров при нормальном распределении данных использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с поправкой Бонферрони для множественных сравнений и расчетом 95%-ного ДИ, при распределении данных, отличным от нормального, — критерий множественных сравнений групп Краскела — Уоллиса с расчетом медианы (Me) и квартилей [Q₁; Q₃]. Рассчитывался апостериорный критерий Данна. Статистическое сравнение распределения качественных признаков проводилось с применением критерия хи-квадрат (χ²) Пирсона, количественных — с применением точного критерия Фишера (F-критерий). Гипотезу о равенстве средних значений в исследуемых группах отвергали при уровне значимости p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика исследуемых групп представлена в *таблице 1*. Стаж СД был закономерно большим у беременных с СД 1 типа (1-я группа, p = 0,001). Наиболее высокие уровни HbA1c как до беременности, так и в каждом триместре также определены у пациенток 1-й группы. Микрососудистые осложнения наблюдались у 80,0% женщин с СД 1 типа и у 60,0% — с СД 2 типа (p = 0,001). Прегравидарная подготовка не позднее чем за 6 месяцев до зачатия проводилась только одной женщине (5,0%) 1-й группы (HbA1c к моменту наступления беременности < 6,5%).

При оценке распространенности осложнений беременности и родов в исследуемых группах было выявлено, что преэклампсия и хроническая плацентарная недостаточность с задержкой роста плода (ЗРП) чаще встречались среди пациенток с СД 2 типа (70,0% и 60,0% соответственно). Крупный

Таблица 1 / Table 1

Характеристика исследуемых групп (n = 42)
Characteristics of study groups (n = 42)

Параметры / Parameter	СД 1 / DM 1 (n = 20)	СД 2 / DM 2 (n = 10)	ГСД / GDM (n = 12)	F	P
Продолжительность заболевания, лет / Disease duration, years, Me [Q ₁ ; Q ₃]	12 [5; 18]	6 [2; 10]	–	5,42	0,001
HbA1c, %, Me [Q ₁ ; Q ₃]:					
• до беременности / before pregnancy	9,2 [7,1; 12,8]	6,8 [5,9; 7,2]	–	8,96	0,001
• I триместр / I trimester	8,3 [6,9; 10,8]	6,5 [5,7; 7,1]	–	9,20	0,001
• II триместр / II trimester	7,8 [6,4; 9,8]	6,2 [5,5; 7,0]	6,1 [5,6; 7,3]	6,63	0,014
• III триместр / III trimester	6,9 [6,1; 8,2]	6,1 [5,4; 7,1]	5,9 [5,3; 6,7]	5,87	0,034
Микрососудистые осложнения / Microvascular complication, n (%)	16 (80,0)	6 (60,0)	–	19,55	0,001
Прегравидарная подготовка / Preconception preparation, n (%)	1 (5,0)	0	–	1,13	0,570

Примечание. В таблицах 1–5: ГСД — гестационный сахарный диабет; СД — сахарный диабет.

Note. In tables 1-5: GDM = gestational diabetes mellitus; DM = diabetes mellitus.

² National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK293625/> (дата обращения — 01.04.2021).

плод и слабость родовой деятельности чаще наблюдались в группе ГСД (по 25,0% в каждом случае). В этой же группе более часто встречались преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (16,7%) и дистоция плечиков (8,3%). Хориоамнионит и эмболия околоплодными водами являлись редкими патологиями: было зарегистрировано только по одному случаю каждого осложнения у пациенток с СД 1 типа. С учетом малого количества наблюдений вышеописанные различия, представленные в *таблице 2*, нельзя считать статистически значимыми.

В целом в исследуемых группах в 50,0% случаев (n = 21) родоразрешение проводилось через естественные родовые пути. Наибольшая частота абдоминального родоразрешения (60,0%) зафиксирована в группе СД 1 типа. В группе ГСД половина, а среди беременных с СД 2 типа — около одной трети пациенток были родоразрешены путем операции кесарева сечения (см. *табл. 2*).

В *таблице 3* представлены факторы риска, повлиявшие на перинатальные исходы у женщин с СД. Наиболее частыми из них были недостаточный гликемический контроль в I тримест-

ре (69,0%), отсутствие прегравидарной подготовки (66,7%), избыточная масса тела и ожирение до беременности (42,8%) и хроническая артериальная гипертензия (28,6%).

Структура перинатальной смертности при различных типах СД у матери по данным ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» представлена в *таблице 4*. В группе СД 1 типа наибольшее число (60,0%) смертей произошло в первые 7 дней после родов, на долю летальных исходов в ante- и интранатальном периодах пришлось 25,0% и 15,0% соответственно. В группах СД 2 типа и ГСД половину случаев составили смерти в антенатальном периоде, одну треть — в постнатальном, по 2 случая отмечено в интранатальном периоде.

Самый ранний срок антенатальной гибели плода установлен в группе СД 1 типа, медиана гестационного срока составила 27 недель. В группах СД 2 типа и ГСД смерть плода происходила на более поздних сроках беременности (p < 0,05) (см. *табл. 4*).

Основными причинами гибели плода или новорожденного являлись плацентарные нарушения, которые были выявлены в 26,2% случаев. На долю ЗРП, диабетической фетопатии

Таблица 2 / Table 2

Осложнения беременности и родов (n = 42)
Complications during pregnancy and labour (n = 42)

Осложнения / Complications	СД 1 / DM 1 (n = 20)		СД 2 / DM 2 (n = 10)		ГСД / GDM (n = 12)		Всего / Total (n = 42)		χ ²	P
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%		
Преэклампсия / Preeclampsia	8	40,0	7	70,0	5	41,7	20	47,6	2,640	0,276
ХПН с ЗРП / CPI, FGR	8	40,0	6	60,0	6	50,0	20	47,6	1,107	0,575
Слабость родовой деятельности / Poor uterine contraction strength	3	15,0	2	20,0	3	25,0	8	19,0	0,494	0,782
Крупный плод / Large foetus	3	15,0	1	10,0	3	25,0	7	16,7	0,960	0,619
ПОНРП / PSNP	1	5,0	0	–	2	16,7	3	7,1	2,550	0,280
Дистоция плечиков / Dystocia	1	5,0	0	–	1	8,3	2	4,8	0,840	0,658
Хориоамнионит / Chorioamnionitis	1	5,0	0	–	0	–	1	2,4	1,127	0,570
Эмболия околоплодными водами / Amniotic fluid embolism	1	5,0	0	–	0	–	1	2,4	1,127	0,570
Кесарево сечение / Caesarean section	12	60,0	3	30,0	6	50,0	21	50,0	2,400	0,302

Примечание: ЗРП — задержка роста плода; ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; ХПН — хроническая плацентарная недостаточность.

Note. FGR = foetus growth retardation; PSNP = premature separation of normal placenta; CPI = chronic placental insufficiency.

Таблица 3 / Table 3

Факторы риска перинатальной смерти (n = 42)
Risk factors of perinatal mortality (n = 42)

Факторы риска / Risk factors	Количество случаев / Cases	
	абс. / abs.	%
Субкомпенсация СД в I триместре / DM subcompensation in I trimester	29	69,0
Отсутствие прегравидарной подготовки / No preconception preparation	28	66,7
Избыточная масса тела и прегравидарное ожирение / Preconception overweight and obesity	18	42,8
Хроническая артериальная гипертензия / Chronic arterial hypertension	12	28,6
Курение / Smoking	10	23,8
Недостаточное наблюдение / Inadequate follow-up	8	19,0
Макросомия плода / Foetal gigantism	7	16,7

Структура перинатальной смертности (n = 42)
Perinatal mortality structure (n = 42)

Параметры / Parameter	СД 1 / DM 1 (n = 20)	СД 2 / DM 2 (n = 10)	ГСД / GDM (n = 12)	Всего / Total (n = 42)	χ^2	P
Аntenатальная гибель / Antenatal death, n (%)	5 (25,0)	5 (50,0)	6 (50,0)	16 (38,1)	2,776	0,250
Интранатальная гибель / Intranatal death, n (%)	3 (15,0)	2 (20,0)	2 (16,7)	7 (16,7)	0,120	0,942
Постнатальная гибель / Postnatal death, n (%)	12 (60,0)	3 (30,0)	4 (33,3)	19 (45,2)	3,383	0,185
Срок антенатальной гибели плода, нед. / Term of antenatal death, weeks, Me [Q ₁ ; Q ₃]	27 [22; 36]	33 [26; 37]	37 [33; 41]	–	4,320	0,047

Таблица 5 / Table 5

Основные причины перинатальной смерти (n = 42)
Major causes of perinatal mortality (n = 42)

Причины / Causes	СД 1 / DM 1 (n = 20)		СД 2 / DM 2 (n = 10)		ГСД / GDM (n = 12)		Всего / Total (n = 42)		χ^2	P
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%		
Плацентарные нарушения / Placental disorders	4	20,0	3	30,0	4	33,3	11	26,2	0,788	0,675
Задержка роста плода / Foetus growth retardation	3	15,0	3	30,0	1	8,3	7	16,7	1,920	0,383
Диабетическая фетопатия / Diabetic fetopathy	2	10,0	1	10,0	4	33,3	7	16,7	3,360	0,187
Акушерские причины / Obstetrical causes	2	10,0	1	10,0	1	8,3	4	9,5	0,028	0,987
Летальные мальформации / Lethal malformations	4	20,0	0	–	0	–	4	9,5	4,863	0,088
Респираторный дистресс-синдром / Respiratory distress syndrome	3	15,0	2	20,0	2	16,7	7	16,7	0,120	0,942
Инфекция / Infection	2	10,0	0	–	0	–	2	4,8	2,435	0,297

и РДС пришлось по 16,7% случаев, на долю летальных мальформаций и акушерских причин — по 4 случая. С инфекциями были связаны 2 летальных исхода (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Риск перинатальных потерь при различных типах СД за последние десятилетия не перестал быть акушерской проблемой. Несмотря на проведение ряда исследований, посвященных изучению патофизиологических механизмов гибели плода при нарушениях углеводного обмена, детальное понимание данной проблемы все еще отсутствует. Многие авторы сходятся во мнении, что усиление процессов оксидативного стресса, снижение маточно-плацентарного кровотока, функциональные и гистологические изменения плаценты, обусловленные диабетической васкулопатией, играют решающую роль в развитии асфиксии и гибели плода.

В нашей работе показано, что самыми частыми факторами риска перинатальной смерти являются субкомпенсация диабета в I триместре, отсутствие прегравидарной подготовки, избыточная масса тела и ожирение до беременности и хроническая артериальная гипертензия.

Притом что большое внимание уделяется контролю гликемии на ранних сроках и до зачатия, показано, что для женщин с незапланированной беременностью и/или неоптимальным контролем уровня глюкозы ключевым моментом является достижение HbA1c менее 6,5% (< 48 ммоль/моль) к 24-й неделе беременности при СД как 1, так и 2 типа [13]. В соответствии с другими исследованиями, субоптимальный

уровень глюкозы в материнской крови является ключевым модифицируемым фактором риска мертворождения [8, 10, 14]. S.T. Maskin и соавт. установили, что наиболее значимыми факторами риска мертворождения среди женщин с СД 1 типа являются высокие уровни HbA1c до беременности и в III триместре, тогда как у женщин с СД 2 типа высокий ИМТ, вне зависимости от уровня HbA1c, являлся самостоятельным фактором риска мертворождения [4]. В то же время, по данным M. Balsells и соавт., у женщин с СД 2 типа, несмотря на более низкие уровни HbA1c на протяжении всей беременности, риск перинатальных потерь выше, чем при СД 1 типа (ОШ = 1,50; 95%-ный ДИ: 1,15–1,96), без существенных различий в показателях врожденных пороков развития [6]. Приведенные данные подтверждают, что повышенный материнский ИМТ является важным модифицируемым фактором риска перинатальных потерь.

В метаанализе V. Flenady и соавт. рассчитывались значения риска, связанного с популяцией (англ. population attributable risk, PAR), для стран с высоким уровнем дохода. Избыточный вес матери и ожирение (ИМТ > 25 кг/м²) до беременности были наивысшим ранжируемым фактором риска гибели плода (PAR — 8–18%) [15]. В исследовании L. Liu и соавт. установлено, что прегравидарное ожирение является независимым фактором риска неблагоприятных перинатальных исходов, включая РДС новорожденных и потребность новорожденного в интенсивной терапии [16]. R. Yao и соавт. показали, что вероятность мертворождения у женщин с прегравидарным ожирением с 39 недель беременности

увеличивается, при этом чем выше степень ожирения, тем быстрее возрастает риск. У женщин с ИМТ ≥ 50 кг/м² на 39-й неделе беременности риск гибели плода превышал аналогичный показатель у женщин с нормальной массой тела в 5,7 раза, а на 41-й неделе беременности — в 13,6 раза [17]. В популяционном исследовании канадской когорты (около 227 000 беременностей) показано, что 10-процентная разница в ИМТ до беременности связана с как минимум 10-процентным различием в части риска развития преэклампсии, ГСД, преждевременных родов, макросомии плода и мертворождения [18]. Эти результаты показывают, что если у женщин с СД 1 типа прегестационный контроль гликемии остается наиболее важной задачей, то у женщин с СД 2 типа для снижения риска перинатальных осложнений в дополнение к контролю гликемии следует уделять больше внимания контролю веса до беременности.

Немаловажную роль играют сформировавшиеся акушерские осложнения. Среди исследованных нами групп наиболее часто встречались преэклампсия, хроническая плацентарная недостаточность с ЗРП и слабость родовой деятельности.

В работе, которую представили S. Lisonkova и соавт., скорректированное ОШ перинатальной смерти или развития тяжелых заболеваний новорожденных составило 16,4 (95%-ный ДИ: 14,5–18,6) при раннем начале преэклампсии и 2,0 (95%-ный ДИ: 1,8–2,3) — при позднем [19]. L.R. Marins и соавт. в своем обзоре показали, что цитотоксическая среда, присутствующая при преэклампсии, приводит к формированию нейтропении плода, которая наблюдается у 50% новорожденных и прямо коррелирует со смертностью [20]. Повышение уровня эритропоэтина, условия гипоксии, антиангиогенная среда при преэклампсии являются возможными звеньями патогенеза гибели плода [10].

Синдром ЗРП ассоциирован с повышенным риском как антенатальной, так и интранатальной гибели вследствие большей восприимчивости плода к инфекционным и гипоксическим факторам [21]. Известно, что плоды с крайне низким весом (менее 3-го перцентиля) подвергаются наибольшему риску смерти. ЗРП является одним из наиболее значимых факторов риска мертворождения, увеличивая его в 4–8 раз по сравнению с общей акушерской популяцией [21]. По данным S.T. Maskin и соавт., абсолютный риск мертворождения в общей популяции в 6 раз выше при наличии ЗРП и повышается при наличии у матери СД 1 типа [4]. J.W. Seeds и соавт. продемонстрировали, что показатели перинатальной смертности увеличиваются при массе тела плода более 90-го перцентиля, если макросомия плода связана с наличием материнского СД (наибольшее увеличение риска отмечено у плодов массой > 4500 г, ОШ = 6,1), в то же время усиленный рост плода при нормальных уровнях гликемии у матери не связан с увеличением риска гибели плода [22]. Исследование X. Zhang и соавт. показало, что у новорожденных, имеющих вес при рождении 4500–4999 г, риск перинатальной смерти в 2,7 раза выше (95%-ный ДИ: 2,2–3,4), а более 5000 г — в 13 раз выше (95%-ный ДИ: 9,8–17,7), чем при весе 3500–3999 г, тогда как новорожденным с весом при рождении от 4000 до 4499 г не свойственно увеличение риска гибели [23].

Большинство смертей при различных типах СД приходится на долю мертворождения [24]. В нашем исследовании это утверждение оказалось справедливым для групп СД

2 типа и ГСД, где в 50% случаев отмечалась антенатальная гибель плода. По данным S.T. Maskin и соавт., среди матерей с СД 2 типа в структуре перинатальной смертности на долю мертворождения пришлось 81,1%. Треть из них произошла на доношенном сроке, в частности при сроке 39 недель частота мертворождения составила 9,3 (95%-ный ДИ: 2,4–29,2) на 1000 продолжающихся беременностей [4].

Однако среди женщин с СД 1 типа в проведенном нами исследовании преобладала ранняя неонатальная гибель плода (60,0%), что может быть объяснено более тщательным наблюдением за данным контингентом женщин в условиях специализированного центра, наличием инсулинотерапии и регулярного гликемического контроля. Это наблюдение находит подтверждение в работе M. Persson и соавт., где установлено, что для беременных с СД 1 типа более характерны гибель плода в течение первых 7 дней жизни, низкие баллы по шкале Апгар при рождении, паралич Эрба и развитие респираторных нарушений [25].

Дистоция плечиков плода в нашей работе встречалась в единичных случаях, что связано с настороженностью и обученностью персонала специализированного медицинского центра. Однако имеются данные о взаимосвязи между макросомией (ОР = 6,27; 95%-ный ДИ: 2,33–16,88; $p < 0,001$), необходимостью оперативного родоразрешения (ОР = 9,58; 95%-ный ДИ: 3,70–24,81; $p < 0,001$) и риском развития дистоции плечиков плода у беременных с СД [26]. Макросомия плода при СД у матери является самым значимым независимым фактором риска развития дистоции плечиков и интранатальной гибели [26].

Прегравидарная подготовка у женщин с прегестационными типами СД позволяет снизить риск формирования врожденных пороков развития плода и перинатальную смертность и должна включать: компенсацию углеводного обмена до зачатия ($HbA1c < 6,5\%$); нормализацию ИМТ; коррекцию сопутствующих заболеваний, обусловленных макро- и микрососудистыми осложнениями СД [13]. Недостаточное употребление фолиевой кислоты и добавок, содержащих метафолин, может быть связано с повышенным риском врожденных дефектов при беременности на фоне СД, в том числе риском развития дефектов нервной трубки [27]. В Кокрейновском систематическом обзоре показано, что прием фолиевой кислоты (≥ 400 мкг/сут) в период до зачатия и во время беременности связан со снижением общего риска формирования дефекта нервной трубки [28]. Уменьшение вероятности формирования *spina bifida* может положительно повлиять на снижение риска мертворождения среди пациенток с различными типами СД. Согласно данным ВОЗ, прием других витаминов (В₆ (пиридоксина), С, Е) не показал своей эффективности и не рекомендован как средство улучшения акушерских и перинатальных исходов³.

Сильной стороной выполненного нами исследования является ретроспективный анализ данных пациенток с различными типами СД за 30 лет в условиях специализированного центра. Определена структура перинатальной смертности при СД и сделано предположение о возможных путях профилактики перинатальных потерь. Однако, поскольку исследование проводилось в одном центре, включало относительно небольшой объем выборки и не учитывало потенциального смешения с другими факторами риска, такими как старший возраст, паритет родов и некоторые различия

³ WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization; 2016. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250796/9789241549912-eng.pdf;jsessionid=A8FDD0F357C7D4AC89BE42B8C5394D41?sequence=1> (дата обращения — 01.04.2021).

в тактике ведения пациенток, полученные данные имеют ограничения. В связи с этим требуется проведение дальнейших исследований с большим объемом выборки и оценкой влияния смешанных факторов риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты демонстрируют, что при сопутствующем сахарном диабете (СД) самыми частыми факторами риска гибели плода или новорожденного являются недостаточный контроль гликемии в I триместре, отсутствие прегравидарной подготовки, избыточная масса тела и прегравидарное ожирение, а также хроническая артериальная гипертензия. Немаловажную роль играют и сформировавшиеся акушер-

ские осложнения, такие как преэклампсия, хроническая плацентарная недостаточность с задержкой роста плода и слабость родовой деятельности.

Структура общей перинатальной смертности в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» была следующей: антенатальная гибель — 16 случаев (38,1%), интранатальная — 7 (16,7%), постнатальная — 19 (45,2%).

Полученные нами данные согласуются с зарубежными исследованиями и свидетельствуют о том, что тщательная прегравидарная подготовка, нормализация ИМТ и консолидированная политика в области сроков и способов родоразрешения являются теми факторами, которые позволят снизить риски перинатальных потерь у женщин с различными типами СД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Johns E.C., Denison F.C., Norman J.E., Reynolds R.M. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018; 29(11): 743–54. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.004
2. Mackin S.T., Nelson S.M., Kerssens J.J., Wood R., Wild S., Colhoun H.M. et al.; SDRN Epidemiology Group. Diabetes and pregnancy: national trends over a 15 year period. *Diabetologia.* 2018; 61(5): 1081–8. DOI: 10.1007/s00125-017-4529-3
3. Macintosh M.C.M., Fleming K.M., Bailey J.A., Doyle P., Modder J., Acolet D. et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ.* 2006; 333(7560): 177. DOI: 10.1136/bmj.38856.692986.AE
4. Mackin S.T., Nelson S.M., Wild S.H., Colhoun H.M., Wood R., Lindsay R.S.; SDRN Epidemiology Group, Scottish Diabetes Group Pregnancy subgroup. Factors associated with stillbirth in women with diabetes. *Diabetologia.* 2019; 62(10): 1938–47. DOI: 10.1007/s00125-019-4943-9
5. Mathiesen E.R., Ringholm L., Damm P. Stillbirth in diabetic pregnancies. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011; 25(1): 105–11. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2010.11.001
6. Balsells M., Garcia-Patterson A., Gich I., Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(11): 4284–91. DOI: 10.1210/jc.2009-1231
7. Al-Nemri A.M., Alshome F., Shaik A.H., El-Hissi G.A., Al-Agha M.I., Al-Abdulkarim N.F. et al. Perinatal and neonatal morbidity among infants of diabetic mothers at a university hospital in Central Saudi Arabia. *Saudi Med. J.* 2018; 39(6): 592–7. DOI: 10.15537/smj.2018.6.22907
8. Teramo K., Kari M.A., Eronen M., Markkanen H., Hiilesmaa V. High amniotic fluid erythropoietin levels are associated with an increased frequency of fetal and neonatal morbidity in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetologia.* 2004; 47(10): 1695–703. DOI: 10.1007/s00125-004-1515-3
9. Lauenborg J., Mathiesen E., Ovesen P., Westergaard J.G., Ekbohm P., Mølsted-Pedersen L. et al. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26(5): 1385–9. DOI: 10.2337/diacare.26.5.1385
10. Kapustin R., Chepanov S., Kopteeva E., Arzhanova O. Maternal serum nitrotyrosine, 8-isoprostane and total antioxidant capacity levels in pregestational or gestational diabetes mellitus. *Gynecol. Endocrinol.* 2020; 36 (Suppl.): 36–42. DOI: 10.1080/09513590.2020.1816727
11. Stacey T., Tennant P., McCowan L., Mitchell E.A., Budd J., Li M. et al. Gestational diabetes and the risk of late stillbirth: A case-control study from England, UK. *BJOG.* 2019; 126(8): 973–82. DOI: 10.1111/1471-0528.15659
12. Rosenstein M.G., Cheng Y.W., Snowden J.M., Nicholson J.M., Doss A.E., Caughey A.B. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(4): 309.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.01.014
13. Murphy H.R., Bell R., Cartwright C., Cumow P., Maresh M., Morgan M. et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: A prospective nationwide study. *Diabetologia.* 2017; 60(9): 1668–77. DOI: 10.1007/s00125-017-4314-3
14. Tennant P.W.G., Glinianaia S.V., Bilous R.W., Rankin J., Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: A population-based study. *Diabetologia.* 2014; 57(2): 285–94. Epub. 2013 Nov. 29. DOI: 10.1007/s00125-013-3108-5
15. Flenady V., Koopmans L., Middleton P., Frøen J.F., Smith G.C., Gibbons K. et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011; 377(9774): 1331–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62233-7
16. Liu L., Wang H., Zhang Y., Niu J., Li Z., Tang R. Effect of pregravid obesity on perinatal outcomes in singleton pregnancies following in vitro fertilization and the weight-loss goals to reduce the risks of poor pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2020; 15(2): e0227766. DOI: 10.1371/journal.pone.0227766
17. Yao R., Ananth C.V., Park B.Y., Pereira L., Plante L.A.; Perinatal Research Consortium. Obesity and the risk of stillbirth: A population-based cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210(5): 457.e1–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.01.044
18. Schummers L., Hutcheon J.A., Bodnar L.M., Lieberman E., Himes K.P. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: A population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstet. Gynecol.* 2015; 125(1): 133–43. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000591
19. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209(6): 544.e1–12. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.019
20. Marins L.R., Anzellini L.B., Romanowski M.D., Sarguis A.L. How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2019; 32(7): 1205–12. Epub. 2017 Nov. 20. DOI: 10.1080/14767058.2017.1401996
21. Lawn J.E., Blencowe H., Waiswa P., Amouzou A., Mathers C., Hogan D. et al.; Lancet Ending Preventable Stillbirths Series study group; Lancet Stillbirth Epidemiology investigator group. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet.* 2016; 387(10018): 587–603. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00837-5
22. Seeds J.W., Peng T.C. Does augmented growth impose an increased risk of fetal death? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183(2): 316–22; discussion 322–3. DOI: 10.1067/mob.2000.107656
23. Zhang X., Decker A., Platt R.W., Kramer M.S. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(5): 517.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.12.005
24. Smith G.C.S. Screening and prevention of stillbirth. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017; 38: 71–82. Epub. 2016 Sep. 15. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.002
25. Persson M., Norman M., Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care.* 2009; 32(11): 2005–9. DOI: 10.2337/dc09-0656
26. Athukorala C., Crowther C.A., Willson K.; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Women with gestational diabetes mellitus in the ACHOIS trial: risk factors for shoulder dystocia. *Aust. NZJ Obstet. Gynaecol.* 2007; 47(1): 37–41. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2006.00676.x
27. Correa A., Gilboa S.M., Botto L.D., Moore C.A., Hobbs C.A., Cleves M.A. et al. National Birth Defects Prevention Study. Lack of periconceptional vitamins or supplements that contain folic acid and diabetes mellitus-associated birth defects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(3): 218.e1–13. Epub. 2011 Dec. 27. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.018
28. De-Regil L.M., Peña-Rosas J.P., Fernández-Gaxiola A.C., Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 12: CD007950. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub3 **D**

Поступила / Received: 15.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 05.04.2021



Нарушения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в период окна имплантации в эутопическом эндометрии женщин с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом

В.Е. Радзинский¹, М.Р. Оразов¹, Л.М. Михалева², С.В. Волкова¹, Т.Н. Хованская², В.Б. Шустова³

¹ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; Россия, г. Москва

³ ООО «МедИнСервис» — Центр репродукции и генетики Nova Clinic; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить экспрессию изоформ эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов в период окна имплантации в эутопическом эндометрии женщин с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ).

Дизайн: проспективное открытое сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 32 пациентки с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и неудачными попытками имплантации в программе вспомогательных репродуктивных технологий (основная группа) и 33 фертильные женщины с НГЭ rAFS (от I до IV стадий) (группа сравнения). Проведены морфологическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов эндометрия, полученных путем пайпель-биопсии в период предполагаемого окна имплантации.

Результаты. В эутопическом эндометрии пациенток с НГЭ и бесплодием в период окна имплантации выявлена статистически значимо ($p < 0,05$) более высокая экспрессия ER α (в 19 раз), ER β (в 2,3 раза) в строме и PR-B в железах (в 1,7 раза), чем у фертильных женщин с НГЭ, на фоне более низкой экспрессии PR-A в строме (в 2,5 раза).

Заключение. Морфофункциональное состояние эндометрия и его рецептивные свойства в период окна имплантации у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием отражают характер экспрессии изоформ ER (α и β) и PR (A и B), аномалии которой лежат в основе патогенеза нарушений рецептивности эндометрия, что клинически выражается в отсутствии наступления беременности.

Ключевые слова: бесплодие, ассоциированное с эндометриозом; окно имплантации, рецептивность эндометрия.

Вклад авторов: Радзинский В.Е. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Оразов М.Р. — отбор пациенток, разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Михалева Л.М. — разработка дизайна исследования, проведение, анализ и интерпретация морфологического и иммуногистохимического исследований, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Волкова С.В. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Хованская Т.Н. — проведение морфологического и иммуногистохимического исследований, анализ, интерпретация и статистическая обработка данных; Шустова В.Б. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М., Волкова С.В., Хованская Т.Н., Шустова В.Б. Нарушения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в период окна имплантации в эутопическом эндометрии женщин с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 53–56. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-53-56

Impaired Expression of Estrogen and Progesteron Receptors During the Implantation Window in Eutopic Endometrium of Infertile Women Associated with Endometriosis Genitalis Externa

V.E. Radzinsky¹, M.R. Orazov¹, L.M. Mikhaleva², S.V. Volkova¹, T.N. Khovanskaya², V.B. Shustova³

¹ Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

² Scientific and Research Centre of Human Morphology; 3 Tsiurupa Str., Moscow, Russian Federation 117418

³ MedInService LLC — Centre for Reproduction and Genetics Nova Clinic; 20 Lobachevsky Str., Moscow, Russian Federation 119415

Радзинский Виктор Евсеевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Макляя, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4507-7510. <https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>. E-mail: radzinsky@mail.ru

Оразов Мекан Рахимбердыевич (автор для переписки) — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Макляя, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1006-8202. <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>. E-mail: omekan@mail.ru (Окончание на с. 54.)



ABSTRACT

Study Objective: To study impaired expression of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptor isoforms during the implantation window in eutopic endometrium of infertile women associated with endometriosis genitalis externa (EGE).

Study Design: open perspective comparative study.

Materials and Methods. The study included 32 patients with endometriosis-associated infertility and implantation failures within the scope of assisted reproductive technology programme (study group), and 33 fertile women with EGE rAFS (stages I to IV) (comparison group). We performed morphological and immunohistochemical examination of endometrium biopsy samples (pipelle biopsy) during an expected implantation window.

Study Results. Eutopic endometrium of women with EGE and infertility during the implantation window demonstrated statistically higher ($p < 0.05$) expression of ER α (19-fold), ER β (2.3-fold) in stroma and PR-B in glands (1.7-folds) as compared to fertile women with EGE with lower PR-A expression in stroma (2.5-fold).

Conclusion. The morphofunctional condition of endometrium and its receptive properties during the implantation window in women with endometriosis-associated infertility reflect the nature of ER (α and β) and PR (A and B) isoforms expression, the abnormalities underlying the endometrium receptivity disorders, with clinical manifestations being absent pregnancy.

Keywords: endometriosis-associated infertility; implantation window; endometrium receptivity.

Contributions: Radzinskiy, V.E. — study design; review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Orazov, M.R. — patient selection; study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Mikhaleva, L.M. — study design; analysis and interpretation of morphology and immunohistochemistry results; review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Volkova, S.V. — thematic publications reviewing; collection of clinical materials; data processing, analysis and interpretation; text of the manuscript; Khovanskaya, T.N. — analysis and interpretation of morphology and immunohistochemistry results; statistical data processing; Shustova, V.B. — thematic publications reviewing; clinical materials collection.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Radzinsky V.E., Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Volkova S.V., Khovanskaya T.N., Shustova V.B. Impaired Expression of Estrogen and Progesterone Receptors During the Implantation Window in Eutopic Endometrium of Infertile Women Associated with Endometriosis Genitalis Externa. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 53–56. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-53-56

ВВЕДЕНИЕ

В немногочисленных работах последних лет, посвященных изучению особенностей эутопического эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии, нашла свое отражение концепция его отличия от эндометрия здоровых фертильных женщин. Показано, что изменения экспрессии биологически активных веществ в эндометрии женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) могут приводить к нарушению его рецептивности, негативно влияя на фертильность [1–3]. В качестве ключевого этиологического фактора рассматривают изменения рецепторного ответа ткани на влияние половых стероидов [4].

Известно, что трансформация эндометрия — циклический гормонозависимый процесс. Одной из важнейших характеристик, определяющих имплантационную состоятельность и рецептивность эндометрия на гистологическом уровне, является соответствие состояния его стромы и желез средней секреторной фазы менструального цикла. С помощью иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия возможно оценить экспрессию эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов, которая в норме имеет определенные закономерности для разных фаз менструального цикла.

Именно средняя стадия фазы секреции характеризуется максимальной выработкой прогестерона желтым телом, и только на этой стадии эндометрий способен быть рецептивным за счет максимальной экспрессии и равномерного распределения PR в стромальном компартменте. В то же время в эпителии желез экспрессия PR уменьшается вплоть до нуле-

вых значений или находится на низком уровне, а экспрессия ER в железах и строме эндометрия начинает повышаться, но распределение носит неравномерный характер [5].

Согласно данным отечественных исследователей, при НГЭ наблюдаются иные закономерности в экспрессии стероидных рецепторов [3, 6, 7]. Поскольку НГЭ является хроническим воспалительным эстроген-зависимым и прогестерон-резистентным заболеванием, мы считаем необходимым детальное изучение экспрессии в период окна имплантации не только общих фракций стероидных рецепторов, которые в большей степени проанализированы в современной литературе, но и их изоформ с целью выявления особенностей стероидного рецепторного профиля и более тщательной оценки рецептивности эндометрия.

Цель исследования: изучить экспрессию изоформ ER и PR в период окна имплантации в эутопическом эндометрии женщин с бесплодием, ассоциированным с НГЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2020–2021 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН — в центре репродукции и генетики Nova Clinic и Центральной клинической больнице № 6 ОАО «Российские железные дороги».

В настоящее исследование включены 65 женщин в возрасте от 29 до 40 лет (средний возраст составил $35 \pm 4,2$ года) с морфологически верифицированным НГЭ (rAFS от I до IV стадий). В основную группу вошли 32 пациентки с НГЭ

Михалева Людмила Михайловна — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ НИИМЧ. 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2086-7513. <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Волкова Снежана Владимировна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4330-9246. <https://orcid.org/0000-0003-2198-7927>. E-mail: dr.slupus@yandex.ru

Хованская Татьяна Николаевна — младший научный сотрудник ФГБНУ НИИМЧ. 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 4330-9246. <http://orcid.org/0000-0002-5646-2605>. E-mail: zimavnebe@mail.ru

Шустова Виктория Борисовна — врач акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МедИнСервис» — Центр репродукции и генетики Nova Clinic. 119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 20. <https://orcid.org/0000-0003-4397-0042>. E-mail: shustova.vik@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 53.)

Результаты иммуногистохимического исследования: экспрессия изоформ эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов
Immunohistochemistry results: expression of estrogen (ER) and progesteron (PR) receptor isoforms

Параметры / Parameter, %		Основная группа / Study group (n = 32)	Группа сравнения / Comparison group (n = 33)
ER α	железы / glands	1,0 (1,0; 1,1)	1,1 (1,0; 1,2)
	строма / stroma	24,7 (7,8; 41,6)*	1,3 (1,0; 1,6)
ER β	железы / glands	11,2 (3,5; 19,0)	8,2 (2,4; 14,0)
	строма / stroma	19,5 (4,0; 35,0)*	8,4 (3,8; 13,0)
PR-A	железы / glands	12,9 (4,2; 21,7)	23,4 (12,4; 34,5)
	строма / stroma	23,4 (15,6; 31,2)*	58,0 (39,2; 76,9)
PR-B	железы / glands	46,8 (11,2; 82,4)*	27,3 (9,1; 45,5)
	строма / stroma	55,9 (38,4; 73,5)	68,6 (46,6; 90,9)

* Отличия от группы сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

* Statistically significant differences vs. comparison group ($p < 0.05$).

и бесплодием, проходившие лечение последнего с помощью ВРТ, в анамнезе у которых было 2 и более неудачных попытки переноса эмбрионов хорошего качества в полость матки. Группу сравнения составили 33 пациентки с НГЭ, реализовавшие свою репродуктивную функцию не более 3 лет назад на момент исследования и не имевшие в анамнезе бесплодия, которые обратились для хирургического лечения тазовой боли, ассоциированной с НГЭ, и на момент исследования имели сохраненный овариальный резерв.

С помощью пайпель-биопсии получали эндометрий. День забора материала определяли путем отсчитывания от овуляции 5–7 дней, которую регистрировали по пику концентрации ЛГ в крови. Таким образом, определенный день менструального цикла (19–22-й) считали периодом, соответствующим предполагаемому окну имплантации.

Полученный материал помещали в 10% формалин, срок фиксации составлял 24–48 часов. Далее выполняли гистологическую проводку образцов эндометрия в автоматическом гистопроцессоре Leica ASP 30, после чего их заливали в парафин на станции Leica EG 1150 (Германия). В автоматической станции Leica ST 5010 окрашивали гематоксилином и эозином гистологические срезы толщиной 4 микрометра. С помощью триокулярного микроскопа Leica DMLB (окуляры с 10-кратным увеличением) и цифровой камеры Leica DFC 420 (Германия) осуществляли микроскопическое исследование.

В полученных микропрепаратах проводили патоморфологическую оценку состояния эндометрия и при отсутствии патологических процессов биоптат включали в исследование. Двухэтапный стрептавидин-биотин-пероксидазный метод с демаскировкой антигена и применением стандартных наборов моноклональных и поликлональных антител фирм Ventana, Cell Marque и Diagnostic BioSystems (США) применяли для проведения иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия. По стандартной методике на парафиновых срезах с предварительной демаскировкой антигенов в СВЧ-печи производили иммуногистохимическое окрашивание с использованием антител к ER α , ER β , PR-A и PR-B в иммуностейнере Ventana BenchMark Ultra IHC-SH (США).

Базу данных составляли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. Статистическую обработку данных выполняли, используя пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Распределение параметрических переменных на нормальность проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Значения количественных переменных выражали в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1–Q3), так как в нашем исследовании распределение было отличным от нормального.

Межгрупповые различия изучали с применением критерия Стьюдента, U-критерия Манна — Уитни (для количественных переменных при отличном от нормального распределении). Связь между переменными определяли при помощи критерия ранговых знаков Вилкоксона. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Параметры экспрессии изоформ ER α и β и изоформ PR A и B в эутопическом эндометрии в период окна имплантации у женщин с НГЭ в сочетании с бесплодием (основная группа) и фертильных женщин с НГЭ (группа сравнения) представлены в *таблице*.

В основной группе обнаружена аберрантная экспрессия изучаемых рецепторов при сопоставлении с таковой в группе сравнения. Так, выявлена статистически значимо

($p < 0,05$) более высокая экспрессия ER α (в 19 раз), ER β (в 2,3 раза) в строме и PR-B в железах (в 1,7 раза), чем у фертильных женщин с НГЭ, на фоне более низкой экспрессии PR-A в строме (в 2,5 раза).

Полученные данные свидетельствуют о стероидогенной (за счет эстрогена и прогестерона) рецепторной дисфункции эутопического эндометрия в период окна имплантации при бесплодии, ассоциированном с НГЭ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В.А. Lessey и соавт. (2006) изучали экспрессию ER α у бесплодных женщин с эндометриозом и здоровых фертильных женщин в разные фазы менструального цикла методом иммуногистохимии. Авторы статьи показали, что экспрессия ER α была значительно ниже в секреторной, чем в пролиферативной фазе менструального цикла у здоровых фертильных женщин, а у пациенток с эндометриозом и бесплодием зарегистрирован более высокий уровень экспрессии ER α на протяжении всех фаз, но в особенности в средней стадии фазы секреции [8]. Полученные нами результаты частично согласуются с вышепредставленными данными, так как была обнаружена повышенная экспрессия как ER β , так и ER α , особенно последнего.

При изучении различий между экспрессией PR-A и PR-B в эутопическом эндометрии при эндометриозе в большинстве исследований выявлено снижение экспрессии PR-B, тогда как сообщения о PR-A слишком разнородны [9]. При оценке экспрессии PR-A и PR-B в течение всего менструального

цикла у пациенток с НГЭ не найдены стандартные закономерности, присущие здоровым женщинам, а отмечался аномальный характер распределения PR, свидетельствующий о резистентности [10].

Наиболее интересное исследование, в котором показано, что уровень экспрессии PR были выше у женщин с эндометриозом, перенесших хирургическое лечение, которые в последующем спонтанно забеременели, чем у тех, кому забеременеть не удалось [11]. Согласно полученным нами результатам, экспрессия PR-B в железах эндометрия женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием повышена на фоне сниженной экспрессии PR-A в строме.


Таким образом, мы полагаем, что в основе нарушений рецептивности эндометрия у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием лежит не только стероидогенный дис-

баланс между ER и PR, но и дисфункция лидирующих изоформ PR за счет существенно повышенной экспрессии PR-B в железах и низкой экспрессии PR-A в стромальном компартменте эндометрия. Вышеизложенные данные дополняют существующие представления о патогенезе резистентности к прогестерону при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфофункциональное состояние эндометрия и его рецептивные свойства в период окна имплантации у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием отражают характер экспрессии изоформ эстрогеновых (α и β) и прогестероновых (A и B) рецепторов, аномалии которой лежат в основе патогенеза нарушений рецептивности эндометрия, что клинически выражается в отсутствии наступления беременности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., ред. Бесплодие и эндометриоз. Версии и контраверсии. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2019. 208 с. [Radzinsky V.E., Orazov M.R., eds. Infertility and endometriosis. Versions and controversies. M.: Editorial office of the journal StatusPraesens; 2019. 208 p. (in Russian)]
2. Focarelli R., Luddi A., De Leo V. et al. Dysregulation of GdA expression in endometrium of women with endometriosis: implication for endometrial receptivity. *Reprod. Sci.* 2018; 25(4): 579–86. DOI: 10.1177/1933719117718276
3. Парамонова Н.Б., Коган Е.А., Колотовкина А.В. и др. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом. *Архив патологии.* 2018; 80(3): 11–18. [Paramonova N.B., Kogan E.A., Kolotovkina A.V. et al. The morphological and molecular biological signs of impaired endometrial receptivity in infertility in women suffering from external genital endometriosis. *Archive of Pathology.* 2018; 80(3): 11–18. (in Russian)]. DOI: 10.17116/ptol201880311-18
4. Lessey B.A., Kim J.J. Endometrial receptivity in eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, let me show you why. *Fertil. Steril.* 2017; 108(1): 19–27. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.031
5. Тolibова Г.Х., Траль Т.Г., Айламазян Э.К. и др. Молекулярные механизмы циклической трансформации эндометрия. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019; 68(1): 5–12. [Tolibova G.Kh., Tral T.G., Ailamazyan E.K. et al. Molecular mechanisms of cyclic transformation of the endometrium. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019; 68(1): 5–12. (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD6815-12
6. Колотовкина А.В., Калинина Е.А., Коган Е.А. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриоз-ассоциированным бесплодием (обзор литературы). *Гинекология.* 2012; 4: 9–14. [Kolotovkina A.V., Kalinina E.A., Kogan E.A. Morphofunctional features of the endometrium in patients with endometriosis-associated infertility (literature review). *Gynecology.* 2012; 4: 9–14. (in Russian)]
7. Тolibова Г.Х., Траль Т.Г., Ярмолинская М.И. и др. Эндометриальная дисфункция у пациенток с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017; 66: 84–5. [Tolibova G.Kh., Tral T.G., Yarmolinskaya M.I. et al. Endometrial dysfunction in patients with infertility associated with external genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017; 66: 84–5. (in Russian)]
8. Lessey B.A., Palomino W.A., Apparao K.B. et al. Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and defects in uterine receptivity in women. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2006; 4 (suppl.1): S9. DOI: 10.1186/1477-7827-4-S1-S9
9. Marquardt R.M., Kim T.H., Shin J.-H. et al. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: what goes wrong in endometriosis? *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(15): 3822. DOI: 10.3390/ijms20153822
10. Wölfler M.M., Küppers M., Rath W. et al. Altered expression of progesterone receptor isoforms A and B in human eutopic endometrium in endometriosis patients. *Ann. Anat.* 2016; 206: 1–6. DOI: 10.1016/j.aanat.2016.03.004
11. Moberg C., Bourlev V., Ilyasova N. et al. Levels of oestrogen receptor, progesterone receptor and α B-crystallin in eutopic endometrium in relation to pregnancy in women with endometriosis. *Hum. Fertil. (Camb.)* 2015; 18(1): 30–7. DOI: 10.3109/14647273.2014.922705 

Поступила / Received: 26.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 07.06.2021



Патогенез имплантационной несостоятельности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии

Л.М. Михалева¹, М.Р. Оразов², С.В. Волкова², М.Б. Хамошина², Т.Н. Хованская¹, В.Б. Шустова³

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; Россия, г. Москва

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

³ ООО «МедИнСервис» — Центр репродукции и генетики Nova Clinic; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: расширить представления о патогенезе имплантационной несостоятельности эндометрия у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Дизайн: проспективное открытое сравнительное исследование.

Материалы и методы. В настоящее исследование включены 78 женщин. Основную группу составили 32 пациентки с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) и бесплодием, группу сравнения — 33 пациентки с НГЭ, реализовавшие свою репродуктивную функцию не более 3 лет назад от момента исследования и не имевшие в анамнезе бесплодия; группу морфологического контроля — 13 фертильных женщин без НГЭ. Материалом исследования являлись биоптаты эндометрия, полученные путем пайпель-биопсии на 5–7-й день после пика концентрации лютеинизирующего гормона в крови — в период предполагаемого окна имплантации.

Результаты. При сравнении пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и фертильных женщин с НГЭ мы отметили в строме у бесплодных женщин повышение экспрессии GATA2 в 1,6 раза, GATA6 — в 1,7 раза, SF-1 — в 1,5 раза и снижение экспрессии HOXA10 в 2,9 раза (во всех случаях $p < 0,05$). При сравнении пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и фертильных женщин без НГЭ наблюдались статистически значимые ($p < 0,05$) повышение экспрессии GATA2 в строме (в 2,5 раза) и в железах (в 2,2 раза), GATA6 и SF-1 в строме (в обоих случаях в 2 раза) и снижение экспрессии HOXA10 как в строме (в 3,6 раза), так и в железах (в 2,8 раза).

Заключение. В основе патогенеза имплантационной несостоятельности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии лежат нарушения рецептивности эндометрия, которые вызваны aberrантной экспрессией транскрипционных факторов, влияющих на локальный гормональный баланс.

Ключевые слова: эндометриоз-ассоциированное бесплодие, имплантационная несостоятельность эндометрия.

Вклад авторов: Михалева Л.М. — разработка дизайна исследования, проведение, анализ и интерпретация результатов морфологического и иммуногистохимического исследований, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Оразов М.Р. — отбор пациенток, разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Волкова С.В. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Хамошина М.Б. — проверка и редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Хованская Т.Н. — проведение морфологического и иммуногистохимического исследований, анализ, интерпретация и статистическая обработка данных; Шустова В.Б. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Михалева Л.М., Оразов М.Р., Волкова С.В., Хамошина М.Б., Хованская Т.Н., Шустова В.Б. Патогенез имплантационной несостоятельности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 57–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-57-61

Pathogenesis of Implantation Incompetence of Endometrium in Endometriosis-Associated Infertility

L.M. Mikhaleva¹, M.R. Orazov², S.V. Volkova², M.B. Khamoshina², T.N. Khovanskaya¹, V.B. Shustova³

¹ Scientific and Research Centre of Human Morphology; 3 Tsiurupa Str., Moscow, Russian Federation 117418

² Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

³ MedInService LLC — Centre for Reproduction and Genetics Nova Clinic; 20 Lobachevsky Str., Moscow, Russian Federation 119415

ABSTRACT

Study Objective: To expand the idea of the pathogenesis of implantation incompetence of endometrium in women with endometriosis-associated infertility.

Study Design: open perspective comparative study.

Михалева Людмила Михайловна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ НИИМЧ. 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2086-7513. <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Оразов Мекан Рахимбердыевич — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1006-8202. <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>. E-mail: otekan@mail.ru

(Окончание на с. 58.)



Materials and Methods. The study enrolled 78 women. The study group included 32 patients with endometriosis genitalis externa (EGE) and infertility; the comparison group included 33 patients with EGE who used their reproductive function not more than 3 years before the study and who were not diagnosed with infertility; the group of morphological control made 13 fertile women without EGE. The subject of the study was endometrium biopsy material obtained on day 5–7 of menstruation, following the peak blood concentration of luteinizing hormone during the expected implantation window.

Study Results. When patients with endometriosis-associated infertility were compared to fertile women with EGE, we noted increased expression of GATA2 — 1.6-fold, GATA6 — 1.7-fold, SF-1 — 1.5-fold and reduced HOXA10 expression by 2.9 times ($p < 0.05$ in all cases) in stroma of infertile women. When patients with endometriosis-associated infertility were compared to fertile women without EGE, we recorded statistically significant ($p < 0.05$) increase in expression of GATA2 in stroma (2.5-fold) and glands (2.2-fold), GATA6 and SF-1 in stroma (2-fold in both cases), and reduced HOXA10 expression both in stroma (3.6-fold) and glands (2.8-fold).

Conclusion. Pathogenesis of implantation incompetence of endometrium in endometriosis-associated infertility is caused by impaired endometrium receptivity because of aberrant expression of transcription factor affecting local hormonal balance.

Keywords: endometriosis-associated infertility, implantation incompetence of endometrium.

Contributions: Mikhaleva, L.M. — study design; analysis and interpretation of morphology and immunohistochemistry results; review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Orazov, M.R. — patient selection; study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Volkova, S.V. — thematic publications reviewing; collection of clinical materials; data processing, analysis and interpretation; text of the manuscript; Khamoshina, M.B. — article review and editing; approval of the manuscript for publication; Khovanskaya, T.N. — analysis and interpretation of morphology and immunohistochemistry results; statistical data processing; Shustova, V.B. — thematic publications reviewing; clinical materials collection.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Mikhaleva L.M., Orazov M.R., Volkova S.V., Khamoshina M.B., Khovanskaya T.N., Shustova V.B. Pathogenesis of Implantation Incompetence of Endometrium in Endometriosis-Associated Infertility. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 57–61. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-57-61

ВВЕДЕНИЕ

Влияние эндометриоза на фертильность широко обсуждается в научной литературе, так как почти 50% женщин, страдающих этим заболеванием, бесплодны [1–3]. Одной из причин, вызывающих бесплодие при эндометриозе, считается имплантационная несостоятельность эндометрия, лежащая в основе нарушений его рецептивности.

Рецептивность эндометрия — это комплекс его структурно-функциональных параметров с четкими временными и пространственными константами, характеризующими его способность к имплантации и вынашиванию беременности [4]. Подсчитано, что нарушения рецептивности эндометрия являются причиной ~40% неудач при имплантации зуплоидных эмбрионов [5]. Считается, что две трети таких неудач обусловлены эндометриальным фактором и лишь одна треть — эмбриональным [6]. Подтверждением служат исследования биоптатов этой уникальной ткани в период предполагаемого окна имплантации, соответствующего максимальной рецептивности эндометрия. В биоптатах выявлена aberrantная экспрессия таких маркеров рецептивности, как рецепторы прогестерона и эстрогенов, интегрин, фактор, ингибирующий лейкемию (LIF), гликоделин А (GdA), остеопонтин (OPN), рецептор лизофосфатидной кислоты 3 (LPA3), HOXA10 и др. [7].

Следует отметить, что существует и ряд контраверсионных убеждений, основанных на выводах клинических исследований, демонстрирующих большее влияние эмбрионального и овариального факторов при неудачах преодоления эндометриоз-ассоциированного бесплодия, опровергающих наличие функциональных изменений эутопическо-

го эндометрия при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) [6, 8, 9].

С учетом противоречивости и актуальности данной темы необходимы дальнейшие исследования, в первую очередь посвященные изучению патогенеза нарушений имплантационной несостоятельности эндометрия у женщин, страдающих бесплодием на фоне НГЭ.

Цель исследования: расширить представления о патогенезе имплантационной несостоятельности эндометрия у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включены 65 женщин в возрасте от 29 до 40 лет (средний возраст составил $35 \pm 4,2$ года) с морфологически верифицированным НГЭ (МКБ-10: N80.1, 80.3, 80.4). Исследование проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН в 2019–2020 гг.

Основную группу составили 32 пациентки с НГЭ и бесплодием (МКБ-10: N97.8, средняя продолжительность бесплодия — $4,5 \pm 0,8$ года), имевшие *de facto* в анамнезе 2 и более безуспешные попытки переноса одного эмбриона хорошего качества в полость матки при проведении программ ВРТ. В группу сравнения вошли 33 пациентки с НГЭ, реализовавшие свою репродуктивную функцию не более 3 лет назад от момента исследования и не имевшие в анамнезе бесплодия, которые обратились для хирургического лечения тазовой боли, ассоциированной с НГЭ.

Группу морфологического контроля составили 13 фертильных женщин, имевших в анамнезе 2 и более родов

Волкова Снежана Владимировна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4330-9246. <https://orcid.org/0000-0003-2198-7927>. E-mail: dr.slupus@yandex.ru

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <http://orcid.org/0000-0003-1940-4534>. E-mail: khamoshina@mail.ru

Хованская Татьяна Николаевна — младший научный сотрудник ФГБНУ НИИМЧ. 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 4330-9246. <http://orcid.org/0000-0002-5646-2605>. E-mail: zimavnebe@mail.ru

Шустова Виктория Борисовна — врач акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МедИнСервис» — Центр репродукции и генетики Nova Clinic. 119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 20. <https://orcid.org/0000-0003-4397-0042>. E-mail: shustova.vik@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 57.)

доношенными здоровыми детьми и лапароскопическое вмешательство по поводу цистаденомы яичника, в ходе которого НГЭ обнаружен не был, давшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом исследования являлись биоптаты эндометрия, полученные путем пайпель-биопсии на 5–7-й день после пика концентрации ЛГ в крови в период предполагаемого окна имплантации.

Полученный материал после гистологической проводки в автоматическом гистопротессоре Leica ASP 30 заливали в парафин на станции Leica EG 1150 (Германия). Гистологические срезы толщиной 4 микрометра окрашивали гематоксилином и эозином в автоматической станции Leica ST 5010.

Микроскопическое исследование осуществлялось на триокулярном микроскопе Leica DMLB (окуляры с 10-кратным увеличением) с использованием цифровой камеры Leica DFC 420 (Германия). В полученных микропрепаратах проводилась патоморфологическая оценка состояния эндометрия, и при отсутствии патологических процессов биоптат включали в исследование.

Иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия осуществлялось с использованием двухэтапного стрептавидин-биотин-пероксидазного метода с демаскировкой антигена и применением стандартных наборов моноклональных и поликлональных антител фирм Ventana, Cell Marque и Diagnostic BioSystems (США). Иммуногистохимическое окрашивание производилось в иммунопейнере Ventana BenchMark Ultra IHC-System (США) на парафиновых срезах по стандартной методике с предварительной демаскировкой антигена в СВЧ-печи с использованием соответствующих антител к стероидным рецепторам, HOXA10, GATA2, GATA6, SF-1.

Обработку данных выполняли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Распределение количественных (параметрических) переменных на нормальность проверяли при помощи критерия Шапиро — Уилка с дополнительной оценкой асимметрии, эксцесса и гистограмм. При распределении, отличном от нормального, значения количественных пере-

менных выражали в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1–Q3).

Межгрупповые различия изучали с помощью критерия Стьюдента, U-критерия Манна — Уитни (для количественных переменных при отличном от нормального распределения и для непараметрических переменных). Связь между переменными оценивали с применением критерия ранговых знаков Вилкоксона. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эутопический эндометрий в период окна имплантации у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием продемонстрировал aberrантную экспрессию исследуемых маркеров (табл.).

При сравнении пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и фертильных женщин с НГЭ мы отметили в строме у бесплодных женщин повышение экспрессии GATA2 в 1,6 раза, GATA6 — в 1,7 раза, SF-1 — в 1,5 раза и снижение экспрессии HOXA10 в 2,9 раза (во всех случаях $p < 0,05$), что может свидетельствовать о нарушении локального гормонального баланса эндометрия из-за aberrантной экспрессии факторов, участвующих в его поддержании (GATA2, GATA6 и SF-1), и об уменьшении имплантационного потенциала эндометрия вследствие сниженной экспрессии HOXA10.

При сравнении фертильных женщин с НГЭ и без НГЭ мы выявили статистически значимое ($p < 0,05$) повышение экспрессии GATA2 в строме (в 1,6 раза) и в железах (в 1,8 раза). Согласно данным литературы, активация GATA2 необходима для содействия передаче сигналов прогестерона в строме эндометрия, что и наблюдалось в обеих группах [10]. По остальным параметрам значимых различий не было, что говорит о состоятельности имплантационного потенциала эндометрия у фертильных женщин как с НГЭ, так и без него.

При сравнении пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и фертильных женщин без НГЭ мы отметили статистически значимые ($p < 0,05$) повышение экспрессии

Таблица / Table

Результаты иммуногистохимического исследования эутопического эндометрия женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, фертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом и без него

Immunohistochemistry results for eutopic endometrium of women with endometriosis-associated infertility, fertile women with and without endometriosis genitalis externa

Транскрипционные факторы / Transcription factors, %		Основная группа / Study group	Группа сравнения / Comparison group	Группа морфологического контроля / Morphological controls
HOXA10	железы / glands	27,0 (17,0; 37,0)*	43,5 (28,3; 58,8)	75,5 (51,0; 100,0)
	строма / stroma	21,0 (13,4; 28,6)*, **	61,6 (33,3; 90,0)	
GATA2	железы / glands	13,4 (5,8; 21,0)*	11,0 (3,0; 19,0)*	6,0 (2,0; 10,0)
	строма / stroma	76,4 (52,8; 100,0)*, **	49,1 (13,2; 85,0)*	30,5 (11,0; 50,0)
GATA6	железы / glands	1,2 (1,0; 1,4)	1,1 (1,0; 1,25)	1,0
	строма / stroma	2,0 (1,1; 2,9)*, **	1,17 (1,0; 1,35)	
SF-1	железы / glands	1,2 (1,0; 1,35)	1,2 (1,0; 1,45)	1,0
	строма / stroma	2,0 (1,1; 2,9)*, **	1,3 (1,0; 1,6)	

* Отличия от группы морфологического контроля статистически значимы ($p < 0,05$).

** Отличия от группы сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

* Statistically significant differences vs. morphological controls ($p < 0.05$).

** Statistically significant differences vs. comparison group ($p < 0.05$).

GATA2 в строме (в 2,5 раза) и в железах (в 2,2 раза), GATA6 и SF-1 в строме (в обоих случаях в 2 раза) и снижение экспрессии HOXA10 как в строме (в 3,6 раза), так и в железах (в 2,8 раза) (рис. 1–4).

Полученные данные свидетельствуют о нарушениях в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, в первую очередь за счет

Рис. 1. Сравнительная характеристика экспрессии HOXA10. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к HOXA10.

Примечание. Здесь и в рисунках 2–4: размер масштабной шкалы — 200 микрометров; А — основная группа, В — группа сравнения, С — группа морфологического контроля

Fig. 1. Comparative analysis of HOXA10 expression.

Immunohistochemical staining with anti-HOXA10 antibodies.

Note. Here and in figures 2–4: step scale is 200 micron; A is the study group; B is the comparison group; C is the morphological controls

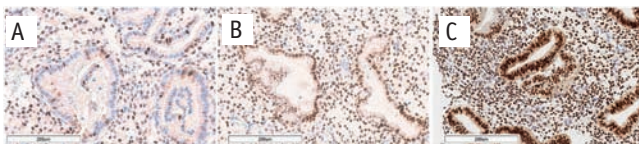


Рис. 2. Сравнительная характеристика экспрессии GATA2. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к GATA2

Fig. 2. Comparative analysis of GATA2 expression.

Immunohistochemical staining with anti-GATA2 antibodies

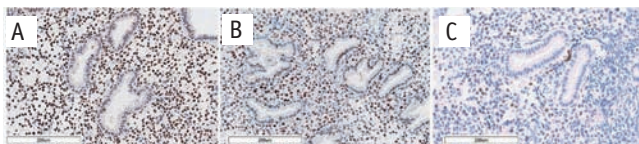


Рис. 3. Сравнительная характеристика экспрессии GATA6. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к GATA6

Fig. 3. Comparative analysis of GATA6 expression.

Immunohistochemical staining with anti-GATA6 antibodies

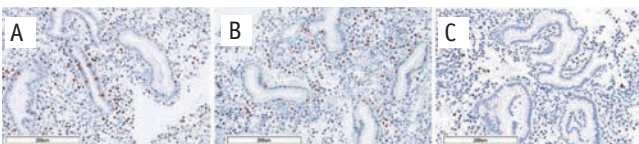
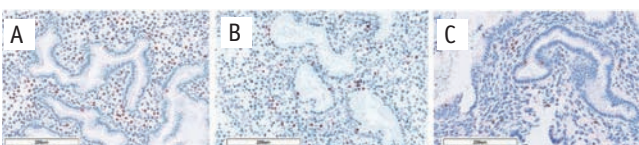


Рис. 4. Сравнительная характеристика экспрессии SF-1. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к SF-1

Fig. 4. Comparative analysis of SF-1 expression.

Immunohistochemical staining with anti-SF-1 antibodies



более выраженного снижения имплантационного потенциала эндометрия, на что указывает уменьшение экспрессии HOXA10 не только в стромальном компартменте, но и в железах, наряду с aberrантной экспрессией транскрипционных факторов GATA6 и SF-1, участвующих в стероидогенезе, и GATA2, являющегося регулятором прогестерон-зависимого сигнального пути и децидуализации. Их чрезмерная активация наблюдается именно при НГЭ и, по нашему мнению, вносит вклад в реализацию нарушений стероидного профиля эндометрия, а значит, ухудшает его восприимчивость к имплантации бластоцисты.

Стоит отметить, что в доступной литературе на момент нашего исследования не обнаружено ни одной работы, в которой методом иммуногистохимии изучали бы экспрессию GATA2, GATA6 и SF-1 в эутопическом эндометрии женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Существуют единичные работы, посвященные оценке экспрессии данных транскрипционных факторов при эндометриозе, но преимущественно в клетках эктопического эндометрия, без уточнения наличия или отсутствия бесплодия [11–13].

ОБСУЖДЕНИЕ

Переход эндометрия в период окна имплантации в максимально восприимчивое состояние — результат взаимодействия в первую очередь эстрогена и прогестерона, являющихся «вершиной айсберга» сложных сигнальных каскадов, участие в которых принимают различные факторы роста и транскрипции, цитокины и многие другие биологически активные вещества.

В некоторых исследованиях показано, что молекулярная дезрегуляция, приводящая к нарушению рецептивности эндометрия за счет aberrантной экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, негативно влияет на фертильность женщин с НГЭ [14, 15]. Накапливается все больше данных, свидетельствующих об изменении преимущественно функциональных характеристик эутопического эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

Предполагают, что очаги эндометриоза способны активировать пути передачи сигналов через эпигенетическую модуляцию экспрессии генов в эутопическом эндометрии, вызывая локальный гиперэстрогенизм и эстроген-индуцированное воспаление, препятствующие осуществлению ключевых функций главного гормона беременности — прогестерона [16, 17].

В ряде зарубежных работ продемонстрирована высокая специфичность для эндометриоза таких транскрипционных факторов, как GATA2, GATA6, SF-1, а для оценки рецептивности эндометрия — HOXA10 [11–13, 18]. При подробном изучении механизмов, описанных в небольшом количестве исследований, мы обнаружили связь данных факторов в едином патогенезе, заключающемся в формировании резистентности к прогестерону.

Так, транскрипционные факторы GATA6 и SF-1 являются участниками стероидогенеза, а их повышенная экспрессия при НГЭ вызывает нарушения локального гормонального баланса за счет индукции эстроген-зависимых провоспалительных каскадов, изменяющих стероидный фон эндометрия, необходимый для успешной имплантации, в период его максимальной восприимчивости к бластоцисте. В свою очередь, GATA2, будучи одним из транскрипционных факторов, регулирующих прогестерон-зависимый сигнальный путь имплантационной состоятельности эндометрия, характеризует прогестерон-устойчивое состояние рецепторов, но его высокая

экспрессия, специфичная для эндометриоз-ассоциированного бесплодия, дезрегулирует данный путь.

Снижение экспрессии HOXA10, вызванное нарушениями регуляции сигнальных путей стероидных гормонов, отражает уменьшение имплантационного потенциала эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

Таким образом, перечисленные маркеры могут быть использованы для иммуногистохимической оценки имплантационной несостоятельности эндометрия у женщин с НГЭ и бесплодием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эутопическом эндометрии женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) и неудачными попытками имплантации наблюдаются функциональные нарушения, являющиеся результатом дезрегуляции стероидных рецепторов на фоне аномальной экспрессии транскрипционных факторов, специфичных для НГЭ, которая отражает нарушения имплантационного потенциала эндометрия, что клинически детерминируется неудачами имплантации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Evans M.B., Decherney A.H. Fertility and endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2017; 60(3): 497–502. DOI: 10.1097 / GRF.0000000000000295
2. Garcia-Fernandez J., García-Velasco J.A. Endometriosis and reproduction: what we have learned. *Yale J. Biol. Med.* 2020; 93(4): 571–7.
3. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., ред. Бесплодие и эндометриоз. Версии и контраверсии. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2019. 208 с. [Radzinsky V.E., Orazov M.R., eds. Infertility and endometriosis. Versions and controversies. M.: Editorial office of the journal StatusPraesens; 2019. 208 p. (in Russian)]
4. Шуршалина А.В., Демуря Т.А. Морфофункциональные перестройки эндометрия в окно имплантации. *Акушерство и гинекология.* 2011; 7–2: 9–13. [Shurshalina A.V., Demura T.A. Morphofunctional rearrangements of the endometrium during the implantation window. *Obstetrics and Gynecology.* 2011; 7–2: 9–13. (in Russian)]
5. Harton G.L., Munné S., Surrey M. et al. Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertil. Steril.* 2013; 100(6): 1695–703. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.2002
6. Tsai H.W., Wang P.H., Hsu P.T. et al. Laser irradiation pretreatment improves endometrial preparation of frozen-thawed embryo transfer in recurrent implantation failure patients. *Gynecol. Endocrinol.* 2020; 36(8): 734–8. DOI: 10.1080/09513590.2020.1712694
7. Broi M.G.D., Ferriani R.A., Navarro P.A. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist. Reprod.* 2019; 23(3): 273–80. DOI: 10.5935/1518-0557.20190029
8. Garcia-Velasco J.A., Fassbender A., Ruiz-Alonso M. et al. Is endometrial receptivity transcriptomics affected in women with endometriosis? A pilot study. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31(5): 647–54. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.07.014
9. Da Broi M.G., Rocha C.V. Jr, Carvalho F.M. et al. Ultrastructural evaluation of eutopic endometrium of infertile women with and without endometriosis during the window of implantation: a pilot study. *Reprod. Sci.* 2017; 24(9): 1469–75. DOI: 10.1177/1933719117691142
10. Rubel C.A., Wu S.P., Lin L. et al. A GATA2-dependent transcription network regulates uterine progesterone responsiveness and endometrial function. *Cell Rep.* 2016; 17(5): 1414–25. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.09.093
11. Brosens I., Brosens J.J., Benagiano G. The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance? *Reprod. Biomed. Online.* 2012; 24(5): 496–502. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.01.022
12. Dyson M.T., Roqueiro D., Monsivais D. et al. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS Genet.* 2014; 10(3): e1004158. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004158
13. Bernardi L.A., Dyson M.T., Tokunaga H. et al. The essential role of GATA6 in the activation of estrogen synthesis in endometriosis. *Reprod. Sci.* 2019; 26(1): 60–9. DOI: 10.1177/1933719118756751
14. Lessey B.A., Young S.L. Homeostasis imbalance in the endometrium of women with implantation defects: the role of estrogen and progesterone. *Semin. Reprod. Med.* 2014; 32(5): 365–75. DOI: 10.1055/s-0034-1376355
15. Miravet-Valenciano J., Ruiz-Alonso M., Gómez E. et al. Endometrial receptivity in eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, let me show you why. *Fertil. Steril.* 2017; 108(1): 28–31. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.002
16. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Михалева Л.М. и др. Молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Трудный пациент.* 2020; 18(1–2): 23–32. [Orazov M.R., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M. et al. Molecular genetic features of the state of endometrium in endometriosis-associated infertility. *Difficult Patient.* 2020; 18(1–2): 23–32. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10005
17. Izawa M., Taniguchi F., Harada T. GATA6 expression promoted by an active enhancer may become a molecular marker in endometriosis lesions. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2019; 81(2): e13078. DOI: 10.1111/aji.13078
18. Özcan C., Özdamar Ö., Gökbayrak M.E. et al. HOXA-10 gene expression in ectopic and eutopic endometrium tissues: does it differ between fertile and infertile women with endometriosis? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019; 233: 43–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.11.027

Поступила / Received: 27.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 02.06.2021



Эффективность использования метформина в терапии генитального эндометриоза

М.И. Ярмолинская^{1, 2}, М.С. Флорова¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; Россия,

г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить клиническую эффективность метформина в комбинированной и монотерапии наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

Дизайн: открытое проспективное рандомизированное неконтролируемое исследование в параллельных группах.

Материалы и методы. 146 пациенток с болевым синдромом, ассоциированным с эндометриозом, в течение 6 месяцев получали один из вариантов терапии: диеногест 2 мг/день (группа 1, n = 32); диеногест 2 мг/день + метформин 1500 мг/день (группа 2, n = 61); диеногест 2 мг/день + метформин 750 мг/день (группа 3, n = 29); метформин 1500 мг/день (группа 4, n = 24). Оценивались выраженность и частота встречаемости дисменореи, диспареунии, хронической тазовой боли (ХТБ) до и после лечения.

Результаты. В группе 2 ослабление болевого синдрома отмечено у 85,2% больных НГЭ. При этом в сравнении со стандартной терапией диеногестом уменьшение дисменореи наблюдалось статистически значимо чаще (p = 0,031), а снижение интенсивности ХТБ было более выраженным (p = 0,027). В группе 3 болевой синдром снизился у 75,9% пациенток, в группе 4 — у 66,7%. Статистически значимых различий исходов лечения в группах 3 и 4 с исходами монотерапии диеногестом не обнаружено.

Заключение. Сочетанное использование диеногеста (2 мг/день) и метформина (1500 мг/день) позволяет повысить эффективность лечения ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома. Перспективна персонализация патогенетически обоснованной терапии НГЭ с индивидуальным подбором комбинации препаратов и дозы метформина.

Ключевые слова: эндометриоз, болевой синдром, диеногест, метформин.

Вклад авторов: Ярмолинская М.И. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациенток, проверка критически важного содержания, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Флорова М.С. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, составление базы данных, статистическая обработка и интерпретация данных, написание текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Дополнительные разъяснения: исследование выполнено в рамках работы по теме ФНИ АААА-А19-119030490009-6 «Разработка стратегий диагностики, терапии генитального эндометриоза и опухолей женского репродуктивного тракта».

Для цитирования: Ярмолинская М.И., Флорова М.С. Эффективность использования метформина в терапии генитального эндометриоза. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 62–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-62-67



Metformin Efficiency in Genital Endometriosis Management

M.I. Yarmolinskaya^{1, 2}, M.S. Florova¹

¹ Scientific and Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott; 3 Mendeleevskaya liniya Str., St. Petersburg, Russian Federation 199034

² I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Russian Ministry of Health; 41 Kirochnaya St. Petersburg, Russian Federation 191015

ABSTRACT

Study Objective: To assess clinical efficiency of combination therapy with Metformin and Metformin monotherapy in the management of endometriosis genitalis externa (EGE).

Study Design: perspective randomised single-arm study in parallel groups.

Materials and Methods. 146 patients with pain syndrome associated with endometriosis were treated with one therapy option for 6 months: Dienogest 2mg/d (group 1, n = 32); Dienogest 2mg/d + Metformin 1,500mg/d (group 2, n = 61); Dienogest 2mg/d + Metformin 750mg/d (group 3, n = 29); Metformin 1,500 mg/d (group 4, n = 24). The intensity and prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, chronic pelvic pain (CPP) before and after treatment were evaluated.

Study Results. In group 2, pain syndrome became less intensive in 85.2% of EGE patients. Dysmenorrhea reduction was statistically more frequent (p = 0.031), CPP was less intensive (p = 0.027), as compared to the standard Dienogest therapy. 75.9% of group 3 patients and 66.7%

Ярмолинская Мария Игоревна — профессор РАН, д. м. н., профессор, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза» ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 3686-3605. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Флорова Маргарита Сергеевна (автор для переписки) — младший научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 1480-7599. <https://orcid.org/0000-0003-4569-3827>. E-mail: fm.sergeevna@gmail.com

of group 4 patients had less intensive pain syndrome. There were no statistically significant differences in therapy results between group 3 and group 4 and Dienogest monotherapy.

Conclusion. Combination of Dienogest (2mg/day) and Metformin (1,500mg/d) allows boosting the efficiency of therapy of endometriosis-associated pain syndrome. Personalification of pathogen-specific EGE management with individualised selection of a drug combination and Metformin dose is a promising option.

Keywords: endometriosis, pain syndrome, Dienogest, Metformin.

Contributions: Yarmolinskaya, M.I. — study design; selection, examination and management of patients; review of critically important material; academic editing; approval of the manuscript for publication; Florova, M.S. — thematic publications reviewing; collection of clinical materials; database generation; statistical data processing and interpretation; text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Additional notes: The study was conducted as a part of the work FNI (basic scientific research) AAAA-A19-119030490009-6 “Development of a strategy for diagnosis, therapy of genital endometriosis and female genital tumours”.

For citation: Yarmolinskaya M.I., Florova M.S. Metformin Efficiency in Genital Endometriosis Management. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 62–67. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-62-67

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз — хроническое воспалительное гормонозависимое гинекологическое заболевание доброкачественного течения, характеризующееся наличием ткани, подобной эндометрию, за пределами полости матки. Эндометриозные очаги в большинстве случаев обнаруживаются на брюшине малого таза, яичниках и маточно-крестцовых связках, в ректовагинальной перегородке и пузырно-маточной складке, реже в кишечнике, диафрагме, пупке, перикарде и плевре. У некоторых женщин эндометриоз может протекать бессимптомно, однако зачастую это заболевание становится причиной бесплодия или различных вариантов болевого синдрома, таких как дисменорея, диспареуния, хроническая тазовая боль (ХТБ) [1].

Болевой синдром является одним из самых частых клинических проявлений эндометриоза и крайне негативно влияет на качество жизни, сексуальную функцию, эффективность работы и социальную жизнь женщины. Хирургическое удаление очагов эндометриоза значительно уменьшает болевой синдром [2], однако может быть связано с интра- и постоперационными осложнениями и снижением овариального резерва. Кроме того, после оперативного лечения ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома наблюдается значительная частота рецидивов [3]. Таким образом, ключевую роль в долгосрочном лечении и предупреждении рецидивов эндометриоза играет медикаментозная терапия [4, 5].

Ряд авторов считает, что современные гормональные методы лечения практически не повышают частоту наступления беременности при ассоциированном с эндометриозом бесплодии и направлены преимущественно на уменьшение болевого синдрома [6]¹. При этом в период, когда пациентки прекращают гормональную терапию заболевания в связи с побочными эффектами или для реализации репродуктивной функции, боли могут возобновиться [6]². Общеизвестно, что эстрогены имеют первостепенное значение в развитии и прогрессировании эндометриоза. Большинство гормональных препаратов, используемых в настоящее время для лечения боли, связанной с эндометриозом, в первую очередь оказывают влияние на подавление секреции эстрадиола яичниками, модулируя гипозэстрогенное состояние [6]. Гормональная терапия первой линии, используемая для лечения ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома,

сегодня представлена прогестагенами и агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона³.

Однако после первоначального описания предполагаемого патогенеза эндометриоза, сделанного J.A. Sampson [7], знания о молекулярных путях развития заболевания значительно расширились. На основании результатов молекулярных исследований для его лечения было протестировано (*in vitro* и на животных моделях хирургически индуцированного экспериментального эндометриоза) несколько новых лекарственных средств [8].

Одним из этих средств стал бигуанид метформин. Предполагаемый механизм лечебного действия метформина при эндометриозе заключается в снижении активности фермента ароматазы и подавлении пролиферации железистого компонента эндометрия [9]. Поступление холестерина в митохондрии контролируется стероидогенным острым регуляторным белком (англ. Steroidogenic Acute Regulatory protein, StAR), уровень которого в стромальных клетках эндометриозных гетеротопий в 264 раза выше, чем в эутопическом эндометрии [10]. В литературе представлены данные о супрессивном влиянии метформина на продукцию StAR, регулирующего биосинтез эстрогенов [10, 11]. Содержание эстрадиола, циркулирующего в крови, снижается в ответ на повышение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, и это приводит к уменьшению очагов эндометриоза [12].

Кроме того, установлено, что метформин оказывает прямое влияние на стероидогенез в ткани яичников, подавляя выработку ФСГ, прогестерона и эстрадиола в гранулезных клетках [13]. Таким образом, метформин может подавлять эндометриозные гетеротопии за счет ингибирования как овариальной, так и локальной продукции эстрогенов. При использовании метформина зафиксировано увеличение количества рецепторов к прогестерону в клетках карциномы эндометрия [14].

Исходя из известных механизмов действия метформина на процессы стероидогенеза, воспаления и пролиферации, которые играют существенную роль в патогенезе эндометриоза, можно предположить, что данный бигуанид перспективен для патогенетического лечения эндометриоза.

Ранее нами на основании экспериментальной модели эндометриоза на крысах было продемонстрировано

¹ Endometriosis: diagnosis and management. NICE Guideline [NG73]. Published: Sept. 6, 2017. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73> (дата обращения — 01.03.2021).

² Там же.

³ Эндометриоз: Клинические рекомендации МЗ РФ. URL: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology (дата обращения — 01.03.2021).

уменьшение размеров (61%) или полная резорбция (39%) эндометриoidных имплантатов на фоне применения метформина, причем его эффективность была сопоставима с эффективностью диеногеста — классического прогестагена для лечения эндометриоза, который в настоящее время рассматривается в качестве первой линии терапии заболевания [15].

Цель исследования: оценить клиническую эффективность метформина в комбинированной и монотерапии наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое проспективное рандомизированное неконтролируемое исследование в параллельных группах проведено в центре «Диагностика и лечение эндометриоза» ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (директор НИИ АГиР им. Д.О. Отта — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор И.Ю. Коган) в 2017–2018 гг. Набор пациенток осуществлялся в течение 1,5 года, общая продолжительность работы составила 2 года.

Дизайном исследования предусматривалось сравнение экспериментального лечения ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома метформином в дозе 1500 мг/день «вне инструкции» со стандартной гормональной терапией диеногестом в дозе 2 мг/день, а также схем комбинированного применения стандартной гормональной терапии диеногестом в дозе 2 мг/день с метформином в дозах 750 и 1500 мг/день. Нулевая гипотеза заключалась в утверждении, что использование метформина в терапии ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома не способствует изменению частоты и интенсивности дисменореи, диспареунии и ХТБ.

В исследование были отобраны 146 женщин с ассоциированным с эндометриозом болевым синдромом.

Критериями включения являлись:

- подписанное и датированное информированное согласие на применение метформина «вне инструкции» для терапии НГЭ;
- возраст от 18 до 45 лет;
- регулярный менструальный цикл;
- диагноз НГЭ, установленный во время органосохраняющей операции, выполненной лапароскопическим доступом, с последующим гистологическим подтверждением;
- наличие ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома, документально подтвержденное регистрацией одного или нескольких симптомов: дисменореи; болей в области малого таза, не связанных с менструальным циклом; диспареунии.

В исследование *не включались* женщины с ожирением, миомой матки, синдромом поликистозных яичников, сахарным диабетом, гипер- или гипогонадотропной недостаточностью яичников, гиперчувствительностью к любому компоненту используемых препаратов, нарушением функции почек или печени, хроническими соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Из 146 участниц исследования были сформированы четыре группы:

- в группе 1 (n = 32; 21,9%) применяли стандартную терапию диеногестом в дозе 2 мг/день;
- группа 2 (n = 61; 41,8%) получала комбинированную терапию в составе 2 мг диеногеста и 1500 мг метформина ежедневно;
- в группу 3 (n = 29; 19,9%) входили пациентки с дефицитом массы тела или отказавшиеся от прохождения пер-

орального глюкозотолерантного теста, которым была назначена комбинированная терапия из 2 мг диеногеста и 750 мг метформина ежедневно;

– к группе 4 (n = 24; 16,4%) относились пациентки с противопоказаниями к назначению гормономодулирующей терапии, планировавшие беременность или воздерживавшиеся от приема гормональных препаратов, у которых проводилась монотерапия метформином в дозе 1500 мг/день.

Распределение женщин в группы 1 и 2 происходило случайным образом. Для рандомизации использовался блочный метод.

Все препараты назначались перорально 1 раз в день. Для уменьшения побочных эффектов метформин в группах 2 и 4 вводился с постепенной титрацией: в дозе 750 мг/день в течение 1-й недели с последующим переходом на 1500 мг/день. Применение терапии в группах пациенток, получавших диеногест или комбинацию диеногеста и метформина, было рекомендовано с 5-го дня менструального цикла. Продолжительность лечения во всех группах составила 6 месяцев.

Обследование включало опрос, сбор акушерско-гинекологического и соматического анамнеза пациенток. В ходе опроса особое внимание уделялось оценке интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Всем пациенткам проводили стандартное физикальное и специальное гинекологическое обследование.

В качестве основного исхода оценивалась динамика дисменореи, диспареунии и ХТБ у больных НГЭ по ВАШ с выделением двух контрольных точек — на этапе включения в исследование и через 6 месяцев терапии.

Для статистического анализа данных было использовано программное обеспечение Jami с открытым исходным кодом (Сидней, Австралия). Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. Описание количественных данных с нормальным распределением выполнено с применением среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), данные с распределением, отличающимся от нормального, описаны медианой (Me) и квантилями (Q₁; Q₃). Для сравнения количественных данных между группами использованы t-критерий Стьюдента и критерий Манна — Уитни, для анализа номинальных данных — критерий хи-квадрат (χ²) Пирсона с определением отношения шансов (OR) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» (протокол № 80 от 11.10.2016).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические характеристики участниц исследования

Возраст включенных в исследование женщин с НГЭ (n = 146) составлял 31,3 ± 6,4 года (от 22 до 44 лет). Все пациентки имели ассоциированный с эндометриозом болевой синдром. Наиболее распространенной являлась дисменорея, отмечавшаяся у 137 (93,8%) больных НГЭ, ее выраженность составляла 6 (4; 8) баллов; 82 пациентки (56,2%) предъявляли жалобы на диспареунию выраженностью 4 (0; 6) балла; 61 (41,8%) — на ХТБ выраженностью 2 (0; 5) балла.

У большинства (n = 133; 91,1%) пациенток ИМТ находился в пределах нормальных значений, у 6 (4,1%) был отмечен

избыток массы тела, у 7 (4,8%) — дефицит массы тела. Средний показатель ИМТ составил $22,49 \pm 3,26$ кг/м².

Средний возраст наступления менархе — $12,9 \pm 3,8$ года (от 10 до 16 лет). Средняя продолжительность менструального цикла — $26,3 \pm 4,4$ дня (от 20 до 38 дней). Регулярный менструальный цикл отмечен у 124 (84,9%) женщин. Среди нарушений менструального цикла ведущими были аномальные маточные кровотечения по типу перименструальных кровянистых выделений (n = 77; 52,7%). Отмечались также олигоменорея (n = 44; 30,1%), межменструальные мажущие кровянистые выделения (n = 25; 17,1%), обильные менструальные кровотечения (n = 7; 4,8%).

Основные результаты исследования

После окончания курса лечения частота встречаемости исследуемых проявлений болевого синдрома — дисменореи, диспареунии, ХТБ — статистически значимо уменьшилась во всех группах (p < 0,001) (рис.).

При применении комбинации 2 мг диеногеста с 1500 мг метформина (группа 2) у 85,2% (52/61) больных отмечено уменьшение болевого синдрома: 24 пациентки перестали предъявлять жалобы на боли; у остальных выраженность дисменореи по ВАШ снизилась в 2,6 раза, диспареунии — в 1,3 раза, ХТБ — в 2,5 раза. Применение комбинации 2 мг диеногеста с 750 мг метформина (группа 3) характеризовалось уменьшением болевого синдрома у 75,9% (22/29) больных с полным исчезновением боли у 17 пациенток и ослаблением у 5 женщин, среди которых выраженность дисменореи снизилась в 2,0 раза, диспареунии — в 2,9 раза, ХТБ — в 1,6 раза. В группах пациенток, получавших монотерапию диеногестом в дозе 2 мг/день (группа 1) или метформином в дозе 1500 мг/день (группа 4), болевой синдром уменьшился у 78,1% (25/32) и 66,7% (16/24) женщин соответственно. Болевой синдром в группе 1 перестал беспокоить 19 пациенток, у остальных выраженность дисменореи снизилась в 2,4 раза, диспареунии —

в 3,3 раза, ХТБ — в 1,5 раза. В группе 4 болевой синдром исчез у 9 пациенток, у остальных выраженность дисменореи снизилась в 1,8 раза, диспареунии — в 1,5 раза, ХТБ — в 1,5 раза (см. рис., табл.).

Рис. Изменение частоты встречаемости болевого синдрома на фоне различных видов медикаментозной терапии, %

Fig. Changes in the prevalence of pain syndrome as a result of various therapies, %

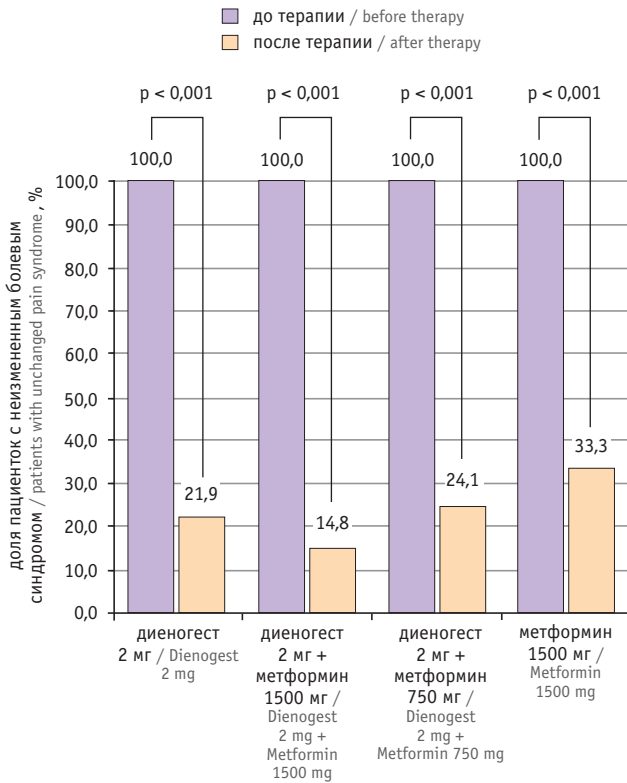


Таблица / Table

Динамика болевого синдрома у больных наружным генитальным эндометриозом на фоне различных видов медикаментозной терапии, баллы по визуально-аналоговой шкале, Me (Q₁; Q₃)

Pain syndrome dynamics in patients with endometriosis genitalis externa as a result of various medication therapies, points of visual analogue scale, Me (Q₁; Q₃)

Симптомы / Symptoms	Диеногест 2 мг / Dienogest 2 mg (n = 32)		Диеногест 2 мг + метформин 1500 мг / Dienogest 2 mg + Metformin 1500 mg (n = 61)		Диеногест 2 мг + метформин 750 мг / Dienogest 2 mg + Metformin 750 mg (n = 29)		Метформин 1500 мг / Metformin 1500 mg (n = 24)	
	до лечения / before therapy	после лечения / after therapy	до лечения / before therapy	после лечения / after therapy	до лечения / before therapy	после лечения / after therapy	до лечения / before therapy	после лечения / after therapy
Дисменорея / Dysmenorrhea	7 (4; 8)	2 (0; 5)*	7 (4; 8)	2 (0; 4)*	6 (2; 8)	2 (0; 5)*	5 (2; 5)	2 (0; 5)*
Диспареуния / Dyspareunia	4 (0; 7)	0 (0; 2)*	3 (0; 5)	0 (0; 2)*	4 (1; 4)	0 (0; 2)*	4 (0; 5)	0 (0; 2)*
Хронические тазовые боли / Chronic pelvic pain	3 (0; 4)	1 (0; 3)*	3 (0; 7)	0 (0; 3)*	2 (0; 5)	0 (0; 3)*	1 (0; 5)	1 (0; 3)*

Примечание. Знаком (*) отмечены статистически значимые различия с исходными данными (p < 0,05).
 Note. (*) denotes statistically significant differences vs baseline data (p < 0.05).

При анализе исходов с помощью критерия χ^2 Пирсона выявлены статистически значимые улучшения у пациенток, получавших комбинированную терапию в составе 2 мг диеногеста и 1500 мг метформина (группа 2), по сравнению с пациентками, получавшими только диеногест в дозе 2 мг/день (группа 1). Уменьшение дисменореи в группе 2 наблюдалось чаще (OR = 2,87; 95%-ный ДИ: 1,07–7,66; $p = 0,031$), а снижение интенсивности ХТБ было более выраженным, чем при монотерапии диеногестом ($p = 0,027$). Однако шансы и степень уменьшения диспареунии в этих группах не имели статистически значимых различий ($\chi^2 = 0,03$; $p = 0,858$).

Статистически значимых отличий исходов лечения в группах 3, 4 от исходов монотерапии диеногестом обнаружено не было, однако небольшой объем выборки не позволяет сделать окончательный вывод о сопоставимой эффективности этих схем.

Нежелательные явления

На фоне лечения диеногестом в дозе 2 мг/день у 37,5% ($n = 12$) пациенток побочных эффектов не возникло, 59,4% ($n = 19$) женщин отмечали нерегулярные мажущие кровянистые выделения, 12,5% ($n = 4$) предъявляли жалобы на мастодинию, у 3,1% ($n = 1$) появились приливы. При проведении терапии у 12,5% ($n = 4$) больных были обнаружены функциональные образования яичников размерами от 20 до 35 мм. В одном случае пациентка прекратила прием диеногеста в связи с появлением аллергической реакции.

На фоне сочетанного применения 2 мг диеногеста с 1500 мг метформина у 45,9% ($n = 28$) больных побочных эффектов не возникло, 34,4% ($n = 21$) женщин отмечали нерегулярные мажущие кровянистые выделения, 8,2% ($n = 5$) — мастодинию, 6,6% ($n = 4$) — появление приливов. У 8,2% ($n = 5$) пациенток при динамическом наблюдении в течение лечения были обнаружены функциональные кисты яичников размерами от 30 до 42 мм.

В группе, получавшей комбинированную терапию из 2 мг диеногеста и 750 мг метформина, у 17,2% ($n = 5$) пациенток побочных эффектов не возникло, нарушения менструального цикла по типу нерегулярных мажущих кровянистых выделений отмечали 65,5% ($n = 19$) женщин, мастодинию — 17,2% ($n = 5$), у 10,3% ($n = 3$) пациенток при проведении УЗИ органов малого таза были обнаружены функциональные образования яичников размерами до 40 мм.

Среди всех пациенток, получавших метформин в режиме монотерапии или в комбинации с диеногестом (группы 2, 3, 4), 21,1% (24/114) женщин отмечали эпизоды тошноты, металлического привкуса во рту, диспепсических явлений в начале курса лечения, однако данные побочные явления носили транзиторный характер и не явились основанием для отмены терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования демонстрируют статистически значимое уменьшение частоты и выраженнос-

ти ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома на фоне терапии метформином. Высокая эффективность препарата, вероятно, обусловлена его антипролиферативным и противовоспалительным эффектом, влиянием на активность оварияльной ароматазы и стероидные половые гормоны.

Комбинированное применение 2 мг диеногеста и 1500 мг метформина у больных НГЭ сопровождалось статистически значимым уменьшением частоты и интенсивности болевого синдрома. По сравнению с шестимесячным курсом лечения диеногестом в дозе 2 мг/день, сочетанная терапия с включением 1500 мг метформина характеризовалась более частым уменьшением выраженности дисменореи (OR = 2,87; 95%-ный ДИ: 1,07–7,66; $p = 0,031$) и более выраженным снижением интенсивности ХТБ ($p = 0,027$).

Немногочисленные литературные данные также подтверждают перспективность применения метформина в лечении эндометриоза как на экспериментальных моделях [16, 17], так и в клинических исследованиях [18, 19].

Нами впервые разработаны персонализированные схемы комбинированного применения диеногеста с метформином в различных дозировках. Комбинация прогестагена с 1500 мг метформина в день продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению со стандартной гормономодулирующей терапией диеногестом в дозе 2 мг/день.

78,9% (90/114) пациенток отметили удовлетворительную переносимость метформина, на фоне его использования не было зафиксировано серьезных побочных эффектов, что подтверждает безопасность использования препарата.

Период наблюдения не позволяет сделать выводы о влиянии метформина на рецидивы эндометриоза. Необходимо проведение дальнейших исследований с увеличением длительности использования препарата для уточнения данных о его эффективности и безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Полученные данные свидетельствуют об обоснованности применения метформина в комбинированной терапии ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома. Наиболее эффективно сочетанное использование 1500 мг метформина с 2 мг диеногеста 1 раз в день. При наличии противопоказаний к приему гормональных препаратов может применяться монотерапия метформином в дозе 1500 мг/день, которая также характеризуется статистически значимым уменьшением выраженности болевого синдрома у больных генитальным эндометриозом. В случаях плохой переносимости 1500 мг метформина, дефицита массы тела или отказа от проведения глюкозотолерантного теста возможно использование 750 мг метформина в комбинации с 2 мг диеногеста 1 раз в день.

Перспективным направлением является персонализированная патогенетически обоснованная терапия генитально-го эндометриоза с индивидуальным подбором комбинации препаратов и дозы метформина.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10(5): 261–75. DOI: 10.1038/nrendo.2013.255
2. Duffy J.M.N., Arambage K., Correa F.J.S., Olive D., Farquhar C., Garry R. et al.; Duffy J.M.N., ed. *Laparoscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 4: CD011031. DOI: 10.1002/14651858.CD011031.pub2

3. Shakiba K., Bena J.F., McGill K.M., Minger J., Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111(6): 1285–92. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181758ec6
4. Ferrero S., Alessandri F., Racca A., Maggiore U.L.R. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil. Steril.* 2015; 104(4): 771–92. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.031

5. Tafi E., Maggiore U.L.R., Alessandri F., Bogliolo S., Gardella B., Vellone V.G. et al. Advances in pharmacotherapy for treating endometriosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015; 16(16): 2465–83. DOI: 10.1517/14656566.2015.1085510
6. Hughes E., Brown J., Collins J.J., Farquhar C., Fedorkow D.M., Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 3: CD000155. DOI: 10.1002/14651858.CD000155.pub2
7. Sampson J.A. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am. J. Pathol.* 1927; 3(2): 93–110.43. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19969738> (дата обращения — 01.03.2021).
8. Barra F., Scala C., Mais V., Guerriero S., Ferrero S. Investigational drugs for the treatment of endometriosis, an update on recent developments. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2018; 27(5): 445–58. DOI: 10.1080/13543784.2018.1471135
9. Soares S.R., Martínez-Varea A., Hidalgo-Mora J.J., Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: A systematic review. *Fertil. Steril.* 2012; 98(3): 529–55. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1120
10. Xu J.-N., Zeng C., Zhou Y., Peng C., Zhou Y.-F., Xue Q. Metformin inhibits StAR expression in human endometriotic stromal cells via AMPK-mediated disruption of CREB-CRTC2 complex formation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(8): 2795–803. DOI: 10.1210/jc.2014-1593
11. Zhao B., Luo J., Yu T., Zhou L., Lv H., Shang P. Anticancer mechanisms of metformin: A review of the current evidence. *Life Sci.* 2020; 254: 117717. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117717
12. Mu N., Xu T., Gao M., Dong M., Tang Q., Hao L. et al. Therapeutic effect of metformin in the treatment of endometrial cancer (Review). *Oncol. Lett.* 2020; 20(5): 156. DOI: 10.3892/ol.2020.12017
13. Iwata N., Hasegawa T., Fujita S., Nagao S., Nakano Y., Nada T. et al. Effect of the interaction of metformin and bone morphogenetic proteins on ovarian steroidogenesis by human granulosa cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018; 503(3): 1422–7. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.07.058
14. Zhuo Z., Wang A., Yu H. Metformin targeting autophagy overcomes progesterone resistance in endometrial carcinoma. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 294(5): 1055–61. DOI: 10.1007/s00404-016-4148-0
15. Ярмолинская М.И., Петросян М.А., Флорова М.С., Молотков А.С., Денисова А.С., Сулова Е.В. Сравнительная оценка эффективности перспективных препаратов для таргетной терапии эндометриоза на основании экспериментальной модели заболевания. *Гинекология.* 2018; 20(5): 46–51. [Yarmolinskaya M.I., Petrosyan M.A., Florova M.S. et al. Comparative assessment of effectiveness of new drugs for targeted therapy of endometriosis by experimental model. *Gynecology.* 2018; 20(5): 46–51. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.46-51
16. Oner G., Ozcelik B., Ozgun M.T., Serin I.S., Ozturk F., Basbug M. The effects of metformin and letrozole on endometriosis and comparison of the two treatment agents in a rat model. *Hum. Reprod.* 2010; 25(4): 932–7. DOI: 10.1093/humrep/deq016
17. Yilmaz B., Sucak A., Kilic S., Aksakal O., Aksoy Y., Lortlar N. et al. Metformin regresses endometriotic implants in rats by improving implant levels of superoxide dismutase, vascular endothelial growth factor, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and matrix metalloproteinase-9. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202(4): 368.e1–8. Epub. 2009 Dec. 29. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.10.873
18. Foda A.A., Aal I.A.A. Metformin as a new therapy for endometriosis, its effects on both clinical picture and cytokines profile. *Middle East Fertil. Soc. J.* 2012; 17(4): 262–7. DOI: 10.1016/j.mefs.2012.09.001
19. Omer N.A., Taher M.A., Aljebory H.Dh.S. Effect of metformin treatment on some blood biomarkers in women with endometriosis. *Iraqi J. Pharm. Sci.* 2016. 25(1): 28–36. DOI:10.13140/RG.2.2.17301.99042 

Поступила / Received: 12.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 31.03.2021



Роль генов *ESR1* эстрогеновых и *PRG* прогестероновых рецепторов в развитии доброкачественной дисплазии молочных желез у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия

А.А. Персидская, Р.Г. Гусейнова, И.М. Ордиянц

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить роль изменений полиморфизма генов *ESR1* эстрогеновых и *PRG* прогестероновых рецепторов в развитии доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ) у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия (ГЭ).

Дизайн: проспективное когортное контролируемое исследование.

Материалы и методы. Обследованы 105 женщин в возрасте 18–49 лет, разделенные на три группы: I группа — 36 пациенток с диагнозом ДДМЖ, II группа — 27 женщин с ГЭ без атипии, III группа — 42 пациентки с ДДМЖ при ГЭ без атипии. Пациентки с заболеваниями молочных желез поделены на подгруппы с диффузными и узловыми формами ДДМЖ. Проведено исследование полиморфизмов гена *ESR1* эстрогеновых и гена *PRG* прогестероновых рецепторов, соотношения их изоформ в сыворотке крови. Анализ полиморфизмов генов *ESR1* и *PRG* произведен методом полимеразной цепной реакции флуоресцентной детекции генотипирования с помощью TaqMap зондов.

Результаты. По полиморфизму PvuII C/T гена *ESR1* выявлены значимые различия между женщинами с диффузными и узловыми формами ДДМЖ по аллели CC ($p = 0,014$), но не между группами исследования. Анализ частоты аллелей XbaI A/G гена *ESR1* показал, что значимые различия были между I и III группами по аллели GG ($p = 0,015$), а между подгруппами с диффузными и узловыми формами ДДМЖ они не обнаружены. Частота полиморфизма аллелей Val660Leu и +331G/A гена *PRG* статистически значимо не различалась в группах исследования, также не обнаружены значимые различия при диффузных и узловых формах ДДМЖ.

Заключение. Сочетанное развитие гиперпластических процессов в эндометрии и молочных железах определяется специфичностью в системе полиморфизма генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Ассоциация различных комбинаций генов предрасположенности свидетельствует о наличии специфического для каждого клинико-патогенетического варианта ДДМЖ (диффузных или локализованных форм) сочетания генотипов.

Ключевые слова: доброкачественная дисплазия молочных желез, гиперплазия эндометрия, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, полиморфизм генов *ESR1*, *PRG*.

Вклад авторов: Ордиянц И.М. — разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Персидская А.А. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Гусейнова Р.Г. — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Персидская А.А., Гусейнова Р.Г., Ордиянц И.М. Роль генов *ESR1* эстрогеновых и *PRG* прогестероновых рецепторов в развитии доброкачественной дисплазии молочных желез у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 68–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-68-72



Estrogen (*ESR1*) and Progesterone (*PRG*) Receptor Genes in Benign Mammary Dysplasia in Women of Reproductive Age with Endometrial Hyperplasia

A.A. Persidskaya, R.G. Guseinova, I.M. Ordians

Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education);
6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

ABSTRACT

Study Objective: To identify the role of estrogen (*ESR1*) and progesterone (*PRG*) receptor genes in benign mammary dysplasia (BMD) in women of reproductive age with endometrial hyperplasia (EH).

Персидская Анастасия Александровна (**автор для переписки**) — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <https://orcid.org/0000-0002-0774-2715>. E-mail: yaturzinaanastya@mail.ru

Гусейнова Ройя Гочали кызы — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <https://orcid.org/0000-0003-4164-8295>. E-mail: Royka.isayeva@mail.ru

Ордиянц Ирина Михайловна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9229-0029. <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>. E-mail: ordiantc@mail.ru

Study Design: prospective controlled cohort study.

Materials and Methods. We examined 105 women aged 18 to 49 years old who were divided into three groups: group I — 36 BMD patients; group II — 27 women with EH without atypia; and group III — 42 BMD patients with EH without atypia. Patients with mammary disorders were divided into subgroups of diffuse and nodal BMD. We studied polymorphism of estrogen (*ESR1*) and progesterone (*PRG*) receptor genes and the ratio of their isoforms in blood serum. *ESR1* and *PRG* gene polymorphism was analysed using polymerase chain reaction with fluorescent genotyping detection with TaqMan probes.

Study Results. In PvuII C/T polymorphism of *ESR1* gene there were significant differences between women with diffuse and nodal BMD in CC allele ($p = 0.014$), but not between study groups. Analysis of the rate of XbaI A/G alleles of *ESR1* gene revealed significant differences between group I and group III in GG allele ($p = 0.015$), while there were no differences between women with diffuse and nodal BMD. The rate of polymorphism in Val660Leu and +331G/A alleles of *PRG* gene was not statistically significant in study groups; also, there were no statistically significant differences in diffuse and nodal BMD.

Conclusion. Combined hyperplastic processes in endometrium and mammary glands depend on the specificity in the polymorphism system of estrogen and progesterone receptor genes. Associations between various combinations of susceptibility genes demonstrate the presence of specificity for each clinical and pathogenic variant of BMD (diffuse or local forms).

Keywords: benign mammary dysplasia; endometrium hyperplasia; estrogen receptors; progesterone receptors; *ESR1*, *PRG* gene polymorphism.

Contributions: Ordiyants, I.M. — study concept and design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Persidskaya, A.A. — clinical material collection, data processing, text of the article; Guseinova, R.G. — thematic publications review.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Persidskaya A.A., Guseinova R.G., Ordiyants I.M. Estrogen (*ESR1*) and Progesterone (*PRG*) Receptor Genes in Benign Mammary Dysplasia in Women of Reproductive Age with Endometrial Hyperplasia. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 68–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-68-72

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ) — одно из самых распространенных заболеваний у женщин репродуктивного возраста, встречается в 30–70% случаев [1–4], а на фоне гинекологических заболеваний этот показатель возрастает до 76–97,8% [1, 5–8]. Пик заболеваемости приходится на возраст 30–45 лет [9, 10]. Диффузные формы ДДМЖ диагностируются у 25% женщин до 30 лет, а узловатая мастопатия наблюдается преимущественно у пациенток в возрасте 30–50 лет [6, 11].

Чаще всего ДДМЖ сочетается с генитальным эндометриозом, миомой матки, хроническим сальпингоофоритом, гиперплазией эндометрия (ГЭ) и другими гинекологическими заболеваниями [1]. У женщин репродуктивного возраста ГЭ занимает лидирующие позиции среди гинекологических заболеваний, ее частота составляет 30–50% [12, 13]. До 40% женщин молодого возраста с ГЭ подвергаются хирургическому лечению, что зачастую приводит к потере репродуктивной функции [14]. Значимость проблемы гиперпластических процессов эндометрия прежде всего связана с их высокой распространенностью в женской популяции, а также склонностью к рецидивированию и злокачественной трансформации.

По-прежнему остается открытым вопрос об изменении структуры и свойств эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов, связанных с наличием полиморфизмов кодирующих их генов (*ESR1* и *PRG*) [15, 16].

К настоящему времени известно, что эстрогены связываются с ядерными рецепторами двух типов — α и β (ER α и ER β). Рецепторы эстрогена функционируют по классическому механизму лиганд-зависимой транскрипции с последующей регуляцией экспрессии генов. Ген эстрогенового рецептора α (*ESR1*) локализован на длинном плече 6 хромосомы (локус q24–27). Нарушения в гене рецептора *ESR1* приводят к нарушениям чувствительности рецепторов к гормонам и даже к ее утрате.

Более всего изучен полиморфизм, состоящий из замены нуклеотида тимина на цитозин (T397C) PvuII в первом интроне гена и замены аденина на гуанин (A351G) XbaI в интронной области гена. По данным литературы, полимор-

физм интронной области гена *ESR1* (PvuII) связан с риском появления ДДМЖ [15]. Подтверждена также важная роль эстрогенов в регуляции пролиферации клеток эндометрия, ангиогенезе и воспалении.

Эффекты прогестерона в значительной степени зависят от функционального состояния α - и β -рецепторов [7]. Известно, что β -тип рецептора обеспечивает стимулирующее пролиферативное влияние прогестерона на клетку, а α -тип подавляет результат действия гормона [17]. Наличие полиморфизма гена *PRG* может быть причиной возникновения неполноценных форм PR с нарушением лиганд- и гормон-связывающих зон, что подтверждается нарушением действия прогестерона в тканях. Дефицит прогестерона делает возможной избыточную пролиферацию не только эпителиальных клеток, но и соединительнотканного компонента молочной железы. При этом экспрессия гена рецепторов прогестерона регулируется уровнем эстрогенов [18].

Распространенность гиперпластических процессов в молочных железах и эндометрии, отсутствие маркеров диагностики и прогнозирования развития патологического процесса определило выбор темы данного исследования.

Цель исследования: оценить роль изменений полиморфизма генов *ESR1* и *PRG* в развитии ДДМЖ у женщин репродуктивного возраста с ГЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 105 женщин в возрасте 18–49 лет, которые наблюдались и лечились в ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы» в 2018–2019 гг. Критерием включения и стратификации пациенток по группам являлось наличие доброкачественных заболеваний молочных желез, диагностированных с помощью УЗИ и маммографии, и структурных изменений эндометрия, по данным морфологического исследования.

Сформированы три группы: I группа — 36 пациенток с диагнозом ДДМЖ, II группа — 27 женщин с ГЭ без атипии, III группа — 42 больные с ДДМЖ при ГЭ без атипии. Пациентки с заболеванием молочных желез были разделены на подгруппы с диффузными и узловыми формами

ДДМЖ: у 58 женщин наблюдались диффузные формы ДДМЖ, а у 20 — узловые. Диффузные формы ДДМЖ встречались у 27 пациенток в I группе и у 31 женщины в III группе, а узловые формы — у 9 женщин в I группе и у 11 пациенток в III группе.

Проведено исследование полиморфизмов гена *ESR1* эстрогеновых и гена *PRG* прогестероновых рецепторов, соотношения их изоформ в сыворотке крови. С помощью фенольно-хлороформной экстракции производилось определение геномной ДНК. Анализ полиморфизмов генов *ESR1* и *PRG* осуществляли методом ПЦР флуоресцентной детекции генотипирования с помощью TaqMan зондов.

При помощи непараметрического критерия Краскелла — Уоллиса группы оценивали по количественной шкале. Для определения достоверности непараметрических количественных данных использован критерий Манна — Уитни. Анализ различий количественных показателей в связанных выборках производился на основе непараметрического критерия Вилкоксона. За критерий статистической значимости принята величина $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование полиморфизма гена *ESR1*

Частота аллелей PvuII C/T гена *ESR1* показана в таблице 1. Из представленных данных видно, что в I и III группах аллель CC встречалась у каждой четвертой женщины. Аллель TC обнаруживалась у каждой второй пациентки с ГЭ, аллель TT определялась в среднем у каждой третьей пациентки во всех группах. По полиморфизму PvuII C/T гена *ESR1* не выявлены значимые различия между группами.

При анализе частоты аллелей PvuII C/T гена *ESR1* у женщин с диффузными и узловыми формами ДДМЖ, приведенной в таблице 2, аллель CC определялась почти у каждой второй женщины с узловыми формами, а аллель TC — примерно у каждой второй пациентки с диффузными формами и у каждой четвертой с узловыми. Аллель TT тоже наблюдалась у каждой четвертой участницы с узловыми формами. Обнаружены значимые различия между подгруппами с разными формами ДДМЖ по распространенности аллели CC ($p = 0,014$).

Частота аллелей XbaI A/G гена *ESR1* отображена в таблице 3. Аллель AA имела в среднем у каждой второй пациентки во всех группах. Аллель AG была во II группе у каждой третьей женщины. Аллель GG встречалась в I группе примерно у каждой третьей пациентки. Выявлены значимые различия между I и III группами по частоте аллели GG ($p = 0,015$).

Анализ частоты аллелей XbaI A/G гена *ESR1* у женщин с диффузными и узловыми формами ДДМЖ показал, что аллель AA наблюдалась у каждой второй пациентки с диффузными и узловыми формами ДДМЖ, аллель AG — примерно у каждой третьей (табл. 4). Аллель GG определялась у каждой четвертой участницы с узловыми формами

Таблица 1 / Table 1

Частота аллелей PvuII C/T гена *ESR1* в группах исследования, n (%)
Rate of PvuII C/T alleles of *ESR1* gene in study groups, n (%)

Группы / Groups	CC	TC	TT
I (n = 36)	9 (25,0)	13 (36,1)	14 (38,9)
II (n = 27)	3 (11,1)	14 (51,9)	10 (37,0)
III (n = 42)	12 (28,6)	17 (40,4)	13 (31,0)

Таблица 2 / Table 2

Частота аллелей PvuII C/T гена *ESR1* у женщин с диффузными и узловыми формами доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), n (%)
Rate of PvuII C/T alleles of *ESR1* gene in women with diffuse and nodal benign mammary dysplasia (BND), n (%)

Формы ДДМЖ / Forms of BND	CC	TC	TT
Диффузная / Diffuse (n = 58)	11 (19,0)	25 (43,1)	22 (37,9)
Узловая / Nodal (n = 20)	10 (50,0)*	5 (25,0)	5 (25,0)

* Отличие от женщин с диффузной формой доброкачественной дисплазии молочных желез статистически значимо ($p = 0,014$).

* Statistically significant difference vs. women with diffuse benign mammary dysplasia ($p = 0,014$).

Таблица 3 / Table 3

Частота аллелей XbaI A/G гена *ESR1* в группах исследования, n (%)
Rate of XbaI A/G alleles of *ESR1* gene in study groups, n (%)

Группы / Groups	AA	AG	GG
I (n = 36)	18 (50,0)	8 (22,2)	10 (27,8)*
II (n = 27)	14 (51,9)	9 (33,3)	4 (14,8)
III (n = 42)	21 (50,0)	18 (42,9)	3 (7,1)

* Отличие от III группы статистически значимо ($p = 0,015$).

* Statistically significant differences vs. group III ($p = 0,015$).

Таблица 4 / Table 4

Частота аллелей XbaI A/G гена *ESR1* у женщин с диффузными и узловыми формами доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), n (%)
Rate of XbaI A/G alleles of *ESR1* gene in women with diffuse and nodal benign mammary dysplasia (BND), n (%)

Формы ДДМЖ / Forms of BND	AA	AG	GG
Диффузная / Diffuse (n = 58)	30 (51,7)	20 (34,5)	8 (13,8)
Узловая / Nodal (n = 20)	9 (45,0)	6 (30,0)	5 (25,0)

ДДМЖ. Значимые различия между подгруппами с диффузными и узловыми формами ДДМЖ по распространенности полиморфизма XbaI A/G не найдены.

Исследование частоты полиморфизмов гена *PRG*

При сравнении частоты аллелей Val660Leu гена *PRG* обнаружилось, что аллель GG довольно редко встречалась во всех группах (табл. 5). Аллель GT была почти у каждой третьей женщины во II и III группах. Аллель TT наблюдалась у большинства участниц исследования. По распространенности

Таблица 5 / Table 5

Частота аллелей Val660Leu гена PRG в группах исследования, n (%)
Rate of Val660Leu alleles of PRG gene in study groups, n (%)

Группы / Groups	GG	GT	TT
I (n = 36)	2 (5,5)	5 (13,9)	29 (80,6)
II (n = 27)	1 (3,7)	8 (29,6)	18 (66,7)
III (n = 42)	1 (2,4)	12 (28,6)	29 (69,0)

полиморфизма Val660Leu гена PRG не выявлены значимые различия между группами.

Частота аллелей Val660Leu гена PRG у женщин с диффузными и узловыми формами ДДМЖ представлена в таблице 6. Аллель GG у них наблюдалась редко. Аллель GT обнаруживалась у каждой четвертой женщины с диффузными формами ДДМЖ. Аллель TT найдена у большинства пациенток обеих подгрупп. Значимые различия между пациентками с диффузными и узловыми формами ДДМЖ по частоте полиморфизма Val660Leu отсутствовали.

Сравнительный анализ частоты аллелей +331G/A гена PRG (табл. 7) выявил, что аллель GG есть почти у каждой участницы исследования. Аллель GA обнаруживалась не очень часто, данные по аллели AA не найдены. Значимых различий между группами по распространенности полиморфизма +331G/A гена PRG не было.

В таблице 8 представлена распространенность аллелей +331G/A гена PRG у женщин с диффузными и узловыми формами ДДМЖ. Аллель GG имела у большинства участниц обеих подгрупп. Аллель GA обнаружена у каждой пятой женщины с диффузными и у каждой десятой с узловыми формами ДДМЖ. Аллель AA не удалось определить ни в одном случае. Не обнаружены значимые различия между подгруппами по частоте полиморфизма +331G/A.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из полученных нами данных следует вывод, что полиморфизм гена ESR1 эстрогеновых рецепторов связан с гиперпластическими процессами в молочных железах и матке. Статистически значимая разница прослеживается по частоте аллели CC (PvuII) гена ESR1 между женщинами с диффузными и узловыми формами доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), а также по распространенности аллели GG (XbaI) гена ESR1 между пациентками с ДДМЖ и ДДМЖ при гиперплазии эндометрия без атипии.

Сочетанное развитие гиперпластических процессов в эндометрии и молочных железах определяется специфич-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Доброкачественные заболевания молочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 272 с. [Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Benign mastopathies. M.: GEOTAR-Media; 2018. 272 p. (in Russian)]
- Керчелаева С.Б., Сметник А.А., Беспалов В.Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема. Рус. мед. журн. 2016; 15: 1018–25. [Kerchelaeva S.B., Smetnik A.A., Bepalov V.G. Mastopathy and breast cancer prevention as interdisciplinary problem. Rus. Med. J. 2016; 15: 1018–25. (in Russian)]
- Радзинский В.Е., Фукс А.М. Гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1104 с. [Radzinsky V.E., Fuks A.M. Gynaecology. M.: GEOTAR-Media; 2019. 1104 p. (in Russian)]

Таблица 6 / Table 6

Частота аллелей Val660Leu гена PRG у женщин с диффузными и узловыми формами доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), n (%)
Rate of Val660Leu alleles of PRG gene in women with diffuse and nodal benign mammary dysplasia (BND), n (%)

Формы ДДМЖ / Forms of BND	GG	GT	TT
Диффузная / Diffuse (n = 58)	2 (3,5)	14 (24,1)	42 (72,4)
Узловая / Nodal (n = 20)	1 (5,0)	3 (15,0)	16 (80,0)

Таблица 7 / Table 7

Частота аллелей +331G/A гена PRG в группах исследования, n (%)
Rate of +331G/A alleles of PRG gene in study groups, n (%)

Группы / Groups	GG	GA	AA
I (n = 36)	30 (83,3)	6 (16,7)	–
II (n = 27)	23 (85,2)	4 (14,8)	–
III (n = 42)	35 (83,3)	7 (16,7)	–


Таблица 8 / Table 8

Частота аллелей +331G/A гена PRG у женщин с диффузными и узловыми формами доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), n (%)
Rate of +331G/A alleles of PRG gene in women with diffuse and nodal benign mammary dysplasia (BND), n (%)

Формы ДДМЖ / Forms of BND	GG	GA	AA
Диффузная / Diffuse (n = 58)	47 (81,0)	11 (19,0)	–
Узловая / Nodal (n = 20)	18 (90,0)	2 (10,0)	–

ностью в системе полиморфизма генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Ассоциация различных комбинаций генов предрасположенности свидетельствует о наличии специфического для каждого клинико-патогенетического варианта ДДМЖ (диффузных или локализованных форм) сочетания генотипов.

- Покуль Л.В., Чугунова Н.А. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции. Доктор.Ру. 2016; 3(120): 18–24. [Pokul L.V., Chugunova N.A. Oxidative stress as one of the causes of benign mammary dysplasias and potentials for its management. Doctor.Ru. 2016; 3(120): 18–24. (in Russian)]
- Высоцкая И.В., Летягин В.П., Черенков В.Г. и др. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016; 12(3): 45–52. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Cherenkov V.G. et al. Clinical guidelines of the Russian Society of Oncomammologists for the prevention of breast cancer, differential

- diagnosis, treatment of precancerous and benign breast diseases. *Tumors of Female Reproductive System*. 2016; 12(3): 43–52. (in Russian)]
6. Овсянникова Т.В. Доброкачественные заболевания молочных желез — антипролиферативная терапия. *Рус. мед. журн. Мать и дитя*. 2018; 1(1): 67–70. [Ovsyannikova T.V. Benign breast diseases — antiproliferative therapy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018; 1(1): 67–70. (in Russian)]
 7. Радзинский В.Е. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. М.: Редакция журнала *StatusPraesens*; 2017. 352 с. [Radzinsky V.E. *Mammary medicine and gynaecological disorders*. М.: *StatusPraesens*; 2017. 352 p. (in Russian)]
 8. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1008 с. [Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al. *Gynaecology. National guide*. М.: GEOTAR-Media; 2019. 1008 p. (in Russian)]
 9. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В. и др. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации. М.; 2018. 49 с. [Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artyuk N.V. et al. *Benign mammary dysplasia. Clinical recommendations*. М.: 2018. 49 p. (in Russian)]
 10. Хамошина М.Б., Паренкова И.А. Не игнорировать мастопатию — не допускать рака. Новый вектор тактики при мастопатии: активная профилактика: информационное письмо. М.: Редакция журнала *StatusPraesens*; 2015. 24 с. [Khamoshina M.B., Parenkova I.A. Not ignoring mastopathy means preventing cancer. A new vector in mastopathy management — active prevention: a letter of information. М.: *StatusPraesens*; 2015. 24 p. (in Russian)]
 11. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015; 11(4): 58–70. [Bespalov V.G., Travina M.L. *Fibrocystic disease and breast cancer risk (a review of literature)*. *Tumors of Female Reproductive System*. 2015; 11(4): 58–70. (in Russian)]. DOI: 10.17 650 / 1994-4098-2015-11-4-58-70
 12. Григоренко А.Н., Гордийчук А.Б. Гиперплазия эндометрия: вопросов больше, чем ответов. *Репродуктивная эндокринология*. 2017; 3(35): 31–43. [Grygorenko A.N., Gordiychuk A.B. *Endometrial hyperplasia: there are more questions than answers*. *Reproductive Endocrinology*. 2017; 3(35): 31–43. (in Russian)]
 13. Серов В.Н. Гормонально-метаболические изменения при пролиферативных процессах и предраке женских половых органов. *Доктор.Ру*. 2018; 2(146): 11–14. [Serov V.N. *Hormonal and metabolic changes in proliferative processes and precancerous lesions of the female reproductive organs*. *Doctor.Ru*. 2018; 2(146): 11–14. (in Russian)].
 14. Вовк И.Б., Горбань Н.Е., Борисюк О.Ю. Гиперплазия эндометрия (клиническая лекция). *Здоровье женщины*. 2016; 5(111): 10–17. [Vovk I.B., Gorban N.E., Borysiuk O.Yu. *Endometrial hyperplasia (clinical lecture)*. *Health of Woman*. 2016; 5(111): 10–17. (in Russian)]. DOI: 10.15574/HW.2016.111.10
 15. Nyante S.J., Gammon M.D., Kaufman J.S. Genetic variation in estrogen and progesterone pathway genes and breast cancer risk: an exploration of tumor subtype-specific effects. *Cancer Causes Control*. 2015; 26(1): 121–31. DOI: 10.1007/s10552-014-0491-2
 16. Zhang Y., Zhao D., Gong C. et al. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: asystematic review and meta-analysis. *World J. Surg. Oncol*. 2015; 13: 208. DOI: 10.1186/s12957-015-0619-1
 17. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. *Мастопатия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 320 с. [Kaprin A.D., Rozhkova N.I. *Mastopathy*. М.: GEOTAR-Media; 2019. 320 p. (in Russian)]
 18. Diep C.H., Ahrendt H., Lange C.A. Progesterone induces progesterone receptor gene (PGR) expression via rapid activation of protein kinase pathways required for cooperative estrogen receptor alpha (ER) and progesterone receptor (PR) genomic action at ER/PR target genes. *Steroids*. 2016; 114: 48–58. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.09.004 

Поступила / Received: 04.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 23.04.2021



Современные аспекты генетической диагностики недостаточности 21-гидроксилазы

Н.С. Осиновская^{1,2}, Ю.А. Насыхова¹, М.И. Ярмолинская^{1,2}, О.Б. Главнова¹, А.С. Глотов¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; Россия,

г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть современные особенности генетической диагностики недостаточности 21-гидроксилазы.

Основные положения. Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) представляет собой группу патологий с аутосомно-рецессивным типом наследования, возникновение которых связано с дефектом одного из ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола. В настоящее время получены сведения о генетических особенностях ВДКН, включающие данные о недостаточности 21-гидроксилазы. Разработаны методы неонатального скрининга, пренатальной и постнатальной диагностики дефицита 21-гидроксилазы. Установлено, что своевременная диагностика и правильное лечение способствуют нормальному физическому и психическому развитию пациента. Молекулярно-генетическое тестирование на ВДКН, вызванную дефицитом 21-гидроксилазы, широко распространено как в России, так и во всем мире и имеет большое значение для дифференциальной диагностики, выявления носителей патогенных вариантов в гене *CYP21A2* и адекватного медико-генетического консультирования.

Наилучшей стратегией для генетической диагностики недостаточности 21-гидроксилазы является 2-этапный анализ гена *CYP21A2*. Исследование должно включать как анализ последовательности гена и выявление точечных замен, небольших делеций и дупликаций (например, секвенирование по Сэнгеру или Next Generation Sequencing), так и обнаружение протяженных делеций и дупликаций (multiplex ligation dependent probe amplification, полимеразная цепная реакция в реальном времени). Такой комплексный подход поможет найти большинство типов потенциальных изменений.

Заключение. Правильно выбранные методы генетического тестирования позволяют установить патогенные варианты в гене *CYP21A2*, оценить возможную степень клинического проявления заболевания как при проведении пренатального исследования, так и в случае неустановленной клинической формы ВДКН; назначить адекватную терапию и обеспечить медико-генетическое консультирование с целью определения тактики ведения пациента, в том числе при планировании беременности у женщин с установленным диагнозом ВДКН.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, ген *CYP21A2*, генетическая диагностика, 21-гидроксилаза.

Вклад авторов: Осиновская Н.С. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Насыхова Ю.А., Главнова О.Б. — проверка и редактирование содержания статьи; Ярмолинская М.И. — разработка концепции, проверка и редактирование содержания статьи; Глотов А.С. — утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: Работа выполнена в рамках темы ПНИ № АААА-А20-120041390028-0.

Для цитирования: Осиновская Н.С., Насыхова Ю.А., Ярмолинская М.И., Главнова О.Б., Глотов А.С. Современные аспекты генетической диагностики недостаточности 21-гидроксилазы. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 73–79. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-73-79

Current Aspects of Genetic Diagnosis of 21-Hydroxylase Insufficiency

N.S. Osinovskaya^{1,2}, Yu.A. Nasykhova¹, M.I. Yarmolinskaya^{1,2}, O.B. Glavnova¹, A.S. Glotov¹

¹ Scientific and Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott; 3 Mendeleevskaya liniya, St. Petersburg, Russian Federation 199034

² I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Russian Ministry of Health; 41 Kirochnaya St. Petersburg, Russian Federation 191015

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss the current peculiarities of 21-hydroxylase insufficiency diagnostics.

Key Points. Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of autosomal-recessive pathologies, associated with a defective enzyme or transport protein participating in cortisol biosynthesis. Currently, there is information on CAH genetics including information on 21-hydroxylase insufficiency. Neonatal screening, antenatal and postnatal methods to diagnose 21-hydroxylase deficit have been developed. Timely diagnosis and correct therapy have been found to facilitate normal physical and mental development of patients. Molecular genetic

Осиновская Наталья Сергеевна (**автор для переписки**) — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории геномики с группой биоресурсной коллекции отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ АГР им. Д.О. Отта»; ассистент кафедры медицинской генетики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 3190-2307. <https://orcid.org/0000-0001-7831-9327>. E-mail: natosinovskaya@mail.ru

Насыхова Юлия Алмазовна — к. б. н., руководитель лаборатории геномики с группой биоресурсной коллекции отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ АГР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 9661-9416. <https://orcid.org/0000-0002-3543-4963>. E-mail: yulnasa@gmail.com
(Окончание на с. 74.)



testing for CAH associated with 21-hydroxylase deficit is widely used both in Russia and globally and is of importance for differential diagnosis, identification of pathogenic *CYP21A2* gene carriers and adequate genetic counselling.

The best strategy to diagnose 21-hydroxylase insufficiency is 2-stage *CYP21A2* gene analysis. The test should include both gene sequence analysis and identification of point replacements, minor deletions and duplication (e.g., dideoxynucleotide chain-termination method or Next Generation Sequencing), and identification of extended deletions and duplication (multiplex ligation dependent probe amplification, real-time polymerase chain reaction). Such a comprehensive approach can help finding a majority of types of possible changes.

Conclusion. Correct genetic testing methods ensure detection of pathogen variants in *CYP21A2* gene; evaluation of the possible rate of clinical manifestations of the disease, both during antenatal testing and if an unknown clinical CAH form is encountered; prescribing an adequate therapy; and ensuring genetic counselling in order to develop a management strategy, including when planning for pregnancy in a woman with confirmed CAH.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia, *CYP21A2* gene, genetic counselling, 21-hydroxylase.

Contributions: Osinovskaya, N.S. — thematic publications reviewing; text of the manuscript; Nasykhova, Yu.A. and Glavnova, O.B. — text review and editing; Yarmolinskaya, M.I. — concept; text review and editing; Glotov, A.S. — approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The work is prepared as a part of topic No. AAAA-A20-120041390028-0.

For citation: Osinovskaya N.S., Nasykhova Yu.A., Yarmolinskaya M.I., Glavnova O.B., Glotov A.S. Current Aspects of Genetic Diagnosis of 21-Hydroxylase Insufficiency. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 73–79. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-73-79

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) относится к группе заболеваний, в основе которых лежат нарушения в процессе биосинтеза глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Дефицит ферментов стероидогенеза приводит к снижению выработки кортизола. По механизму отрицательной обратной связи недостаток кортизола вызывает повышение уровня адренокортикотропного гормона, что оказывает стимулирующее действие на кору надпочечников, а в дальнейшем приводит к ее гипертрофии и затем — к гиперплазии коркового слоя коры надпочечников и накоплению предшественников стероидов проксимальнее возникшего ферментативного блока.

При всех формах ВДКН ферментативные дефекты могут быть частичными или полными, что видно по широкому спектру клинических проявлений. Клиническая картина может включать различные симптомы, такие как надпочечниковая недостаточность, генитальная неопределенность и гиперандрогения (гирсутизм, акне и т. д.). Кроме того, возможны нарушения менструального цикла, невынашивание беременности или бесплодие. Серьезность и клинические особенности ВДКН варьируют в зависимости от ферментативного дефекта и остаточной активности фермента [1].

В настоящее время описаны семь форм ВДКН:

- липоидная гиперплазия коры надпочечников (дефицит StAR-протерина);
- дефицит 20,22-десмолазы;
- дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы;
- дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы;
- дефицит 21-гидроксилазы;
- дефицит 11 β -гидроксилазы;
- дефицит оксидоредуктазы.

Более чем в 95% случаев причиной ВДКН является недостаточность фермента 21-гидроксилазы. На втором месте находится гипертоническая форма ВДКН, которая проявляется при дефиците 11 β -гидроксилазы и встреча-

ется, по данным литературы, примерно у 1 из 100 000 новорожденных [2].

ВДКН включена в программу «Национальные приоритетные проекты» и введена в неонатальный скрининг с 2006 г. [3]. Ранее в клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при ВДКН, опубликованных в 2016 г., было указано, что при положительных или сомнительных результатах определения уровня 17-гидроксипрогестерона как основного диагностического критерия при недостаточности 21-гидроксилазы необходимо проведение нагрузочного теста с тетракозактидом (Синактеном) [4]. Более того, для генетического консультирования далее предлагалось проводить генотипирование (2В) [4].

Так как в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют зарегистрированные препараты тетракозактида, а отечественный аналог не создан, проведение пробы становится невозможным. Вместе с тем в планируемом проекте новых рекомендаций предполагается продолжить осуществление генотипирования для генетического консультирования при положительных или пограничных результатах определения уровня 17-гидроксипрогестерона и невозможности проведения пробы с тетракозактидом [5].

Генотипирование является завершающим этапом верификации признаков, характерных для ВДКН, выявленных на более ранних этапах скрининга новорожденных. Кроме того, оно используется для решения спорных вопросов, возникающих при диагностике стертой (неклассической) формы, которая становится одной из причин нарушения репродуктивного здоровья (бесплодия, невынашивания беременности и т. д.).

Разработка оптимального подхода к молекулярной диагностике ВДКН необходима для получения корректных результатов генетического тестирования и проведения адекватного лечения пациентов с данным заболеванием.

Ярмолинская Марина Игоревна — профессор РАН, д. м. н., профессор, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза» ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 3686-3605. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Главнова Ольга Борисовна — врач-эндокринолог отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 8040-5425. <https://orcid.org/0000-0001-6087-252X>. E-mail: o.glavnova@mail.ru

Глотов Андрей Сергеевич — д. б. н., руководитель отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИАГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 1406-0090. <https://orcid.org/0000-0002-7465-4504>. E-mail: anglotov@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 73.)

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДЕФИЦИТЕ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ

При дефиците 21-гидроксилазы, фермента цитохрома P450 (P450C21), участвующего в биосинтезе кортизола и альдостерона, 21-гидроксилирование нарушается в пучковой зоне коры надпочечников. Таким образом, 17-гидроксипрогестерон и прогестерон не преобразуются в 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон соответственно (рис. 1).

Вследствие снижения концентраций альдостерона и кортизола уровень аденокортикотропного гормона увеличивается, что приводит к перепроизводству и накоплению гормонов-предшественников кортизола (особенно 17-гидроксипрогестерона), которые конвертируются в андростерон и тестостерон [6, 7]. Клинические проявления заболевания широко варьируют в зависимости от степени избытка андрогенов, а также от степени снижения концентраций кортизола и альдостерона.

Принято выделять классическую форму заболевания с выраженной недостаточностью 21-гидроксилазы, которая проявляется внутриутробной вирилизацией, и неклассическую форму с умеренно выраженным ферментативным дефектом, проявляющуюся в постнатальном периоде. Классическую форму подразделяют на сольтерьяющую (более 75% больных), при которой нарушен синтез альдостерона, и простую вирильную форму (приблизительно 25%) [8–10].

При сольтерьяющей форме недостаточности 21-гидроксилазы у новорожденных могут возникать угрожающие жизни сольтерьяющие кризы. Почки теряют способность реабсорбировать ионы натрия, что приводит к нарушению солевого обмена, гипонатриемии и гиперкалиемии. Избыточная продукция андрогенов у плодов женского пола уже на ранних стадиях внутриутробного развития (начиная с 7–8 недель) вызывает появление зачатков наружных половых органов по мужскому типу [11, 12]. Степень вирилизации зависит от выраженности ферментативного дефекта.

Простая вирильная форма характеризуется прогрессирующей вирилизацией и имеет практически те же клинические проявления, что и сольтерьяющая, за исключением симптомов потери соли [13–15].

При сохранении активности фермента до 50% развивается неклассическая форма ВДКН. В отличие от классических форм она является более мягкой и не приводит к надпочечниковой недостаточности. Неклассическая форма ВДКН включает различные симптомы постнатального избытка андрогенов, такие как преждевременное пубархе, гирсутизм, акне, нарушение менструального цикла, невынашивание беременности, бесплодие и т. д. [16, 17].

Частота ВДКН варьирует в зависимости от популяции и составляет от 1 : 5000 до 1 : 67 000 новорожденных. Согласно данным, полученным при массовых обследованиях (почти 6,5 млн новорожденных по всему миру), средняя частота заболевания — 1 на 15 000 младенцев [18, 19]. В исследовании М.А. Каревой отмечено, что частота классических вариантов дефицита 21-гидроксилазы в России оказалась выше среднемирового показателя и составляет 1 случай на 10 000 новорожденных [20].

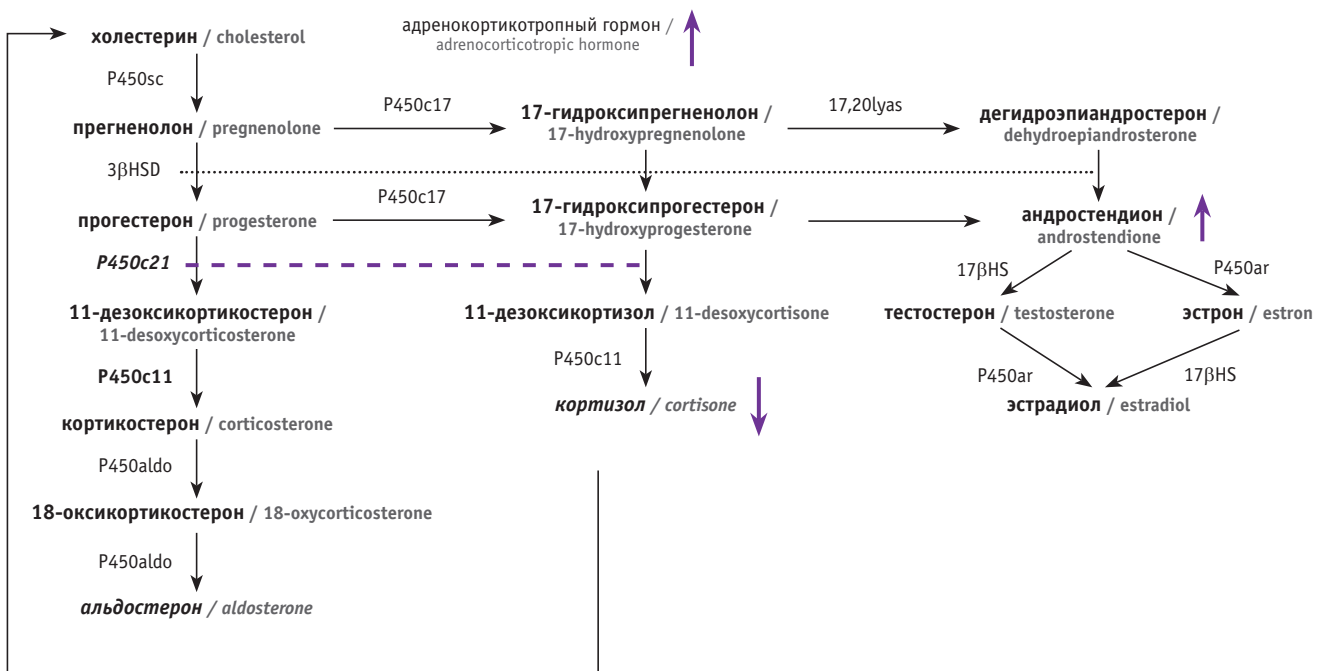
Неклассическая форма ВДКН встречается гораздо чаще [21]. Она выявляется у 0,1–0,2% населения в европейской популяции, в некоторых областях ее распространенность доходит до 10% [22], что значительно выше, чем ранее предполагалось в программах неонатального скрининга.

Нарушения в работе фермента 21-гидроксилазы возникают в результате наличия патогенных вариантов в гене *CYP21A2*, кодирующем данный фермент. Ген 21-гидроксилазы *CYP21A2* картирован на коротком плече хромосомы 6 (6p21.3) [23].

Функциональный ген *CYP21A2* и его высокоомологичный псевдоген *CYP21A1P* расположены внутри главного комплекса гистосовместимости (МНС) в очень варибельном локусе 6p21.33 [24]. До клонирования гена *CYP21A2* пренатальную диагностику ВДКН проводили с помощью HLA-типирования [25].

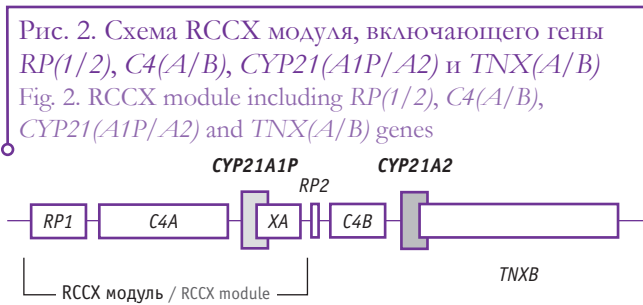
Как функциональный ген *CYP21A2*, так и псевдоген *CYP21A1P* образуют генетическую единицу — модуль RCCX — с несколькими соседними генами, включая ген *TNXB*.

Рис. 1. Схема биосинтеза гормонов в коре надпочечников
Fig. 1. Gene biosynthesis in adrenal cortex



Описаны вариации числа копий для локуса RCCX, причем нормой считается наличие двух модулей (рис. 2) [26]. Большинство вариантов, нарушающих функцию 21-гидроксилазы, являются результатом рекомбинационных событий или генной конверсии между функциональным геном *CYP21A2* и функционально неактивным псевдогеном *CYP21A1P* [27, 28].

На сегодняшний день в мире описаны более 200 мутаций в гене *CYP21A2*. Р. Concolino и А. Costella выделили 233 патогенных варианта, приводящих к заболеванию [29]. Однако существуют наиболее часто встречающиеся патогенные варианты, которые представляют около 75% всех аллелей при ВДКН (табл.). Кроме того, известно, что патогенные варианты в экзоне 6 гена *CYP21A2*: Ile237Asn, Val238Glu и Met240Lys — наследуются обычно кластером [30].



Конверсии, включающие несколько экзонов, а также крупные делеции, захватывающие область протяженностью до 30 т. п. н. с точками разрыва между экзонами 2 и 8 генов *CYP21A1P* и *CYP21A2*, составляют около 20–30% патогенных вариантов при ВДКН [33]. И лишь небольшое количество вариантов гена *CYP21A2*, влияющих на функцию 21-гидроксилазы (~10%), представляют собой новые варианты, не являющиеся производными генной конверсии между геном и псевдогеном [9].

Возможны два подхода к проведению пренатального молекулярно-генетического исследования или выявлению гетерозиготного носительства у родственников пробанда при наличии недостаточности 21-гидроксилазы:

- 1) прямой, основанный непосредственно на идентификации патогенного варианта [34];
- 2) косвенный (непрямой) анализ наследования полиморфных генетических маркеров (например, HLA локуса), сцепленных с геном заболевания, у больных и здоровых членов семьи, в том числе с целью проведения пренатальной диагностики [25].

Главное преимущество прямого подхода в диагностике недостаточности 21-гидроксилазы — возможность судить о наличии или отсутствии соответствующей мутации по анализу ДНК одного индивидуума. Такой подход особенно важен для семей с высоким риском рождения ребенка с ВДКН,

Таблица / Table

Наиболее частые патогенные варианты в гене *CYP21A2* [31]
 Most common pathogenic variants in *CYP21A2* gene [31]

dbSNP	GRch38.p12 NC_000006.12	Комплементарная ДНК NM_000500.9 / Complementary DNA NM_000500.9	Белок NP_000491.4 / Protein NP_000491.4	Экзон/интрон / Exon/intron	Остаточная активность фермента, %* / Residual enzyme activity, %*	Форма врожденной дисфункции коры надпочечников / Form of congenital adrenal hyperplasia
rs9378251	chr6:32038514	c.92C>T	Pro31Leu	Экзон 1 / Exon 1	30–60	Неклассическая форма (НФ) / Non-classical form (NF)
rs6467	chr6:32039081	c.293-13C>G	Нарушения сплайсинга / Impaired splicing	Интрон 2 / Intron 2	< 2	Сольтеряющая форма (СТФ)/ простая вирильная форма (ПФ) / Salt-losing form (SLF)/ simple virile form (SF)
rs387906510	chr6:32039133-32039140	c.332_339del	Gly111fs	Экзон 3 / Exon 3	0	СТФ / SLF
rs6475	chr6: 32039426	c.518T>A	Ile173Asn	Экзон 4 / Exon 4	3–7	ПФ / SF
rs1554299737	chr6: 32039807	c.710T>A	Ile237Asn	Экзон 6 / Exon 6	0	СТФ / SLF
rs12530380	chr6: 32039810	c.713T>A	Val238Glu			
rs6476	chr6: 32039816	c.719T>A	Met240Lys			
rs6471	chr6: 32040110	c.844G>T	Val282Leu	Экзон 7 / Exon 7	20–50	НФ / NF
rs267606756	chr6:32040182	c.923dup	Leu 308fs	Экзон 7 / Exon 7	0	СТФ / SLF
rs7755898	chr6:32040421	c.955C>T	Gln319*	Экзон 8 / Exon 8	0	СТФ / SLF
rs7769409	chr6: 32040535	c.1069C>T	Arg357Trp	Экзон 8 / Exon 8	2	СТФ/ПФ / SLF/SF
rs6445	chr6: 3204100	c.1360C>T	Pro454Ser	Экзон 10 / Exon 10	20–50	НФ / NF

* По данным А. Rodríguez и соавт. [32].

* Source: A. Rodríguez et al. [32].

где уже погиб больной ребенок. Диагностика носительства мутации у членов такой семьи и, в особенности, пренатальная диагностика возможны только при наличии идентифицируемых мутаций у обоих родителей.

Поскольку более 70% «мутантных» аллелей несут один из 10 известных вариантов, описанных в международных базах данных, большинство случаев недостаточности 21-гидроксилазы при точно установленном по клиническим признакам диагнозе можно выявить путем скрининга таких мажорных вариантов. Для них разработаны специальные методы детекции, которые претерпели определенную эволюцию. Обычно проводят поэтапный поиск генетических вариантов, вовлеченных в развитие дефицита 21-гидроксилазы, с использованием различных молекулярно-генетических методов, что позволяет быстро идентифицировать наиболее распространенные варианты, вызывающие ВДКН, и потом, при необходимости, исследовать более редкие мутации.

Существуют различные методы генетической диагностики ВДКН. К ранним относят метод аллель-специфической гибридизации (allele-specific oligonucleotide hybridization), метод анализа конформационного полиморфизма ДНК, SSCP (single-strand conformation polymorphism) и гетеродуплексный анализ [35]. Затем стали применять технологии, основанные на ПЦР-ПДРФ анализе. Их особенностью является то, что при исследовании осуществляют 2-этапную амплификацию необходимого фрагмента гена *CYP21A2*. Полученный продукт ПЦР первого этапа, нужный для наработки последовательности гена, а не псевдогена, используют в качестве матрицы на втором этапе, добавляя в данную реакцию специальные модифицированные олигопраймеры с целью создания специфических сайтов рестрикции на каждую мутацию [36].

К технологиям, которые стали применять позднее, можно отнести метод мини-секвенирования Multiplex SNaPShot PCR с флуоресцентными дидезоксинуклеотидами для генотипирования наиболее распространенных патогенных вариантов при ВДКН [37]. В отдельных зарубежных центрах для диагностики ВДКН используют относительно простой стрип-тест (StripAssay) [38], позволяющий идентифицировать наиболее распространенные варианты. Процедура включает три этапа: 1) выделение ДНК; 2) ПЦР-амплификацию с использованием биотинилированных праймеров; 3) гибридизацию продуктов амплификации с тест-полоской, содержащей аллель-специфичные олигонуклеотидные зонды, иммобилизованные в виде массива параллельных линий. Связанные биотинилированные последовательности обнаруживают при помощи стрептавидина-щелочной фосфатазы и субстратов различного цвета.

В случае если этими методами не выявлен ни один патогенный вариант или найден только один аллель с патогенным вариантом, для точной постановки диагноза проводят полное определение нуклеотидной последовательности (секвенирование) гена *CYP21A2* [39]. Секвенирование по Сэнгеру выполняется для нахождения клинически значимых однонуклеотидных замен, небольших делеций и вставок на протяжении всей последовательности гена. Один или несколько фрагментов, покрывающих все 10 экзонов и экзон-фланкирующие регионы интронов, специфически амплифицируются с помощью селективных праймеров для ПЦР, дифференцирующих функциональный ген *CYP21A2* от псевдогена *CYP21A1P*. Далее проводят второй этап ПЦР с целью наработки фрагмента с последующим секвенированием по Сэнгеру.

В последние годы для изучения структуры генов активно применяется метод секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS). Технологии массового парал-

лельного секвенирования быстро развиваются, и данный метод представляет собой многообещающий инструмент для разработки новых подходов к молекулярной диагностике заболеваний. Он уже используется отдельными лабораториями при недостаточности 21-гидроксилазы. Но ввиду ограниченного опыта пока невозможно давать рекомендации по обязательному его применению.

В заключениях по диагностике методом NGS рекомендовано включать больше информации по биоинформатическим параметрам и способам оценки выявленных вариантов [31].

Так как в гене *CYP21A2* могут присутствовать не только единичные миссенс-варианты, но и множественные патогенные варианты в цис-положении (как результат генных конверсий), а также делеции и дупликации различной протяженности [40], применяют метод мультиплексной лигазной реакции (multiplex ligation dependent probe amplification) с последующим разделением фрагментов на капиллярном анализаторе [41]. Для определения количества копий гена в отдельных его областях проводят анализ на основе ПЦР в реальном времени (CAH RealFast™ CNV Assay). С этой же целью и для выявления «химерных» генов, возникших после слияния гена и псевдогена, можно использовать методику, описанную в работе А.П. Баранник и соавт., основанную на выделении специфических генных вариантов с последующим проведением ферментативного гидролиза и анализа длин выявленных фрагментов [42].

Известно, что последовательность гена *CYP21A2* может включать по всей своей протяженности отдельные участки последовательности псевдогена *CYP21A1P* (результат генной конверсии), несущие патогенные варианты, поэтому генетическую диагностику надо проводить в полном объеме, возможно для конкретной лаборатории, не останавливаясь на двух выявленных вариантах. Требуется также произвести анализ идентифицированных вариантов у родителей пробанда с целью верификации диагноза.

Тяжесть клинического проявления недостаточности 21-гидроксилазы практически всегда коррелирует с типом патогенных вариантов, присутствующих в гене *CYP21A2* [43], поэтому точное и максимально полное определение патогенных вариантов, вовлеченных в развитие заболевания, играет важнейшую роль при медико-генетическом консультировании пациентов с ВДКН как для назначения соответствующей терапии, так и с целью планирования беременности в семье, имеющей ребенка с ВДКН, а также определения гетерозиготного носительства у ближайших родственников пробанда.

Интерпретация полученных результатов и адекватное медико-генетическое консультирование больного и членов его/ее семьи требуют глубоких знаний генетических основ данной патологии [44, 45].

В соответствии с руководством Общества эндокринологов по клинической практике, при рождении ребенка с ВДКН следует проводить медико-генетическое консультирование родителей [46]. Чтобы обеспечить правильное медико-генетическое консультирование, необходимо учитывать следующее:

- только анализ гена *CYP21A2* позволяет выявить и подтвердить носительство у родителей, имеющих ребенка с ВДКН, а также исключить возникновение мутации *de novo*;
- генотипирование дает возможность оценить характер патогенных вариантов для уточнения клинической формы заболевания;
- информация о патогенных вариантах помогает понять, необходимо ли пренатальное исследование в семье

гетерозиготных носителей, и определить тактику ведения беременности у пациенток с ВДКН для исключения осложнений и уменьшения риска развития вирилизации у плодов женского пола;

- генотипирование *CYP21A2* можно использовать для выявления носительства у партнеров пациентов с ВДКН или партнеров гетерозиготных носителей патогенных вариантов в гене *CYP21A2* с целью уточнения риска рождения детей с ВДКН в данных семьях;
- информация о конкретных патогенных аллельных вариантах гена *CYP21A2* и полиморфных генетических маркерах (например, HLA локуса), сцепленных с геном заболевания, позволяет обнаружить носительство патогенных аллельных вариантов у клинически бессимптомных родственников из группы риска; это облегчает пренатальное или предимплантационное генетическое тестирование в программе ЭКО при последующей беременности в условиях ограниченного времени диагностики и делает ее более надежной;
- следует рассмотреть возможность диагностики патогенных вариантов в гене 21-гидроксилазы у пациентов (и доноров) перед ЭКО в программах ВРТ [47, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Если при диагностике недостаточности 21-гидроксилазы использовать методы, которые охватывают только мажорные точечные замены, вызывающие заболевание, но не способствуют обнаружению крупных делеций/дупликаций, ограниче-

ния этих методов должны быть указаны в соответствующих генетических заключениях, поскольку в подобных случаях теряется возможность выявить определенный процент нарушений, включающих крупные перестройки гена *CYP21A2*.

Идентификация одного патогенного варианта в исследуемом гене, вызывающего заболевание, не исключает наличия других, не охваченных используемым методом анализа. Этот факт также следует упомянуть в генетических заключениях и учитывать при медико-генетическом консультировании [31]. Тем не менее все упомянутые методы имеют ограничения, и ни один из них не может идентифицировать 100% возможных вариантов из-за сложности локуса *CYP21A2*.

Наилучшей стратегией для генетической диагностики недостаточности 21-гидроксилазы является 2-этапный анализ гена *CYP21A2*. Исследование должно включать не только анализ последовательности гена и выявление точечных замен, небольших делеций и дупликаций (например, секвенирование по Сэнгеру или Next Generation Sequencing, NGS), но и обнаружение протяженных делеций и дупликаций (multiplex ligation dependent probe amplification, ПЦР в реальном времени). Такой комплексный подход поможет найти большинство типов потенциальных изменений. И, конечно, создание таргетных панелей для анализа методом NGS, включающих кодирующие области других генов (*CYP17A1*, *HSD3B*, *HSD3B2*, *POR*), задействованных в процессах стероидогенеза, позволит максимально охватить все возможные патогенные варианты, приводящие к врожденной дисфункции коры надпочечников.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hannah-Shmouni F., Chen W., Merke D.P. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2017; 46(2): 435–58. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.01.008
2. Yuan X., Lu L., Chen S. et al. Chinese patient with 11 β -hydroxylase deficiency due to novel compound heterozygous mutation in *CYP11B1* gene: a case report. *BMC Endocr. Disord.* 2018; 18(1): 68. DOI: 10.1186/s12902-018-0295-6
3. Карева М.А. Адреногенитальный синдром: современные аспекты диагностики и лечения. *Фарматека.* 2011; 11(51): 34–9. [Kareva M.A. Adrenogenital syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment. *Farmateka.* 2011; 11(51): 34–9. (in Russian)]
4. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Молашенко Н.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. *Consilium Medicum.* 2016; 18(4): 8–19. [Melnichenko G.A., Troshina E.A., Molashenko N.V. et al. Russian Association of Endocrinologists Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood. *Consilium Medicum.* 2016; 18(4): 8–19. (in Russian)]
5. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В. и др. Проект клинических рекомендаций. Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром). 2021. URL: https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr82_vdkn_u_vzroslyh_ot_10.03.2021.pdf (дата обращения — 20.04.2021). [Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A., Adamyan L.V. et al. Draft clinical recommendations. Congenital adrenal hyperplasia (adrenogenital syndrome). 2021. URL: https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr82_vdkn_u_vzroslyh_ot_10.03.2021.pdf (Accessed April 20, 2021). (in Russian)]
6. Miller W.L. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr. Rev.* 1988; 9(3): 295–318. DOI: 10.1210/edrv-9-3-295
7. Parsa A.A., New M.I. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017; 165(Pt A): 2–11. DOI: 10.1016/j.jsmb.2016.06.015
8. New M.I., Peterson R.E. Disorders of aldosterone secretion in childhood. *Pediatr. Clin. North Am.* 1966; 13(1): 43–58. DOI: 10.1016/S0031-3955(16)31798-9
9. Speiser P.W., White P.C. Congenital adrenal hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(8): 776–88. DOI: 10.1056/NEJMra021561
10. Speiser P.W., Azziz R., Baskin L.S. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(9): 4133–60. DOI: 10.1210/jc.2009-2631
11. Miller W.L., Levine L.S. Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr.* 1987; 111(1): 1–17. DOI: 10.1016/s0022-3476(87)80334-7
12. White P.C., Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Rev.* 2000; 21(3): 245–91 DOI: 10.1210/edrv.21.3.0398
13. Kowarski A., Finkelstein J.W., Spaulding J.S. et al. Aldosterone secretion rate in congenital adrenal hyperplasia: a discussion of the theories in the pathogenesis of the salt losing form of syndrome. *J. Clin. Invest.* 1965; 44(9): 1505–13. DOI: 10.1172/JCI105257
14. Simopoulos A.P., Marshall J.R., Delea C.S. et al. Studies on the deficiency of 21-hydroxylase in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1971; 32(3): 438–43. DOI: 10.1210/jcem-32-3-438
15. Migeon C.J., Donohoue P.A. Congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency- its molecular basis and its remaining problems. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1991; 20(2): 277–96.
16. Falhammar H., Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine.* 2015; 50(1): 32–50. DOI: 10.1007/s12020-015-0656-0
17. Kohn B., Levine L.S., Pollack M.S. et al. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982; 55(5): 817–27. DOI: 10.1210/jcem-55-5-817
18. Pang S., Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *Screening.* 1993; 2(2–3): 105–39. DOI: 10.1016/0925-6164(93)90024-D

19. Grosse S.D., Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm. Res.* 2007; 67(6): 284–91. DOI: 10.1159/000098400
20. Карева М.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья: Дис. ... докт. мед. наук. М.; 2018. 214 с. [Kareva M.A. Paediatric congenital adrenal hyperplasia: epidemiology, genetic make-up, individualised approach to diagnosis and management, somatic and reproductive health monitoring: Doctoral thesis. M.; 2018. 214 p. (in Russian)]
21. Speiser P.W., Dupont B., Rubinstein P. et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 1985; 37(4): 650–67.
22. Baumgartner-Parzer S.M., Nowotny P., Waldhäusl W. et al. Carrier frequency of congenital adrenal hyperplasia (21-OH-deficiency) in a middle European population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(2): 775–8. DOI: 10.1210/JC.2004-1728
23. White P.C., New M.I., Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986; 83(14): 5111–15. DOI: 10.1073/pnas.83.14.5111
24. Higashi Y., Yoshioka H., Yamane M. et al. Complete nucleotide sequence of two steroid 21-hydroxylase genes tandemly arranged in human chromosome: a pseudogene and a genuine gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986; 83(9): 2841–5. DOI: 10.1073/pnas.83.9.2841
25. Pollack M.S., Levine L.S., O'Neill G.J. et al. HLA linkage and B14, DR1, BfS haplotype association with the genes for late onset and cryptic 21-hydroxylase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 1981; 33(4): 540–50.
26. Blanchong C.A., Zhou B., Rupert K.L. et al. Deficiencies of human complement component C4A and C4B and heterozygosity in length variants of RP-C4-CYP21-TNX (RCCX) modules in Caucasians. The load of RCCX genetic diversity on major histocompatibility complex associated disease. *J. Exp. Med.* 2000; 191(12): 2183–96. DOI: 10.1084/JEM.191.12.2183
27. Sinnott P., Collier S., Costigan C. et al. Genesis by meiotic unequal crossover of a de novo deletion that contributes to steroid hydroxylase deficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990; 87(6): 2107–11. DOI: 10.1073/PNAS.87.6.2107
28. Simonetti L., Bruque C.D., Fernández C.S. et al. CYP21A2 mutation update: comprehensive analysis of databases and published genetic variants. *Hum. Mutat.* 2018; 39(1): 5–22. DOI: 10.1002/HUMU.23351
29. Concolino P., Costella A. Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency: a comprehensive focus on 233 pathogenic variants of CYP21A2 gene. *Mol. Diagn. Ther.* 2018; 22(3): 261–80. DOI: 10.1007/S40291-018-0319-Y
30. Рахимкулова А.А., Ахметова В.Л., Малиевский О.А. и др. Врожденная дисфункция коры надпочечников: поиск мутаций в гене CYP21A2. Вестник Башкирского университета. 2013; 18(4): 1039–41. [Rakhimkulova A.A., Akhmetova V.L., Malievsky O.A. et al. Congenital adrenal hyperplasia: identification of CYP21A2 mutant alleles. *Bulletin of Bashkir University.* 2013; 18(4): 1039–41. (in Russian)]
31. Baumgartner-Parzer S., Witsch-Baumgartner M., Hoepfner W. EMQN best practice guidelines for molecular genetic testing and reporting of 21-hydroxylase deficiency. *Eur. J. Hum. Genet.* 2020; 28(10): 1341–67 DOI: 10.1038/s41431-020-0653-5
32. Rodríguez A., Ezquieta B., Labarta J.I. et al. En representación del grupo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa [Recommendations for the diagnosis and treatment of classic forms of 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia]. *An. Pediatr. (Barc.).* 2017; 87(2): 116.e1–10. DOI: 10.1016/j.anpedi.2016.12.002
33. Baumgartner-Parzer S.M., Schulze E., Waldhäusl W. et al. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Austria: identification of a novel missense mutation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(10): 4771–5. DOI: 10.1210/JCEM.86.10.7898
34. Wedell A., Luthman H. Steroid 21-hydroxylase deficiency: two additional mutations in salt-wasting disease and rapid screening of disease-causing mutations. *Hum. Mol. Genet.* 1993; 2(5): 499–504. DOI: 10.1093/HMG/2.5.499
35. Witchel S.F., Bhamidipati D.K., Hoffman E.P. et al. Phenotypic heterogeneity associated with the splicing mutation in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1996; 81(11): 4081–8. DOI: 10.1210/JCEM.81.11.8923864
36. Lee H., Chao H., Ng H. et al. Direct molecular diagnosis of CYP21 mutations in congenital adrenal hyperplasia. *J. Med. Genet.* 1996; 33(5): 371–5. DOI: 10.1136/JMG.33.5.371
37. Tokarska M., Barg E., Wikiera B. et al. Zastosowanie metody multipleksowego minisekwencjonowania (multiplex minisequencing) do wykrywania mutacji w ludzkim genie CYP21 [Multiplex minisequencing applied in detection of human functional CYP21 gene mutations]. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2007; 13(4): 183–6.
38. Németh S., Riedl S., Kriegshäuser G. et al. Reverse-hybridization assay for rapid detection of common CYP21A2 mutations in dried blood spots from newborns with elevated 17-OH progesterone. *Clin. Chim. Acta.* 2012; 414: 211–4. DOI: 10.1016/J.CCA.2012.09.013
39. Menassa R., Tardy V., Despert F. et al. p.H62L, a rare mutation of the CYP21 gene identified in two forms of 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(5): 1901–8. DOI:10.1210/JC.2007-2701
40. Concolino P., Mello E., Minucci A. et al. A new CYP21A1P/CYP21A2 chimeric gene identified in an Italian woman suffering from classical congenital adrenal hyperplasia form. *BMC Med. Genet.* 2009; 10: 72. DOI: 10.1186/1471-2350-10-72
41. Greene C.N., Cordovado S.K., Turner D.P. et al. Novel method to characterize CYP21A2 in Florida patients with congenital adrenal hyperplasia and commercially available cell lines. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2014; 1: 312–23. DOI: 10.1016/J.YMGMR.2014.07.002
42. Баранник А.П., Колтунова А.А., Озолина Л.А. и др. Новая система ДНК диагностики мутаций в гене сур21 человека, ассоциированных с врожденной гиперплазией коры надпочечников. Биоорганическая химия. 2010; 36(3): 354–65. [Barannik A.P., Koltunova A.A., Ozoliny L.A. et al. New DNA system for diagnosing CYP21 mutations associated with congenital adrenal hyperplasia. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2010; 36(3): 354–65. (in Russian)]
43. Speiser P.W., Dupont J., Zhu D. et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Invest.* 1992; 90(2): 584–95. DOI: 10.1172/JCI115897
44. Concolino P., Mello E., Minucci A. et al. Genes, pseudogenes and like genes: the case of 21-hydroxylase in Italian population. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 424: 85–9. DOI: 10.1016/j.cca.2013.05.019
45. Tsai L.P., Lee H.H. Analysis of CYP21A1P and the duplicated CYP21A2 genes. *Gene.* 2012; 506(1): 261–2. DOI: 10.1016/j.gene.2012.06.045
46. Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical practice guideline [published correction appears in *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 104(1): 39–40]. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103(11): 4043–88. DOI: 10.1210/jc.2018-01865
47. Trakakis E., Dracopoulou-Vabouli M., Dacou-Voutetakis C. et al. Infertility reversed by glucocorticoids and full-term pregnancy in a couple with previously undiagnosed nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Fertil. Steril.* 2011; 96(4): 1048–50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1103
48. Baumgartner-Parzer S., Vytiska-Binsdorfer E., Kleinle S. et al. Unexplained infertility: increased risk for 21-hydroxylase-deficiency in parents and offspring? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 182: 258–9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.014

Поступила / Received: 02.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 28.04.2021



Вирус папилломы человека: патогенез и коррекция иммунных нарушений

О.А. Гизингер, В.Е. Радзинский

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить актуальную информацию по особенностям эпидемиологии, патогенеза поражений шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), и сопутствующих иммунных нарушений на основании анализа данных, представленных в поисковых системах Pubmed, Google Scholar, Embase.

Основные положения. Клинические проявления ВПЧ включают развитие неопластических процессов шейки матки, вульвы, вагины, прямой кишки. Основным лечебным подходом при выявлении ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки является удаление пораженных тканей хирургическим путем, что не всегда эффективно, поскольку использование только хирургических процедур в 20–30% случаев приводит к возникновению рецидивов заболевания и персистенции вируса как в обработанных областях, так и в *de novo* регистрируемых очагах поражения. Патогенетические особенности ВПЧ-ассоциированных заболеваний обусловлены эволюционными аспектами развития и взаимодействия в системе «ВПЧ — макроорганизм», связаны с антимикробным потенциалом, активностью Toll-подобных рецепторов 4, 9, балансом Th1/Th2, соотношением вырабатываемых субпопуляциями Т-хелперов цитокинов и сдвигом иммунологической активности в направлении Th2.

Заключение. Препарат Иммуномакс — кислый пептидогликан растительного происхождения, распознаваемый Toll-подобными рецепторами клеток, реализующих иммунный надзор в организме, — активирует противовирусные механизмы иммунного ответа при ВПЧ-инфекции.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, иммунитет, неопластические процессы шейки матки, Toll-подобные рецепторы.

Вклад авторов: Гизингер О.А. — разработка концепции статьи, сбор материала, написание обзора, оформление рукописи для публикации; Радзинский В.Е. — редактирование и утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Гизингер О.А., Радзинский В.Е. Вирус папилломы человека: патогенез и коррекция иммунных нарушений. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 80–86. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86



Human Papillomavirus: Pathogenesis and Correction of Immune Disturbances

O.A. Gizinger, V.E. Radzinskiy

Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education);
6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

ABSTRACT

Objective of the Review: To present current information on the epidemiology and pathogenesis of cervical conditions associated with human papillomavirus (HPV), and of associated immunodysfunctions, based on the analysis of data from Pubmed, Google Scholar, Embase search systems.

Key Points. Clinical manifestations of HPV include neoplastic processes in cervix, vulva, vagina, and rectum. The primary management of HPV-associated cervical disorders is surgical resection of affected tissue; however, the approach is not always efficient, since where surgical resection is used alone, the recurrence rate is 20–30%; the virus persists not only on treated areas, but also recorded *de novo*. Pathogenic peculiarities of HPV-associated conditions are a result of evolutionary aspects of developments and interactions in the “HPV — microorganism” system; they are dependent on antibacterial potential, activity of Toll-like receptors 4, 9, Th1/Th2 balance, the balance between cytokines expressed by T-helper subpopulations and an immunocompetence shift towards Th2.

Conclusion. Immunomax, an acidic plant peptidoglycane recognisable by Toll-like receptors of cells in charge of immune surveillance in the body, activates antiviral immunity in HPV infection.

Keywords: human papillomavirus, immunity, neoplastic cervical processes, Toll-like receptors.

Contributions: Gizinger, O.A. — developed the concept of the article, collected information, composing the article, approved article for publication; Radzinskiy, V.E. — editing, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Gizinger O.A., Radzinskiy V.E. Human Papillomavirus: Pathogenesis and Correction of Immune Disturbances. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 80–86. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86

Гизингер Оксана Анатольевна (**автор для переписки**) — профессор кафедры микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. б. н., профессор. 117049, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. eLIBRARY.RU SPIN: 7205-1836. <https://orcid.org/0000-0001-9302-0155>. E-mail: OGizinger@gmail.com

Радзинский Виктор Евсеевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4507-7510. <https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>. E-mail: radzinsky@mail.ru

Генитальная папилломавирусная инфекция — одна из самых частых ИППП [1, 2]. ВПЧ обладает тропностью к эпителиоцитам слизистой оболочки аногенитального тракта, верхних дыхательных путей, эпителиоцитов, кожных покровов [1]. К клиническим проявлениям ВПЧ-инфекции относятся доброкачественные, предраковые и раковые образования шейки матки, ануса, вагины, вульвы, полового члена и ротоглотки [2].

Среди ВПЧ-ассоциированных раков у женщин встречаются раки следующих локализаций: шейки матки (49–50%), ануса (14–18%), орофарингеальный рак (14%), рак вульвы (15–16%), вагины (3–4%), прямой кишки (2%) [3, 4]. Рак шейки матки имеет высокую социальную значимость не только среди ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний, но и в целом в структуре онкологической заболеваемости и смертности: по данным 2020 г., он по-прежнему занимает 4-е место среди причин заболеваемости и смертности среди раков у женщин [5]. Рак шейки матки часто диагностируется у женщин репродуктивного и работоспособного возраста.

Недостаточно изученными, хотя и находящимися в поле пристального внимания исследователей и практических врачей, являются данные о ВПЧ-ассоциированных поражениях яичников, мочевого пузыря, почек [3, 6]. Согласно результатам ряда российских и зарубежных исследователей, ВПЧ был обнаружен в 26% случаев в ткани яичников при наличии в них пролиферативного процесса [5, 7]. Тревожным фактом является то, что частота встречаемости ВПЧ в тканях карциномы яичников гораздо выше, чем в контрольных образцах, в среднем на $42,0 \pm 4,12\%$. Типы ВПЧ 16, 18, 45 имеют положительную корреляцию с поздними стадиями рака яичников, в то время как в здоровой ткани яичников типы ВПЧ 6, 11 присутствовали в незначительном проценте случаев [8]. Представлены данные о положительной молекулярно-генетической детекции ВПЧ высокого онкогенного риска при раке мочевого пузыря, когда количество ПЦР-позитивных результатов составило $52,4 \pm 3,10\%$; ВПЧ 16-го типа преобладал в 95,5% гистологических образцов опухоли мочевого пузыря [9].

ВПЧ обнаруживали в 30,3% клеточных образцов рака почек и в 4,1% образцов перитуморальных тканей [10]. Выявлена связь между инфицированием ВПЧ высокого канцерогенного риска и наличием онкомаркеров AFP, CEA, CA 125, CA 19-9 в сыворотке крови у пациенток с опухолевыми процессами репродуктивной системы [11]. С ВПЧ-ассоциированными поражениями эндометрия ситуация принципиально иная. Известно, что в процессе заражения, реинфицирования и распространения из эндоцервикса ВПЧ может инфицировать эндометрий. Число работ, указывающих на такое «поведение» вируса в организме, его эпидемиологические и патогенетические особенности, увеличивается с каждым годом [2].

Гистологические особенности, связанные с персистенцией ВПЧ в эндометрии, представлены широким спектром клеточных изменений: исследуя гистологические препараты некоторых видов аденоквадрозной карциномы эндометрия, специалисты выявили характерные признаки инфицированности ВПЧ: койлоцитоз, папиллярные выпячивания, эозинофильные включения в ядрах, нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения [12]. Такие находки заставляют задумываться о роли вируса в канцерогенезе эндометриальных поражений [13].

Частота выявления вируса при хроническом эндометрите и гиперплазии эндометрия различна и, по данным разных авторов, составляет от 9,1% до 46% [12]. Высокий процент выявления и широкий разброс статистических данных

заставляет серьезно задуматься о проблеме распространения и персистенции ВПЧ в организме, позволяет предположить участие вируса в патогенезе некоторых заболеваний репродуктивной системы.

В исследовании E.N. Fedrizzi и соавт. (2004) ВПЧ 16-го и 18-го типов был обнаружен в 8% препаратов с диагностированной карциномой эндометрия, в 10% — при отсутствии патологии эндометрия [8]. Еще больший процент выявления ВПЧ в биопсии тканей эндометрия — 47,2% против 13,2% в группе контроля — зарегистрирован M.A. Abu-Lubad (2020); наиболее часто встречались ВПЧ 16-го (69,7%) и 18-го (15,2%) типов [14].

Важные открытия были сделаны при исследовании патогенетической роли ВПЧ в развитии эндометриоза. В работе P. Oppelt и соавт. ВПЧ высокого и среднего канцерогенного риска найден в очагах эндометриоза в 11,3% случаев [15]. Активация клеточной пролиферации с участием эндометриоидных клеток на фоне экспрессии вирусных антигенов обусловлена повышением активности матриксных металлопротеиназ (ММР-2 и ММР-9) и их тканевых ингибиторов 1-го и 3-го типов. Следствием усиления активности ММР-2 и ММР-9 становится повышение способности эндометриоидных клеток к инвазии при инфицировании ВПЧ [16].

Исследование [17] показало наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска у 13 (18,8%) женщин с 1–2-й стадиями наружного генитального эндометриоза и у 22 (24,4%) с 3–4-й стадиями.

Анализ эпидемиологических особенностей и распространенности ВПЧ среди социально и репродуктивно активных групп населения показывает его высокую частоту в популяции, ассоциацию с тяжелыми, социально значимыми заболеваниями, что обуславливает необходимость разработки эффективных методов, направленных на элиминацию вируса и коррекцию иммунных нарушений при папилломавирусной инфекции.

Основным лечебным подходом после выявления ВПЧ-ассоциированных поражений является деструкция очагов поражения, но поскольку репликация ДНК ВПЧ происходит в клетках базального слоя, удаление пораженных тканей хирургическим путем не всегда эффективно. При предраковых поражениях использование только хирургических процедур в 20–30% случаев приводит к возникновению рецидивов как в обработанных областях, так и в *de novo* регистрируемых [18].

Имеющиеся сведения об иммуносупрессивном действии ВПЧ дают возможность обоснованно использовать методы терапии, влияющие на иммунопатогенез различных клинических форм ВПЧ-инфекции.

КОРРЕКЦИЯ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ — КЛЮЧ К РАЗРАБОТКЕ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ

Роль иммунной системы в патогенезе вирусных инфекций доказана и подтверждена. У пациенток, имеющих в анамнезе иммунные нарушения, ВПЧ-инфекция встречается в 2 раза чаще, скорость канцерогенеза шейки матки выше в 10 раз по сравнению с общепопуляционными показателями [19]. Эволюционные аспекты развития и взаимодействия в системе «ВПЧ — макроорганизм» напрямую связаны с противовирусным потенциалом последнего. В зависимости от состояния факторов колонизационной резистентности инфицирование может приводить как к развитию заболевания, так и к его спонтанному разрешению [20].

Проникая в клетку, вирус использует клеточные системы человека для получения собственных пептидных систем

и репликации своего ДНК. Гены, кодирующие белки вируса, носят название ранних (early), обозначаются E1–E8. E5 облегчает уклонение вируса от иммунного ответа макроорганизма путем нарушения регуляции генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса 1, снижая распознавание Т-цитотоксическими лимфоцитами (клетками с фенотипом CD8+) ВПЧ-инфицированных клеток.

E6 ингибирует interferon regulatory factor 3 (IRF3) — транскрипционный (регуляторный) фактор 3 ИФН, который подавляет экспрессию ИФН-чувствительных генов [21]. E6 и E7 интегрируются в геном клетки-хозяина, вызывают пролиферацию, блокируют противоопухолевые эффекты белков p53 и Rb. Синергизм эффектов pE6 и pE7 регулирует клеточный цикл за счет создания генетических девиаций (pRb и p53), что усиливает пролиферативную активность и выработку белка p16, кодируемого геном-супрессором опухолевого роста *CDKN2*, при снижении процессов апоптотической активности в направлении Вах каспаз, p53-зависимого проапоптотического белка Вах, увеличивающего проницаемость митохондрий и выход из них в цитоплазму цитохрома С [22].

Белок E7 обладает уникальными свойствами, он ингибирует транскрипцию гена, ответственного за синтез распознающего рецептора TLR-9¹ (Toll-подобного рецептора), способного вызывать индукцию ИФН и провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-1β [23]. TLR 1–9 — ключевые молекулы иммунного ответа (врожденного и адаптивного), присутствующие в цитоплазме, распознающие антигенные структуры; они патогенетически связаны с развитием опухоли и ее прогрессией [23].

В патогенезе ВПЧ-инфекции доказана патогенетическая роль TLR-4, 9. Цервикальные эпителиоциты с низкой экспрессией TLR-9 были более чувствительны к инфекции ВПЧ, а клетки цервикального эпителия с высокой экспрессией TLR-9 редко содержали антиген ВПЧ, что обосновывает необходимость поиска средств, повышающих экспрессию TLR-9 для реализации противовирусной защиты [24].

Во время прогрессирования рака шейки матки экспрессия TLR-4 снижается, что может быть связано с гиперэкспрессией p16^{INK4A} — маркера интеграции ВПЧ в клетки хозяина [25].

Понимание роли TLR в патогенетических механизмах персистенции ВПЧ и формировании патологических процессов легли в основу создания нового поколения иммуномодулирующих препаратов, влияющих на механизмы сигналинга и усиления распознавания патогенов структурами врожденного иммунитета, преодоления супрессии и повышения эффективности лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

МЕХАНИЗМЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССИИ, ИНИЦИИРУЕМОЙ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА ИММУНОМАКС

Анализ патогенетической картины заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, показал, что перспективным классом препаратов для лечения папилломавирусной инфекции являются агонисты TLR: TLR-4-, TLR-7-, TLR-8-, TLR-9-агонисты [26]. По механизму действия Иммуномакс — TLR-4-агонист, он способен активировать гены сигнальных путей TLR-3, TLR-4, TLR-9, RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1). Роль Иммуномакса в активации генов RIG-I очень важна, поскольку RIG, являясь продуктом гена человека *DDX58*, участвует в антивирусном ответе системы врожденного иммунитета организма путем распознавания вирусного антигена. RIG-I распознает 5'-трифосфорилированные одноцепочечные РНК, двухцепочечные РНК и короткие фрагменты двухцепочечных РНК, участвует в запуске антивирусного клеточного ответа.

По химической природе это кислый пептидогликан растительного происхождения [27]. Попадая в организм человека, Иммуномакс распознается с помощью TLR иммуноцитов как патоген-ассоциированная молекулярная структура (PAMP), что приводит к активации клеточного иммунного ответа против ВПЧ [28].

Анализ доказательной научной базы по клинико-иммунологической эффективности препарата Иммуномакс позволяет уверенно говорить о его способности комплементарно блокировать элементы pE6- и pE7-опосредованного канцерогенеза (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Ингибирование препаратом Иммуномакс иммуносупрессивного потенциала pE6 и pE7 вируса папилломы человека (ВПЧ) [28–30]²

Immunomax inhibiting of immunosuppressive pE6 and pE7 potential of human papilloma virus (HPV) [28–30]²

Иммунопатогенез папилломавирусной инфекции / Immunopathogenesis of papilloma virus infection	Возможности препарата Иммуномакс в ингибировании иммуносупрессивной активности pE6, pE7 ВПЧ / Immunomax potential in inhibition of immunosuppressive pE6 and pE7 activity of HPV
ВПЧ снижает активность дендритных клеток, что угнетает распознавание вирусных частиц, их процессинг, презентацию Т-лимфоцитам и запуск противовирусного иммунного ответа / HPV reduces dendrite cell activity, thus inhibiting viral particles recognition, processing, presentation to T-cells, and antiviral immune response activation	Повышение эффективности дендритных клеток (ДК), усиление экспрессии ко-активационных с ДК молекул: CD40, CD80, CD86, МНС класса II / Enhanced dendritic cells efficiency, increased expression of molecules: CD40, CD80, CD86, MHC class II
pE6 ингибирует регуляторный фактор 3 ИФН (IRF3), подавляя экспрессию генов, чувствительных к ИФН / pE6 inhibits regulatory factor 3 IFN (IRF3), suppressing expression of IFN-susceptible genes	Стимулирование экспрессии гена IRF3, реализующего иммунный ответ на присутствие ВПЧ / Expression stimulation of IRF3 gene, implementing immune response to HPV

¹ TLR-9 — внутриклеточный рецептор 9, экспрессируется в эндоплазматическом ретикулуме, эндосомах, мультивезикулярных телах и лизосомах, связывает метилированные мотивы ДНК CpG, которые распространены в бактериальной и вирусной ДНК.

² Отчет о научно-исследовательской работе «Изучение in vitro влияния тестируемой субстанции препарата Иммуномакс® на выработку провоспалительных медиаторов клетками U937 (моноциты человека)». ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», 2020.

Иммунопатогенез папилломавирусной инфекции / Immunopathogenesis of papilloma virus infection	Возможности препарата Иммуномакс в ингибировании иммуносупрессивной активности pE6, pE7 ВПЧ / Immunomax potential in inhibition of immunosuppressive pE6 and pE7 activity of HPV
pE6 и pE7 снижают экспрессию TLR-9 / pE6 and pE7 reduce TLR-9 expression	Индукция активности гена, ответственного за синтез TLR-9, распознающих молекулярные структуры ДНК-содержащих вирусов / Activity induction of a gene in charge of synthesis of TLR-9 recognising molecular structures of DNA-containing viruses
pE6 и pE7 блокируют выработку ИФН инфицированной клеткой / pE6 and pE7 block INF expression by an infected cell	Стимулирование экспрессии генов сигнальных путей TLR-3, RIG-I, IRF3, IPS-1, способствующих индукции иммуноцитами ИФН-α / Expression stimulation of signalling genes TLR-3, RIG-I, IRF3, IPS-1 facilitating IFN-α induction with immune cells
pE6 и pE7 снижают выработку провоспалительных цитокинов — ИЛ-8 и ИЛ-18 / pE6 and pE7 inhibit expression of proinflammatory cytokines — IL-8 and IL-18	Прием препарата уже через 2–4 часа усиливает секрецию ИЛ-8, модулирует Th1/Th2-ответ в направлении Th1 / 2-4 hours after drug administration, IL-8 secretion is boosted, Th1/Th2-response is modulated towards Th1

Примечание. Здесь и далее в таблицах: ИЛ — интерлейкин, ИФН — интерферон, TLR — Toll-подобные рецепторы, Th — Т-хелперы.

Note. Here and in tables: IL = interleukin; IFN = interferon; TLR= Toll-like receptors; Th = T-helpers.

ИММУНОТЕРАПИЯ КАК ГЛАВНЫЙ ФАКТОР В КОНЦЕПЦИИ КАНЦЕРОПРЕВЕНЦИИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА

ВПЧ-ассоциированный рак шейки матки является одной из основных причин смерти женщин от онкопатологии, но в то же время это в значительной степени предотвратимое заболевание. В августе 2020 г. Всемирная ассамблея ВОЗ поставила цель ликвидировать рак шейки матки, для чего приняла резолюцию, в которой представила врачам стратегию реализации данной цели [31]. В настоящее время

предложено использование агонистов рецепторов врожденного иммунитета TLR в качестве иммуноадьювантов нового поколения, усиливающих противовирусную защиту. Ряд авторов предлагает рассматривать их в качестве перспективных профилактических и терапевтических средств борьбы с инфекционными заболеваниями [32].

Представляется очень важной и своевременной разработка препаратов, способных влиять на активность антибластомных факторов, составляющих основу противоопухолевого иммунитета (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

Антибластомные факторы, активируемые препаратом Иммуномакс [28, 30]³ Antineoplastic factors activated by Immunomax [28, 30]³

Антибластомные иммунные факторы / Antineoplastic immune factors		Свойства препарата Иммуномакс / Immunomax characteristics
Клеточные / Cell	НК- и К-клетки / NK- and K-cells	Увеличивает цитолитическую активность НК-клеток в 3 раза через 2–3 часа после применения / Increases cytolytic activity of NK-cells 3-fold 2–3 hours after administration
	Активированные макрофаги / Activated macrophages	Активирует тканевые макрофаги на выработку ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов / Activates tissue macrophages to produce IL-1 and other proinflammatory cytokines
Гуморальные / Humoral	Специфические антитела (иммуноглобулины) / Specific antibodies (immunoglobulins)	Стимулирует образование специфических антител против чужеродных антигенов, в том числе растворимых / Stimulates production of specific antibodies against foreign antigens, including soluble ones
	ИЛ-2 / IL-2	Экспрессия CD69 НК-клетками и лизис опухолевых клеток-мишеней в условиях <i>in vitro</i> эффективнее, чем при использовании ИЛ-2 / CD69 expression by NK-cells and lysis of tumour target cells <i>in vitro</i> are more efficient than with the use of IL-2
	ИЛ-1 / IL-1	Усиливает секрецию цитокинов ИЛ-1, ФНО-α <i>in vitro</i> / Boosts secretion of IL-1, TNF-α <i>in vitro</i>
	Фактор некроза опухоли (ФНО) α / Tumor necrosis factor (TNF) α	
	ИФН / IFN	Стимулирует экспрессию генов сигнальных путей TLR-3, RIG-I, IRF3, IPS-1, способствующих индукции ИФН / Expression stimulation of signalling genes TLR-3, RIG-I, IRF3, IPS-1 facilitating IFN induction

Примечание. Здесь и в таблицах далее: НК-клетки — НК-лимфоциты, натуральные киллеры.

Note. Here and tables below: NK-cells = NK-cells, natural killers.

³ Отчет о научно-исследовательской работе «Изучение *in vitro* влияния тестируемой субстанции препарата Иммуномакс® на выработку провоспалительных медиаторов клетками U937 (моноциты человека)»...

Канцеропреventивный потенциал препарата Иммуномакс описан в *таблице 3*.

Одни и те же иммунные клетки под действием препарата могут проявлять двойственную активность в отношении опухоли: макрофаги типа M1, дендритные клетки 1-го типа,

нейтрофилы N1 оказывают противоопухолевое действие, а макрофаги M2, дендритные клетки 2-го типа, нейтрофилы N2, наоборот, поддерживают канцерогенез [33, 34]. Поэтому выбор иммуномодулятора должен быть ответственным и научно обоснованным, чтобы не усилить канцерогенез (*табл. 4*).

Таблица 3 / Table 3

Канцеропреventивный потенциал препарата Иммуномакс в условиях *in vitro* и *in vivo* [30]⁴
Immunomax potential *in vitro* and *in vivo* [30]⁴

Модели опухоли / Tumour models	Действие препарата Иммуномакс / Immunomax activity
Агрессивная 4T1 модель метастатического рака молочной железы / Aggressive 4T1 model of metastatic breast cancer	Клиническая эффективность у 30% мышей, у которых <i>in vivo</i> развивался метастатический рак молочной железы с летальным исходом / Clinical efficiency in 30% of mice with <i>in vivo</i> lethal metastatic breast cancer
Клетки миелолейкоза человека линии K562 / Human myeloleukemia cell line K562	После 3-часовой инкубации NK-клеток с препаратом <i>in vitro</i> отмечено усиление способности NK-клеток к лизису клеток миелолейкоза человека линии K562 в 3 и более раза / Following 3-hour incubation of NK-cells with the drug <i>in vitro</i> , we noted at least 3-fold increase in NK-cell activity to lyse human myeloleukemia cell line K562
Модель НСТ-116 (аденокарцинома толстой кишки из American Type Culture Collection) и ТНР-1 (острый моноцитарный лейкоз из American Type Culture Collection) / НСТ-116 model (adenocarcinoma of colon from the American Type Culture Collection) and THP-1 model (acute monocytic leukemia from the American Type Culture Collection)	Препарат способствовал снижению экспрессии миелоидного антигена CD38 ⁺ , свойственного клеткам моноцитарного лейкоза. Выявлена позитивная регуляция транскрипции TLR/RLR-генов паттерн-распознающих рецепторов под действием препарата в опухолевых линиях клеток ТНР-1 и НСТ-116, что демонстрирует возможность коррекции сигнальных механизмов иммунного ответа в опухолевых клетках ТНР-1 и НСТ-116 / The drug promoted expression of myeloid-lineage antigen CD38 ⁺ , typical of monocytic leukemia cells. We noted up-regulation of TLR/RLR-gene transcription of pattern-recognising receptors under the influence of drug in tumour cell lines THP-1 and HCT-116, thus demonstrating possible correction of immune signalling mechanisms in tumour cells THP-1 and HCT-116
Модель клеток моноцитарной лейкемии U937 / Monocytic leukemia cell model U937	Через 24 часа после экспозиции с препаратом в концентрации 100 ЕД/мл культурой клеток гистиоцитарного лейкоза линии U937 отмечено статистически значимое снижение активности митохондрий (на 44%), замедление пролиферации раковых клеток / 24 hours after exposure to drug at a concentration of 100 units/mL at histiocytic leukemia cell culture (cell line U937), we noted statistically significant reduction in mitochondria activity (by 44%), inhibition of tumour cell proliferation

Таблица 4 / Table 4

Поляризация активности ряда клеток иммунной системы с двойственной (проопухолевой и противоопухолевой) активностью при использовании препарата Иммуномакс [28–30]

Activity polarisation of immune cells with double (protumor and antitumor) activity with the use of Immunomax [28–30]

Клетки и процессы, реализуемые с их участием / Cells and associated processes	Проопухолевые эффекты / Protumor effects	Противоопухолевые эффекты / Antitumor effects
Макрофаги / Macrophages	M2 макрофаги / M2 macrophages	Модулирование перехода макрофагов M0 и M2 в состояние M1. Такой переход позволяет данной клеточной популяции осуществлять контроль метастазирования и подавление роста опухоли / Modulation of M0 and M2 transition into M1. Such a transition allows this cell population control cancer spread and inhibit tumour proliferation
Нейтрофильные гранулоциты / Neutrophil granulocytes	N2 фенотип нейтрофильных гранулоцитов / N2 phenotype of neutrophil granulocytes	Модулирование перехода N1 нейтрофилов в N2 фенотип нейтрофильных гранулоцитов / Modulation of N1 transition into N2

⁴ Отчет о научно-исследовательской работе «Изучение *in vitro* влияния тестируемой субстанции препарата Иммуномакс® на выработку провоспалительных медиаторов клетками U937 (моноциты человека)»...; Инструкция по медицинскому применению (Иммуномакс, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, P N001919/02 от 17.10.2011).

⁵ Там же.

Клетки и процессы, реализуемые с их участием / Cells and associated processes	Проопухолевые эффекты / Protumor effects	Противоопухолевые эффекты / Antitumor effects
Дендритные клетки (ДК) / Dendritic cells (DC)	ДК 2-го типа / Type 2 DC	В модели <i>in vitro</i> 4T1 рака молочной железы поляризация дифференцировки популяции ДК2, способствующих росту опухоли, в ДК1, оказывающих на опухоль супрессирующее действие / In <i>in vitro</i> 4T1 breast cancer, differentiation polarisation of DC2 population, facilitating tumour proliferation, into DC1 suppressing the tumour
Полярность ответа Th / Th response polarity	Th2-ответ и выработка Th2-цитокинов / Th2 response and Th2 cytokines	Иммуномакс — агонист TLR-4, способен реполяризовать Th2-ответ в направлении Th1 / Immunomax, a TLR-4 agonist, can re-polarise Th2 response towards Th1
Активация NK-клеток / NK-cell activation	Активация NK-клеток отсутствует / No NK-cell activation	Иммуномакс может усиливать высокоцитолитический потенциал NK-лимфоцитов для элиминации опухолевых мутантных клеток / Immunomax can boost highly cytolytic potential of NK-cells to eliminate tumour mutant cells

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунотендерулирующий препарат Иммуномакс (агонист TLR-4) обладает широким спектром активности в отношении распознавания ВПЧ и клеток, им пораженных; он способен переводить макрофаги, дендритные клетки (DC) из проканцерогенного в антиканцерогенное состояние, что повышает эффективность его использования в комплексной терапии интраэпителиальных неоплазий шейки матки, ассоциированных с ВПЧ. Терапевтическая схема назначения препарата: вводится внутримышечно по 1 флакону, содержимое которого предварительно разведено в 1 мл воды для инъекций, на 1-й, 2-й, 3-й, 8-й, 9-й и 10-й день лечения⁵.

Мультитаргетное действие Иммуномакса позволяет считать его перспективным для успешного подавления онкогенного потенциала ВПЧ на различных этапах канцерогенеза, а также подтвердить следующие особенности его биологической активности:

- обладает высоким канцеропреентивным потенциалом, что продемонстрировано в условиях *in vitro*;

- может переводить иммуноциты из проопухолевого состояния в противоопухолевое (макрофаги M2 в M1, DC2 в DC1);
- реализует специфическое ингибирование механизмов иммуносупрессии, опосредованной активностью белков E6 и E7 ВПЧ;
- активирует антибластомные факторы, вырабатываемые в ответ на присутствие атипичных клеток.

На фоне лечения препаратом Иммуномакс наблюдалась ликвидация проявлений иммунной недостаточности, прежде всего в клеточном звене иммунной системы: восстанавливались абсолютная концентрация лимфоцитов и численность субпопуляций Т-хелперов (Th); повышались концентрация и функциональная активность NK-клеток; нормализовалось значение иммунорегуляторного индекса; улучшались функциональные характеристики клеточной иммунореактивности; формировалась Th1-девиация функционирования клеточного и цитокинового профиля⁶.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ilhan Z.E., Łaniewski P., Thomas N. et al. Deciphering the complex interplay between microbiota, HPV, inflammation and cancer through cervicovaginal metabolic profiling. *BioMedicine*. 2019; 44: 675–90. DOI: 10.1016/j.biomed.2019.04.028
2. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коссович Ю.М. и др. Хронический эндометрит и ВПЧ: тревожные новости. Роль сочетания ВПЧ-инфекции и хронического эндометрита в патогенезе злокачественных опухолей эндометрия. *Журнал StatusPraesens*. 2012; 3(9): 23–8. [Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kossovich Yu.M. et al. Chronic endometritis and HPV: unsettling news. The role of a combination of HPV infection and chronic endometritis in pathogenesis of endometrium malignancies. *StatusPraesens*. 2012; 3(9): 23–8. (in Russian)]
3. Farhadi A., Behzad-Behbahani A., Geramizadeh B. et al. High-risk human papillomavirus infection in different histological subtypes of renal cell carcinoma. *J. Med. Virol.* 2014; 86(7): 1134–44. DOI: 10.1002/jmv.23945
4. James C.D., Morgan I.M., Bristol M.L. The relationship between estrogen-related signaling and human papillomavirus positive cancers. *Pathogens*. 2020; 9(5): 403. DOI: 10.3390/pathogens9050403
5. Magalhães G.M., Vieira É.C., Garcia L.C. et al. Update on human papilloma virus — part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An. Bras. Dermatol.* 2021; 96(1): 1–16. DOI: 10.1016/j.abd.2020.11.003

6. Волгарева Г.М. Ассоциирован ли рак предстательной железы с вирусами папилломы человека? Возвращаясь к нерешенной проблеме. *Онкоурология*. 2017; 13(3): 124–31. [Volgareva G.M. Is there an association between prostate cancer and human papillomaviruses? Returning to the unresolved problem. *Cancer Urology*. 2017; 13(3): 124–31. (in Russian)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-124-131
7. Видулов Г.Х., Вознесенский С.Л., Фролкин Д.И. ВПЧ и герпес-вирусные инфекции: эпидемиологические, патогенетические и клинико-иммунологические аспекты, принципы диагностики и терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020; 14(1): 102–11. [Vikulov G.Kh., Voznesenskiy S.L., Frolkin D.I. HPV- and herpes virus infections: epidemiological, pathogenetic and clinical immunological aspects, principles of diagnosis and therapy. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020; 14(1): 102–11. (in Russian)]. DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.102-111
8. Fedrizzi E.N., de Carvalho N.S., Villa L.L. et al. Study on the prevalence of human papillomavirus (HPV) in samples of endometrial tissue, both normal and with carcinoma, using the PCR technique. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2004; 26(3): 277–87. DOI: 10.1590/S0100-72032004000400003
9. Косова И.В., Лоран О.Б., Синякова Л.А. и др. Иммуногистохимические аспекты рака мочевого пузыря на фоне вирусной инфекции. *Онкоурология*. 2018; 14(2): 142–54. [Kosova I.V., Loran O.B., Sinyakova L.A. et al. Immunohistochemical characteristics of bladder

⁶ Инструкция по медицинскому применению (Иммуномакс, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения Р N001919/02 от 17.10.2011); Отчет о научно-исследовательской работе «Изучение *in vitro* влияния тестируемой субстанции препарата Иммуномакс® на выработку провоспалительных медиаторов клетками U937 (моноциты человека)»...

- cancer in patients with virus-positive tumors. *Cancer Urology*. 2018; 14(2): 142–54. (in Russian)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-142-154
10. Аракелян Г.А. Материалы 34-го ежегодного конгресса Европейской ассоциации урологов в 2019 г.: обзор онкоурологических тематик. *Онкоурология*. 2019; 15(2): 143–7. [Arakelyan G.A. 34th Annual Congress of the European Association of Urology in 2019: review of oncological urology topics. *Cancer Urology*. 2019; 15(2): 143–7. (in Russian)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-143-147
 11. Мизгай О.В. Связь ВПЧ ВКР с онкомаркерами AFP, СЕА, СА 125, СА 19-9 в развитии опухолевых заболеваний. В кн.: Проблемы и перспективы развития современной медицины. Сборник научных статей VI Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых (г. Гомель, 23–24 апреля 2014 года). Т. 2. Гомель; 2014: 38. [Migay O.V. The connection between cancer-associated HPV and AFP, CEA, CA 125, CA 19-9 oncomarkers in development of tumours. In: *Problems and outlooks of modern healthcare. Collection of scientific articles of the VI National scientific and practical conference with participation of international students and young scientists (Gomel, 23–24 April 2014)*. Vol. 2. Gomel; 2014: 38. (in Russian)]
 12. Gentry-Maharaj A., Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best Pract. Res Clin. Obstet. Gynaecol*. 2020; 65: 79–97. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.12.006
 13. Pretorius R.G., Zhang W.H., Belinson J.L. et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2004; 191(2): 430–4. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.02.065
 14. Abu-Lubad M.A., Jarajreh D.A., Helaly G.F. et al. Human papillomavirus as an independent risk factor of invasive cervical and endometrial carcinomas in Jordan. *J. Infect. Public Health*. 2020; 13(4): 613–18. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.08.017
 15. Oppelt P., Renner S.P., Strick R. et al. Correlation of high-risk human papilloma viruses but not of herpes viruses or Chlamydia trachomatis with endometriosis lesions. *Fertil. Steril*. 2010; 93(6): 1778–86. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.061
 16. Неужкина Т.А., Кныш С.В., Чагина Е.А. и др. Показатели системы интерферонов, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у женщин с папилломавирусной инфекцией в период прегравидарной подготовки. *Российский иммунологический журнал*. 2020; 23(3): 263–70. [Nevezhkina T.A., Knysh S.V., Chagina E.A. et al. Parameters of interferon system, matrix metalloproteinases and related tissue inhibitors in women with papillomavirus infection during preconceptional preparation. *Russian Journal of Immunology*. 2020; 23(3): 263–70. (in Russian)]. DOI: 10.46235/1028-7221-334-POI
 17. Зайнетдинова Л.Ф., Коряушкина А.В., Телешева Л.Ф. Состояние системного иммунитета у женщин с наружным генитальным эндометриозом и ВПЧ. *Российский иммунологический журнал*. 2019; 22(2–1): 251–3. [Zaynetdinova L.F., Koryaushkina A.V., Telesheva L.F. The condition of systemic immunity in women with external genital endometriosis and human papilloma virus. *Russian Journal of Immunology*. 2019; 22(2–1): 251–3. (in Russian)]
 18. Rosales R., Rosales C. Immune therapy for human papillomavirus-related cancers. *World J. Clin. Oncol*. 2014; 5(5): 1002–19. DOI: 10.5306/wjco.v5.i5.1002
 19. Galloway D.A., Laimins L.A. Human papillomaviruses: shared and distinct pathways for pathogenesis. *Curr. Opin. Virol*. 2015; 14: 87–92. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.09.001
 20. Гизингер О.А., Кононова И.Н., Летяева О.И. Цервикальные неоплазии, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией: комплексная терапия. *Врач*. 2014; 12: 70–3. [Gizinger O.A., Kononova I.N., Letyaeva O.V. Cervical neoplasia associated with human papillomavirus infection: a comprehensive therapy. *The Doctor*. 2014; 12: 70–3. (in Russian)]
 21. Yang X., Lu L. Expression of HPV-16 E6 protein and p53 inactivation increases the uterine cervical cancer invasion. *Drug Res. (Stuttg)*. 2015; 65(2): 70–3. DOI: 10.1055/s-0034-1372614
 22. Зенкевич А.А., Шмальц Е.А. Молекулярно-генетические механизмы ВПЧ-индуцированного канцерогенеза. *Научный форум. Сибирь*. 2020; 6(2): 48–51. [Zenkevich A.A., Shmaltz E.A. Molecular and genetic mechanisms of HPV-Induced oncogenesis. *Scientific Forum. Siberia*. 2020; 6(2): 48–51. (in Russian)]
 23. Niebler M., Qian X., Hofler D. et al. Post-translational control of IL-1β via the human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein: a novel mechanism of innate immune escape mediated by the E3-ubiquitin ligase E6-AP and p53. *PLoS Pathog*. 2013; 9: e1003536. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003536
 24. Daud I.I., Scott M.E., Ma Y. et al. Association between toll-like receptor expression and human papillomavirus type 16 persistence. *Int. J. Cancer*. 2011; 128(4): 879–86. DOI: 10.1002/ijc.25400
 25. Yu L., Wang L., Li M. et al. Expression of toll-like receptor 4 is down-regulated during progression of cervical neoplasia. *Cancer Immunol. Immunother*. 2010; 59(7): 1021–8. DOI: 10.1007/s00262-010-0825-1
 26. Amador-Molina A., Hernández-Valencia J.F., Lamoyi E. et al. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. *Viruses*. 2013; 5(11): 2624–42. DOI: 10.3390/v5112624
 27. Марковский А.В. Роль некоторых толл-подобных рецепторов в патогенезе злокачественных новообразований. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018; 3: 120–6. [Markovsky A.V. The role of some Toll-like receptors in the pathogenesis of malignant neoplasms. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2018; 3: 120–6. (in Russian)]
 28. Атауллаханов Р.И., Пичугин А.В., Шишкова Н.М. и др. Клеточные механизмы иммуномодулирующего действия препарата Иммуномакс. *Иммунология*. 2005; 26(2): 111–20. [Ataullakhanov R.I., Pichugin A.V., Shishkova N.M. et al. Cell mechanisms of the immunomodulating action produced by drug Immunomax. *Immunology*. 2005; 26(2): 111–20. (in Russian)]
 29. Ghochikyan A., Pichugin A., Bagaev A. et al. Targeting TLR-4 with a novel pharmaceutical grade plant derived agonist, Immunomax®, as a therapeutic strategy for metastatic breast cancer. *J. Transl. Med*. 2014; 12: 322. DOI: 10.1186/s12967-014-0322-y
 30. Пичугин А.В., Багаев А.В., Чулкина М.М. и др. Иммуномодулятор «Иммуномакс» активизирует дендритные клетки. *Иммунология*. 2015; 36(4): 200–5. [Pichugin A.V., Bagaev A.V., Chulkina M.M. et al. Immunomodulator “Immunomax” activates dendritic cells. *Immunology*. 2015; 36(4): 200–5. (in Russian)]
 31. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2021; 71(3): 209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
 32. Свитич О.А., Лавров В.Ф., Кукина П.И. и др. Перспективы использования агонистов рецепторов врожденного иммунитета и дефектных вирусных интерферирующих частиц в качестве адъювантов нового поколения. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17(1): 76–86. [Svitich O.A., Lavrov V.F., Kukina P.I. et al. Agonists of receptors of the innate immunity and defective viral particles as new generation of adjuvants. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17(1): 76–86. (in Russian)]. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-1-76-86
 33. Weagel E., Smith C., Liu P.G. et al. Macrophage polarization and its role in cancer. *J. Clin. Cell. Immunol*. 2015; 6: 338. DOI: DOI: 10.4172/2155-9899.1000338
 34. DeNardo D.G., Andreu P., Coussens L.M. Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro- versus anti-tumor immunity. *Cancer Metastasis Rev*. 2010; 29(2): 309–16. DOI: 10.1007/s10555-010-9223-6

Поступила / Received: 11.05.2021

Принята к публикации / Accepted: 09.06.2021

Взаимосвязь миомы матки и высокого кардиоваскулярного риска у женщин в пременопаузе

Е.В. Болотова, А.В. Дудникова, В.А. Крутова, Е.Г. Пирожник, Е.А. Кончакова

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка ассоциации основных факторов сердечно-сосудистого риска и миомы матки у женщин в пременопаузальном периоде.

Дизайн: сплошное проспективное исследование.

Материалы и методы. Проведено исследование, включавшее 296 пациенток (средний возраст — 44,76 (5,65) года). Пациенток разделили на две группы: основная группа — 160 женщин с установленным диагнозом миомы матки, контрольная группа — 136 женщин без миомы, сопоставимых по возрасту (44,36 (6,78) и 45,17 (5,23) года соответственно).

Результаты. У женщин с миомой была статистически значимо выше, чем в контрольной группе, частота артериальной гипертензии (АГ) (33,1% vs 10,3% соответственно, $\chi^2 = 21,8$, $p = 0,001$), нарушений углеводного обмена (7,5% vs 2,2%, $\chi^2 = 4,283$, $p = 0,03$), гиперхолестеринемии (37,5% vs 18,3%, $\chi^2 = 18,524$, $p = 0,001$), избыточной массы тела (35% vs 23,5%; $\chi^2 = 4,63$, $p = 0,03$), средних значений отношения окружности талии/бедра ($p = 0,02$). Логистический регрессионный анализ показал независимые положительные ассоциации наличия миомы матки с АГ (ОШ = 2,02; 95%-ный ДИ: 1,25–3,27, $p = 0,004$), гиперхолестеринемией (ОШ = 2,51; 95%-ный ДИ: 1,82–3,79, $p = 0,001$), абдоминальным ожирением (ОШ = 2,98; 95%-ный ДИ: 1,95–4,19; $p = 0,004$), нарушениями углеводного обмена (ОШ = 2,43; 95%-ный ДИ: 1,23–4,79; $p = 0,01$). По частоте курения, анемии, индексу массы тела, основным параметрам репродуктивного анамнеза статистически значимых различий между исследуемыми группами не было.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у женщин с миомой матки в пременопаузе профиль сердечно-сосудистого риска хуже, чем в контрольной группе. Необходимо всестороннее исследование метаболических и сердечно-сосудистых профилей риска и их ассоциации с миомой матки, что позволит снизить кардиоваскулярный риск у этих женщин к моменту наступления менопаузы.

Ключевые слова: факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, миома матки.

Вклад авторов: Болотова Е.В. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста; Дудникова А.В. — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи; Крутова В.А. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Пирожник Е.Г. — сбор и обработка материала, написание текста статьи; Кончакова Е.А. — статистическая обработка данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Болотова Е.В., Дудникова А.В., Крутова В.А., Пирожник Е.Г., Кончакова Е.А. Взаимосвязь миомы матки и высокого кардиоваскулярного риска у женщин в пременопаузе. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 87–91. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-87-91

Association Between Uterine Fibroid and High Cardiovascular Risk in Premenopausal Women

E.V. Bolotova, A.V. Dudnikova, V.A. Krutova, E.G. Pirozhnik, E.A. Konchakova

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sedina Str., Krasnodar, Russian Federation 350063

ABSTRACT

Study Objective: To assess the association between major factors of cardiovascular risk and uterine fibroid in premenopausal women.

Study Design: full prospective study.

Materials and Methods. The study included 296 patients (mean age: 44.76 (5.65) years old). Patients were divided into two groups: study group — 160 women with confirmed uterine fibroid, and controls — 136 women without uterine fibroid, of similar age (44.36 (6.78) and 45.17 (5.23) years, respectively).

Study Results. As compared to controls, women with fibroid had statistically higher rate of arterial hypertension (AH) (33.1% vs 10.3%, respectively, $\chi^2 = 21.8$, $p = 0.001$), metabolic disorders (7.5% vs 2.2%, $\chi^2 = 4.283$, $p = 0.03$), hypercholesterolemia (37.5% vs 18.3%, $\chi^2 = 18.524$, $p = 0.001$), overweight (35% vs 23.5%; $\chi^2 = 4.63$, $p = 0.03$), and mean waist/hip circumference ratio ($p = 0.02$). Regression

Болотова Елена Валентиновна — профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4322-9985. <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>. E-mail: bolotowa_e@mail.ru

Дудникова Анна Валерьевна (автор для переписки) — к. м. н., врач терапевт-кардиолог консультативно-диагностического отделения клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350010, Россия, г. Краснодар, ул. Зиповская д. 4/3. eLIBRARY.RU SPIN: 7480-1992. <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>. E-mail: avdudnikova@yandex.ru

Крутова Виктория Александровна — д. м. н., доцент, проректор по лечебной работе и последипломному образованию, главный врач клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, главный внештатный акушер-гинеколог Южного федерального округа РФ. 350010, Россия, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. eLIBRARY.RU SPIN: 1673-1155. <https://orcid.org/0000-0002-9907-7491>. E-mail: klinika@bagk-med.ru

Пирожник Евгения Генриховна — врач акушер-гинеколог гинекологического отделения клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350010, Россия, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. E-mail: epirozhnik@bagk-med.ru

Кончакова Екатерина Александровна — студентка 4-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: konchakova01@mail.ru



analysis demonstrated independent positive correlations between uterine fibroid and AH (OR = 2.02; 95% CI: 1.25–3.27, $p = 0.004$), hypercholesterolemia (OR = 2.51; 95% CI: 1.82–3.79, $p = 0.001$), abdominal obesity (OR = 2.98; 95% CI: 1.95–4.19; $p = 0.004$), metabolic disorders (OR = 2.43; 95% CI: 1.23–4.79; $p = 0.01$). There were no statistically significant differences in the rate of smoking, anaemia, body mass index, main reproductive parameters between groups.

Conclusion. Available information shows that the cardiovascular risk profile in premenopausal women is worse than in controls. A comprehensive study of metabolic and cardiovascular risk profiles and their association with uterine fibroid is required; it will allow mitigating the cardiovascular risk in this group of women by the time they enter the menopause.

Keywords: cardiovascular risk factors, uterine fibroid.

Contributions: Bolotova, E.V. — study concept and design; text editing; Dudnikova, A.V. — study concept and design; text of the article; Krutova, V.A. — study concept and design; text editing; Pirozhnik, E.G. — collection and processing of materials; text of the article; Konchakova, E.A. — statistical data processing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Krutova V.A., Pirozhnik E.G., Konchakova E.A. Association Between Uterine Fibroid and High Cardiovascular Risk in Premenopausal Women. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 87–91. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-87-91

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной более 30% всех случаев смерти женщин [1]. В последние десятилетия были установлены несколько специфических для женщин факторов риска (ФР) ССЗ, включая использование контрацептивов, презклампию и синдром поликистозных яичников [2]. Вместе с тем недостаточно изучена взаимосвязь ФР ССЗ с наличием миомы матки у женщин в менопаузе.

Миома матки — наиболее распространенное доброкачественное новообразование у женщин с почти 70%-ной заболеваемостью к возрасту 50 лет [3]. Данное заболевание существенно снижает качество жизни пациенток, поскольку ему сопутствуют тяжелые и длительные менструальные кровотечения, анемия, хроническая тазовая боль, снижение фертильности, а также нарушение функции смежных органов [4].

Недавние исследования показали наличие ассоциации между миомой матки и такими ФР ССЗ, как АГ, ожирение, дислипидемия, толщина комплекса интима-медиа [5]. С одной стороны, эти наблюдения могут свидетельствовать о наличии общих предрасполагающих ФР, лежащих в основе как патогенеза миомы матки, так и появления метаболического и сердечно-сосудистого риска. С другой стороны, метаболические факторы могут играть определенную роль в биологических механизмах развития миомы. Известно, что с началом менопаузы риск миомы уменьшается; однако в этот период значимо возрастает сердечно-сосудистый риск, и наличие у пациентки ФР ССЗ его усугубляет [1, 5]. Таким образом, в настоящее время как ССЗ, так и миома матки являются значимыми проблемами общественного здравоохранения, затрагивающими женщин различных возрастных групп.

Целью нашего исследования стала оценка ассоциации основных факторов сердечно-сосудистого риска и миомы матки у женщин в менопаузальном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сплошное проспективное исследование, включавшее 296 пациенток, проходивших обследование и лечение в клинике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России в 2020 году. Пациенток разделили на две группы: основная группа — 160 женщин с установленным диагнозом миомы матки, контрольная группа — 136 женщин без миомы, сопоставимых по возрасту. Критерии исключения: злокачественные новообразования любой локализации, беременность, лактация, менопауза, поликистоз яичников, любые хронические заболевания в стадии декомпенсации.

Проводили общеклиническое обследование всех участниц, включавшее изучение анамнеза и клинической симп-

томатики, стандартные лабораторные и инструментальные исследования.

ИМТ рассчитывали по стандартной формуле (индекс Кетле): масса тела (кг)/рост (м)². Измеряли окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) — абдоминальный тип ожирения диагностировали при ОТ/ОБ > 0,8.

АД оценивали с помощью механического тонометра Little Doctor LD-71A (Сингапур). АГ соответствовало АД ≥ 140/90 мм рт. ст. или АГ в анамнезе при использовании или без использования медикаментов [6].

Статус курения определялся как наличие активного курения в течение последних 12 месяцев [6]. Нарушения углеводного обмена диагностировали, согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [7]. Исследовали липидный состав крови (общий холестерин (ОХС), повышенным считали уровень > 5,0 ммоль/л) [6].

Лабораторные исследования выполнены на гематологическом анализаторе MEK 8222 (Nihon Kohden, Япония) и автоматическом анализаторе для клинической биохимии SAPPHERE 400 (Hirose Electronic System, Япония).

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участниц получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка произведена с использованием пакета статистической программы Excel 2013 совместно с надстройкой AtteStat 12.0.5. Показатели представлены в виде $M (SD)$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение при параметрическом распределении, в виде медианы (Me) и интерквартильных интервалов (p_{25-75}) — при непараметрическом. Оценка статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) выполняли при помощи критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ для уточнения взаимосвязи показателей осуществлен с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r). Ассоциацию различных переменных изучали с помощью логистического регрессионного анализа. Корреляционные связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики участниц исследования представлены в *таблице*.

Частота АГ была статистически значимо выше у женщин с миомой, чем в контрольной группе (33,1% vs 10,3% соответственно; $\chi^2 = 21,8$, $p = 0,001$). Вместе с тем у пациенток с миомой АГ чаще была контролируемой (23 (43,3%) vs 2 (14,3%),

$\chi^2 = 4,012$, $p = 0,046$), они также чаще использовали ≥ 3 антигипертензивных препарата (21 (39,6%) vs 1 (7,1%), $p = 0,02$).

Наиболее распространенными антигипертензивными препаратами были ингибиторы АПФ, их принимали 32 (47,8%) пациентки; блокаторы рениновых рецепторов получали 16 (23,9%) женщин с АГ, β -блокаторы — 9 (13,4%), тиазидоподобные диуретики — 8 (11,9%); блокаторы кальциевых каналов применялись только в основной группе — у 2 пациенток.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) как маркер бессимптомного поражения органов-мишеней выявлялась только в группе пациенток с миомой (13 (24,5%), $\chi^2 = 3,841$, $p = 0,04$).

Статистически значимые различия в частоте ожирения между исследуемыми группами отсутствовали (42 (26,3%) vs 29 (21,3%); $\chi^2 = 0,97$, $p = 0,33$). Однако избыточной массой тела статистически значимо чаще страдали пациентки с миомой (56 (35%) vs 32 (23,5%); $\chi^2 = 4,63$, $p = 0,03$). Кроме того, средние значения индекса ОТ/ОБ как показателя висцерального ожирения были статистически значимо выше у пациенток основной группы (1,09 (0,06) vs 0,67 (0,04), $p = 0,02$).

Распространенность курения и анемии в исследуемых группах оказалась сопоставимой.

Нарушения углеводного обмена статистически значимо чаще встречались у пациенток с миомой (12 (7,5%) vs 3 (2,2%), $\chi^2 = 4,283$, $p = 0,03$). Среди 12 пациенток основной группы с нарушениями углеводного обмена у пяти был СД, у семи — нарушение гликемии натощак. Все пациентки получили пероральную сахароснижающую терапию.

Были получены статистически значимые различия в частоте гиперхолестеринемии между исследуемыми группами (60 (37,5%) в 1-й vs 25 (18,3%), $\chi^2 = 18,524$, $p = 0,001$).

Статистически значимые различия по уровню образования между группами отсутствовали (36,2% женщин с высшим образованием в основной и 30,1% в контрольной группе).

Логистический регрессионный анализ показал независимые положительные ассоциации наличия миомы матки с АГ (ОШ = 2,02; 95%-ный ДИ: 1,25–3,27, $p = 0,004$), гиперхолестеринемией (ОШ = 2,51; 95%-ный ДИ: 1,82–3,79, $p = 0,001$), абдоминальным ожирением (ОШ = 2,98; 95%-ный ДИ: 1,95–4,19, $p = 0,004$), нарушениями углеводного обмена (ОШ = 2,43; 95%-ный ДИ: 1,23–4,79, $p = 0,01$).

В основной группе размеры миомы положительно коррелировали с возрастом ($r = 0,146$, $p = 0,004$), ОТ/ОБ ($r = 0,201$, $p = 0,001$), ИМТ ($r = 0,153$, $p = 0,001$). Выявлена статистически значимая корреляция между количеством миоматозных узлов и наличием висцерального ожирения ($r = 0,167$, $p = 0,001$), углеводными нарушениями ($r = 0,181$, $p = 0,001$), степенью АГ ($r = 0,243$, $p = 0,001$).

При анализе данных репродуктивного анамнеза установлено, что в группе пациенток с миомой возраст наступления менархе был меньше, чем в контрольной группе, однако разница оказалась статистически незначима ($p = 0,06$). В группе женщин с миомой среднее количество абортотерапии оказалось выше, а среднее количество родов ниже, чем у участниц контрольной группы, однако разница также не была статистически

Таблица / Table

Клинико-лабораторные характеристики участниц исследования (n = 296)
Clinical and laboratory characteristics of study subjects (n = 296)

Клинико-лабораторные характеристики / Clinical and laboratory characteristics	Основная группа / Study group (n = 160)	Контрольная группа / Control group (n = 136)	P
Возраст, годы / Age, years, M (SD)	44,36 (6,78)	45,17 (5,23)	нд** / N/a**
Высшее образование / Higher education, n (%)	58 (36,2)	41 (30,1)	нд / N/a
Применение гормональных контрацептивов / Use of hormonal contraceptives, n (%)	49 (30,6)	47 (34,5)	нд / N/a
Количество абортотерапии / History of pregnancy terminations, M (SD)	1,65 (0,9)	1,13 (0,72)	нд / N/a
Количество родов / Parity, M (SD)	1,38 (0,84)	1,95 (1,0)	нд / N/a
Возраст менархе, годы / Age of menarche, M (SD)	13,1 (1,1)	12,9 (1,7)	нд / N/a
Курение / Smoking, n (%)	28 (17,5)	22 (16,1)	нд / N/a
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	53 (33,1)	14 (10,3)	0,001
Индекс массы тела, кг/м ² / BMI, kg/m ² , M (SD)	27,7 (6,0)	24,6 (4,5)	нд / N/a
Ожирение 1–3 ст. / Stage 1–3 obesity, n (%)	42 (26,3)	29 (21,3)	нд / N/a
Объем талии/объем бедер / Waist/ hip circumference, M (SD)	1,09 (0,06)	0,67 (0,04)	0,02
Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л / Blood glucose, mmol/L, Me (p25–75)	5,2 (4,7–6,4)	4,9 (4,6–5,5)	нд / N/a
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² / Glomerular filtration rate, mL/min/1,73 m ² , M (SD)	93,2 (4,3)	94,8 (6,8)	нд / N/a
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, M (SD)	5,4 (1,1)	4,8 (0,9)	нд / N/a
Гиперхолестеринемия (общий холестерин > 5,0 ммоль/л) / Hypercholesterolemia (total cholesterol > 5,0 mmol/L), n (%)	60 (37,5)	25 (18,3)	0,001
Анемия / Anemia, n (%)	34 (21,2)	25 (18,3)	нд / N/a
Нарушения углеводного обмена* / Carbohydrate metabolism disorders*, n (%)	12 (7,5)	3 (2,2)	0,03

* В том числе сахарный диабет и нарушение гликемии натощак.

** нд — различия статистически незначимы.

* Including diabetes mellitus and impaired fasting glycemia.

** N/a – no statistically significant differences.

значимой ($p = 0,06$). Частота приема гормональных контрацептивов в обеих группах был сопоставимой (49 (30,6%) и 47 (34,5%); $p = 0,06$).

Все пациентки основной группы были прооперированы в плановом порядке. Наиболее часто выполнялась влагалищная экстирпация матки — 83 (51,9%), затем шли миомэктомия лапароскопическим доступом — 48 (30%), надвлагалищная ампутация матки лапароскопическим доступом — 21 (13,1%), экстирпация матки лапароскопическим доступом — 4 (2,5%), экстирпация матки лапаротомным доступом — 2 (1,25%) и миомэктомия лапаротомным доступом — 2 (1,25%). По результатам послеоперационного гистологического исследования, у 102 (63,8%) пациенток выявлена лейомиома, у 55 (34,4%) — сочетание лейомиомы и аденомиоза, у 3 (1,8%) — аденомиоз.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что наличие миомы матки ассоциировано с такими ФР ССЗ, как АГ, нарушения углеводного обмена, гиперхолестеринемия, абдоминальное ожирение. Полученные данные в целом согласуются с результатами зарубежных исследований [8]. Так, У.С. Наап и соавт. в кросс-секционном исследовании сообщили о значимой взаимосвязи между миомой матки, АГ и бессимптомным поражением органов-мишеней [9]. В недавно проведенном японском исследовании с участием 2015 женщин показано, что риск развития миомы у женщин без АГ ассоциировался с наличием АГ у их матерей [10]. Возможно, это объясняется тем, что ангиотензин II (АТ II) и альдостерон участвуют в пролиферации клеток, ангиогенезе, воспалении и фиброзе [6].

В подтверждение этого в исследованиях зарубежных коллег выявлена индуцированная АТ II пролиферация клеток лейомиомы [11]. Хорошо известна и значительная роль АТ II в патогенезе АГ как фактора, непосредственно индуцирующего вазоконстрикцию и косвенно стимулирующего синтез альдостерона [6]. Кроме того, в некоторых исследованиях обнаружена значительная ассоциация между полиморфизмом участка A1166C в гене рецептора АТ II типа 1 (AGTR1) и лейомиомой [11].

Ингибирование АПФ, а также блокада AGTR1 подавляют ангиогенез и рост опухоли, уменьшают митотический индекс и пролиферацию клеток [10, 11]. Поэтому не исключено, что ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов АТ могут использоваться для предотвращения или уменьшения развития опухоли у восприимчивых субъектов, несущих эти генетические полиморфизмы [11].

А. Isobe и соавт. сообщили о том, что клетки лейомиомы экспрессируют минералокортикоидные рецепторы (MR) и альдостерон стимулирует пролиферацию клеток [12]. Вместе с тем инкубация клеток с MR-блокаторами спиронолактоном или эплереноном *in vitro* эффективно подавляет альдостерон-индуцированную и индуцированную АТ II пролиферацию клеток [12]. Эти данные предполагают возможное использование антагонистов MR для лечения миомы; однако можно рассматривать только чистый антагонист MR, такой как эплеренон, поскольку спиронолактон часто ассоциируется с метрорагией из-за его влияния на прогестероновые рецепторы [13].

По мнению некоторых авторов, в развитии АГ у женщин определенную роль может играть обструкция мочевыводящих путей при крупных размерах миомы [14].

АГ, вызванную контрацептивами, традиционно связывают с повышением уровня ангиотензиногена и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также

с прямым действием эстрадиола на уровне почек, провоцирующего задержку натрия [3]. Однако статистически значимо более высокая частота АГ у пациенток с миомой в нашем исследовании, очевидно, не связана с применением контрацептивов, поскольку частота их использования в исследуемых группах статистически значимо не различалась.

В нашем исследовании выявлена взаимосвязь наличия миомы и нарушений углеводного обмена. Вероятно, это вызвано тем, что гиперинсулинемия стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток миометрия, а также способна повышать циркулирующие уровни яичниковых гормонов [3, 4]. В ряде исследований показано, что инсулин способствует митозу клеток, стимулирует пролиферацию сосудистой гладкой мускулатуры, в частности рост клеток лейомиомы в культуре тканей [3, 4]. Некоторые исследователи обнаружили, что инсулин уменьшает ассоциацию между половыми гормонами и глобулинами, что повышает уровни эстрогеновых гормонов и других факторов, способствующих развитию миомы [3, 4]. Вместе с тем есть мнение, что существует отрицательная ассоциация миомы матки с СД при условии, что пациентки находятся на заместительной инсулинотерапии [3, 4].

В нашем исследовании не выявлено статистически значимой взаимосвязи курения с наличием миомы. Однако частота курения достигла в целом по выборке 16,8%, что сопоставимо с цифрами, полученными в российских исследованиях [15, 16]. Интересно, что в некоторых источниках сообщается, что курение снижает риск развития лейомиомы [3]. Имеются данные, что курение в течение более чем 19 лет ассоциируется с 40%-ным уменьшением риска лейомиомы [3, 17].

По мнению некоторых коллег, курение ассоциировано с эстроген-дефицитным состоянием, что является основной причиной меньшей частоты миомы у курящих женщин [3]. Однако не стоит забывать, что курение — один из основных факторов риска развития атеросклероза [17]. Кроме того, никотин непосредственно участвует в пролиферации гладкомышечных клеток [17].

Лейомиома имеет моноклональное происхождение, которое также было постулировано для атероматозной бляшки [17]. Поэтому с учетом пролиферации гладкомышечных клеток разумно ожидать положительной ассоциации курения с миомой.

Статистически значимо более высокая распространенность избыточной массы тела, а также висцерального ожирения в группе пациенток с миомой находит свое подтверждение в многочисленных исследованиях. Избыточная масса тела, особенно в сочетании с низкой физической активностью на фоне хронического стресса, повышает риск миомы матки в 2–3 раза [18].

Увеличение ИМТ после 18 лет влияет более значительно, чем ожирение в детском и пубертатном возрасте [19]. Это объясняется повышенной периферической конверсией в жировых клетках андрогенов в эстрогены под воздействием ароматазы и более высокой биодоступностью факторов роста, например инсулиноподобного фактора роста 1 [19].

В недавнем исследовании на животных обнаружено, что инсулинорезистентность, индуцированная диетами с высоким содержанием жиров и легких углеводов, усиливает влияние половых гормонов на рост миометрия у самок крыс [20]. Однако есть мнение, что ожирение связано с ановуляцией, которая может уменьшить риск развития миомы [21].

Полученная в нашем исследовании ассоциация между гиперхолестеринемией и наличием миомы матки подтверждается литературными данными зарубежных коллег. Так, O. Uimari и соавт. сообщили о более высоком риске

развития лейомиомы у женщин с повышенными уровнями ЛПНП и триглицеридов (ТГ) [5].

Хорошо известно, что эстроген и его рецепторы являются регуляторами нескольких аспектов липидного обмена и нарушения эстрогенной сигнализации связано с развитием метаболических заболеваний [5]. Эстрогены влияют на накопление ТГ, увеличивают уровень ОХС и модулируют экспрессию липопротеиновой липазы, которая катализирует превращение ТГ в свободную жирную кислоту в печени [17, 19]. Поскольку лейомиома является эстроген-связанной опухолью, считается, что существует связь между дислипидемией и риском развития миомы, что нашло подтверждение в нашем исследовании.

Из бессимптомных поражений органов-мишеней нами выявлена только ГЛЖ, частота которой была статистически значимо выше в группе женщин с миомой. Это согласуется с данными китайского исследования, в котором зафиксированы значимо более высокий лодыжечно-плечевой индекс и тенденция к более высокой скорости пульсовой волны у женщин с миомой [22]. Однако в исследовании S.K. Laughlin-Tommaso и соавт. с участием 972 женщин, в котором также обнаружена более высокая частота факторов риска ССЗ, наличие миомы не ассоциировалось с субклиническим поражением органов-мишеней [8]. Не исключено, что это связано с многоэтническим составом исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Резолюция круглого стола на тему «Вклад болезней системы кровообращения в структуру общей смертности: вопросы и проблемы» 11 мая 2016 г., Москва. Профилактическая медицина. 2016; 19(3): 58–61. [Resolution of the round table on the contribution of circulatory system diseases to the structure of all-cause mortality: issues and problems, Moscow, 11 May, 2016. Preventive Medicine. 2016; 19(3): 58–61. (in Russian)]. DOI: 10.17116/profmed201619358-61
2. Крутова В.А., Дудникова А.В. Взаимосвязь нарушений репродуктивной функции и высокого кардиоваскулярного риска. Акушерство и гинекология. 2019; 5: 19–24. [Krutova V.A., Dudnikova A.V. Relationship between reproductive dysfunction and high cardiovascular risk. Obstetrics and Gynecology. 2019; 5: 19–24. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2019.5.19-24
3. Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K. Epidemiology of uterine fibroids: from menarche to menopause. Clin. Epidemiol. Gynecol. 2016; 59(1): 2–24. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000164
4. Soliman A.M., Yang H., Du E.X. et al. The direct and indirect costs of uterine fibroid tumors: a systematic review of the literature between 2000 and 2013. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015; 213(2): 141–60. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.03.019
5. Uimari O., Auvinen J., Jokelainen J. et al. Uterine fibroids and cardiovascular risk. Hum. Reprod. 2016; 31(12): 2689–703. DOI: 10.1093/humrep/dew249
6. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. Российский кардиологический журнал. 2018; 12: 131–42. [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2018; 12: 131–42. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. Сахарный диабет. 2019; 22(1S1): 1–144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. Diabetes mellitus. 2019; 22(1S1): 1–144. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM221S1
8. Laughlin-Tommaso S.K., Fuchs E.L., Wellons M.F. et al. Uterine fibroids and the risk of cardiovascular disease in the coronary artery risk development in young adult women's study. J. Women's Health. 2019; 28(1): 46–52. DOI: 10.1089/jwh.2018.7122
9. Haan Y.C., Diemer F.S., Van Der Woude L. et al. The risk of hypertension and cardiovascular disease in women with uterine fibroids. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2018; 20(4): 718–26. DOI: 10.1111/jch.13253
10. Yasui T., Hayashi K., Okano H. et al. Uterine leiomyomata: a retrospective study of correlations with hypertension and diabetes mellitus from the Japan

Выявление более раннего менархе, большего среднего количества аборт и меньшего числа родов при миоме подтверждается и данными других современных исследований. Показано, что риск миомы увеличивается при более раннем менархе, что связывают с более высокой митотической активностью миометрия во время лютеиновой фазы [3]. Наличие родов связано со снижением риска развития миомы от 20% до 50%, и риск в большинстве случаев уменьшается пропорционально количеству детей [3]. В связи с этим интересными представляются результаты крупного проспективного британского исследования, включавшего 482 000 пациенток [23]. В нем показано, что раннее менархе, ранняя менопауза, возраст матери при первых родах, анамнез выкидышей, мертворождений и гистерэктомии были связаны с более высоким риском развития ССЗ [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у женщин с миомой матки в пременопаузе профиль сердечно-сосудистого риска хуже, чем в контрольной группе. Необходимо всестороннее исследование метаболических и сердечно-сосудистых профилей риска и их ассоциации с миомой матки, что позволит снизить кардиоваскулярный риск у этих женщин к моменту наступления менопаузы.

Nurses' Health Study. J. Obstet. Gynaecol. 2018; 38(8): 1128–34. DOI: 10.1080/01443615.2018.1451987

11. Armanini D., Sabbadin C., Donà G. et al. Uterine fibroids and risk of hypertension: implication of inflammation and a possible role of the renin-angiotensin-aldosterone system. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2018; 20(4): 727–9. DOI: 10.1111/jch.13262
12. Isobe A., Takeda T., Wakabayashi A., et al. Aldosterone stimulates the proliferation of uterine leiomyoma cells. Gynecol. Endocrinol. 2010; 26(5): 372–7. DOI: 10.3109/09513590903511521
13. Sabbadin C., Andrisani A., Zermiani M. et al. Spironolactone and intermenstrual bleeding in polycystic ovary syndrome with normal BMI. J. Endocrinol. Invest. 2016; 39: 1015–21. DOI: 10.1007/s40618-016-0466-0
14. Tak Y.J., Lee S.Y., Park S.K. et al. Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women: a case-control study. Medicine. 2016; 95(46): e5325. DOI: 10.1097/MD.00000000000005325
15. Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов. Профилактическая медицина. 2018; 21(5): 45–62. [Gambaryan M.G., Drapkina O.M. Prevalence of tobacco consumption in Russia: dynamics and trends. Analysis of global and national survey results. Preventive Medicine. 2018; 21(5): 45–62. (in Russian)]. DOI: 10.17116/profmed20182105145
16. Болотова Е.В., Комиссарова И.М. Распространенность табакокурения в сельской популяции Краснодарского края. Профилактическая медицина. 2017; 20(1): 31–6. [Bolotova E.V., Komissarova I.M. Smoking prevalence in the rural population of the Krasnodar territory. Preventive Medicine. 2017; 20(1): 31–6. (in Russian)]. DOI: 10.17116/profmed201720131-36
17. Commandeur A.E., Styer A.K., Teixeira J.M. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth. Hum. Reprod. Update. 2015; 21(5): 593–615. DOI: 10.1093/humupd/dmv030
18. Pavone D., Clemenza S., Sorbi F. et al. Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 46: 3–11. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004
19. Baird D., Wise L.A. Childhood abuse and fibroids. Epidemiology (Cambridge). 2011; 22(1): 15–17. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181fe1f8e
20. Hou Z.M., Sun Q., Liu Y.Z. et al. Effects of insulin resistance on myometrial growth. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015; 8(1): 1552–7.
21. Lainez N.M., Coss D. Obesity, neuroinflammation, and reproductive function. Endocrinology. 2019; 160(11): 2719–36. DOI: 10.1210/en.2019-00487
22. Sivri N., Yalta T., Sayin C. et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in women with uterine leiomyoma: is there a link with atherosclerosis? Balkan Med. J. 2012; 29(3): 320–3. DOI: 10.5152/balkanmedj.2012.002
23. Peters S.A., Woodward M. Women's reproductive factors and incident cardiovascular disease in the UK Biobank. Heart. 2018; 104(3): 1069–75. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312289

Поступила / Received: 05.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 07.06.2021



Новые возможности персонифицированной менопаузальной фитотерапии ресвератролом

Е.А. Винокурова¹, Д.Х. Исмаилова², Т.Н. Хвоцина¹

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Тюмень

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: изучение свойств и возможностей использования ресвератрола — представителя нового поколения фитоэстрогенов — при коррекции состояний, связанных с дефицитом эстрогенов.

Основные положения. В статье приведены данные отечественных и зарубежных исследований, подтверждающие, что транс-ресвератрол обладает мощным эстрогеноподобным эффектом и более широким спектром активности по сравнению с другими фитоэстрогенами, поскольку действует как на α -, так и на β -эстрогенные рецепторы. Проанализированы клинические свойства ресвератрола: влияние на менопаузальные симптомы и суставно-мышечные боли, антиоксидантное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, анти-нейродегенеративное, а также хондропротективное действие.

Заключение. Терапия менопаузальных расстройств должна быть комплексной и индивидуальной, с учетом потребностей каждой пациентки. Ресвератрол открывает новые возможности персонифицированной менопаузальной фитотерапии.

Ключевые слова: менопауза, фитотерапия, ресвератрол, транс-ресвератрол, антиоксидант, антивозрастная терапия, фитоэстрогены, приливы.

Вклад авторов: Винокурова Е.А. — разработка концепции и плана обзора публикаций по теме статьи, анализ данных, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Исмаилова Д.Х. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Хвоцина Т.Н. — обзор публикаций по теме статьи, анализ данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Винокурова Е.А., Исмаилова Д.Х., Хвоцина Т.Н. Новые возможности персонифицированной менопаузальной фитотерапии ресвератролом. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 92–96. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-92-96



New Possibilities of Personalised Menopausal Phytotherapy with Resveratrol

E.A. Vinokurova¹, D.Kh. Ismailova², T.N. Khvoschina¹

¹ Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 54 Odesskaya Str., Tyumen, Russian Federation 625023

² Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskiye Gory, Moscow, Russian Federation 119234

ABSTRACT

Objective of the Review: To study the efficiency of a novel phytoestrogen Resveratrol in menopausal syndrome.

Key Points. The article discusses Russian and foreign studies confirming that trans-Resveratrol has potent estrogen-like effect and a wider potency as compared to other phytoestrogens, since it affects both α - and β -estrogen receptors. The clinical properties of Resveratrol have been analysed: impact on menopausal symptoms and joint and muscle pain, antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulating, anti-neurodegenerative, and cartilage protection action.

Conclusion. Management of menopausal disorders can be both combined and individual, taking into account the needs of a patient. Resveratrol boosts the opportunities of personified menopausal phytotherapy.

Keywords: menopause, phytotherapy, Resveratrol, trans-resveratrol, antioxidant, anti-ageing therapy, phytoestrogens, hot flushes.

Contributions: Vinokurova, E.A. — concept and plan of the review; data analysis; text of the article; approval of the manuscript for publication; Ismailova, D.Kh. — thematic publications reviewing; text of the article; Khvoschina, T.N. — thematic publications reviewing; data analysis.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Vinokurova E.A., Ismailova D.Kh., Khvoschina T.N. New Possibilities of Personalised Menopausal Phytotherapy with Resveratrol. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 92–96. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-92-96

Винокурова Елена Александровна (**автор для переписки**) — профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, д. м. н., профессор. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. eLIBRARY.RU SPIN: 2029-7570. E-mail: vinokurovaelelena@mail.ru

Исмаилова Диана Хусейновна — студентка 4-го курса факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». 119234, Россия, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1. E-mail: diana15love@gmail.com

Хвоцина Татьяна Николаевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. eLIBRARY.RU SPIN: 8591-5204. E-mail: hvoschina-t@yandex.ru

К патологическим состояниям, сопровождающим менопаузу, относятся вазомоторные симптомы (приливы, ночные поты), генитоуринарный синдром, различные психоэмоциональные нарушения и другие ранние, средневременные и поздние проявления. Нарастая с возрастом, эстрогенный дефицит приводит к более поздним нарушениям: патологическим переломам, связанным с остеопорозом, увеличению рисков сердечно-сосудистых заболеваний, СД и др.

Для коррекции менопаузальных симптомов и предотвращения их возобновления в настоящее время используется менопаузальная гормональная терапия (МГТ), которая является «золотым стандартом» лечения менопаузальных расстройств [1–4]¹. Однако в клинической практике гинеколога нередки ситуации, когда МГТ противопоказана, или имеет ряд ограничений у конкретной пациентки, или требуется коррекция симптомов менопаузы уже на этапе обследования, например перед назначением МГТ.

В таких случаях стоит опираться на современные данные и прибегать к помощи альтернативных средств, способных облегчить состояние женщины и снизить частоту и выраженность симптомов менопаузы.

Существуют современные персонифицированные методики негормональной терапии: фитоэстрогены, бензодиазепины, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, лечебная гимнастика, физиотерапия, акупунктура и т. д. [5–13]².

В настоящее время внимание врачей обращено на доступные биологически активные вещества — фитоэстрогены, которые содержатся в основном в сое, овощах и фруктах [14, 15]. Фитоэстрогены можно разделить на четыре основные группы: изофлавоноиды, флавоноиды, стильбены и лигнаны.

Достаточно широко исследуются препараты изофлавоноидов. Так, экстракт красного клевера (*Trifolium pratense*) [2, 5, 8, 16]³ назначается для лечения вазомоторных симптомов менопаузального синдрома, хотя данные о его эффективности неоднозначны. Результаты метаанализа, проведенного Р. Gartoulla и М.М. Nan, показали, что препараты красного клевера снижали частоту приливов по сравнению с плацебо только в течение короткого времени (3–4 месяца) ($p < 0,00001$) и эффект постепенно исчезал при продолжении лечения до 12 месяцев ($p = 0,07$) [17].

В кокрейновском систематическом обзоре 16 исследований, включавших 2027 женщин в пери- и постменопаузе, посвященном клинической эффективности и безопасности цимицифуги (*Cimicifuga racemosa* или *Actaea racemosa*) при лечении менопаузальных симптомов, не выявлено достаточно доказательств для поддержки использования препаратов цимицифуги с целью коррекции менопаузальных симптомов, что, скорее всего, связано с селективным воздействием препаратов цимицифуги только на эстрогеновые рецепторы- β [18, 19].

Из группы стильбенов в последние годы все больший интерес вызывает фитоэстроген ресвератрол, благодаря доказанной антиоксидантной активности, противовоспалительным, противоопухолевым и иммуномодулирующим свойствам [20, 21].

Впервые ресвератрол был выделен в 1939 г. из корня белого морозника (*Veratrum grandiflorum* O. Loes), затем

в 1963 г. — из корня *Polygonum cuspidatum*, растения, используемого в традиционной китайской и японской медицине в качестве противовоспалительного и антитромбоцитарного средства [22]. Этот природный полифенол был обнаружен более чем в 70 видах растений, а также содержится в красном вине и различных продуктах питания человека. Высокие концентрации присутствуют в винограде (*Vitis vinifera*). В растениях ресвератрол действует как фитоалексин, который синтезируется в ответ на механическую травму, ультрафиолетовое облучение и грибковые поражения.

С. Рено и М. Де Лоржериль стали первыми, кто связал винные полифенолы, такие как ресвератрол, с потенциальной пользой для здоровья, приписываемой регулярному и умеренному употреблению вина (так называемый «французский парадокс») [23].

Свойства ресвератрола привлекли внимание ученых, что привело к исследованию его биологической активности и последующим публикациям [9, 24–27].

РЕСВЕРАТРОЛ, ЕГО СВОЙСТВА И ФОРМЫ

Ресвератрол — это полифенол из группы стильбенов, обладающий двумя фенольными кольцами, связанными друг с другом этиленовым мостиком. Химическая структура ресвератрола (транс-3,5,4'-тригидроксистилбена) идентифицирована в двух изомерных формах — цис- и транс-ресвератроле (*рис.*). Транс-форма может подвергаться изомеризации цис-формы при воздействии ультрафиолетового излучения [28].

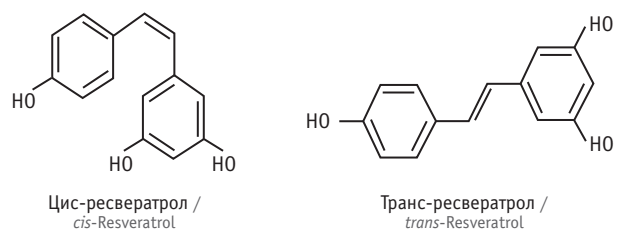
Наибольшей биологической активностью и химической стабильностью обладает именно транс-форма ресвератрола, которая относится к фитоэстрогенам. В этой форме ресвератрол обладает высокой биодоступностью, способностью связываться как с α -, так и с β -рецепторами эстрогенов, в отличие от других фитоэстрогенов, что позволяет говорить о более выраженном воздействии на вазомоторные симптомы и другие проявления менопаузы.

На сегодняшний день известны 92 новых соединения ресвератрола, включая 39 димеров, 23 тримера, 13 тетрамеров, 6 мономеров, 6 гексамеров, 4 пентамера и 1 октамер [28, 29].

Модулирующее влияние ресвератрола обеспечивается несколькими механизмами. Один из них заключается в активации сосудорасширяющей функции (вазопротекторное действие) за счет увеличения концентрации холестерина ЛПВП в крови и усиления синтеза оксида азота.

Рис. Химическая структура ресвератрола (цис- и транс-формы) [28, 29]

Fig. Chemical structure of Resveratrol (cis- and trans-form) [28, 29]



¹ Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. URL: http://rsc.karelia.ru/docs/FilePath_408.pdf (дата обращения — 15.05.2021).

² Там же.

³ Там же.

Ресвератрол ингибирует выработку эндотелина, модифицирует ангиогенез, обладает антиатеросклеротическим, антиагрегационным эффектом [20, 24]. Так, при исследовании доплерометрии кровотоков плечевой и мозговых артерий выявлено, что ресвератрол улучшает общее кровообращение путем повышения биодоступности оксида азота [13, 20, 24].

Другой механизм — уменьшение экспрессии транскрипционного ядерного фактора κB (nuclear factor κB light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κB), опосредованно, через активацию сиртуинов [23, 28, 30, 32, 33]. Антивозрастное действие ресвератрола доказано в связи с возможностью медиирования активности одного из белков семейства сиртуинов (Sirt1) и уменьшением выраженности окислительного стресса [20, 31]. Сиртуины оказывают защитное действие при заболеваниях, ассоциированных со старением и обменными нарушениями. Предполагается, что повышение функциональной активности сиртуинов способно повлиять на продолжительность жизни.

Стимулируя сиртуины Sirt3 и Sirt1, ресвератрол оказывает опосредованное воздействие на белки семейства FOXO (forkhead box O). Эти белки контролируют экспрессию генов, ответственных за пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и реакцию на внешние стрессы. Регулируя экспрессию генов-мишеней, FOXO защищают организм от неблагоприятных внешних воздействий, активируют защитные механизмы и тем самым замедляют процессы старения [20, 26, 31, 34, 35].

В исследовании *in vivo* и *in vitro* ресвератрол активизировал фосфорилирование АМФ-активированной протеинкиназы, что, в свою очередь, приводило к снижению экспрессии генов липогенеза, уменьшению выраженности инсулинорезистентности и морфологических изменений при неалкогольной жировой болезни печени [24, 25]. Кроме того, при диете, богатой жирами, ресвератрол способствовал снижению уровней липидов в крови и печени через механизмы *up*-регуляции экспрессии рецепторов ЛПНП и скэвенджер-рецептора В 1-го типа, участвующего в захвате ЛПВП и эфиров холестерина печенью [26, 27].

Данные гепатопротективные и липолитические механизмы действия ресвератрола имеют большое терапевтическое значение для пациентов с избыточной массой тела, метаболическим синдромом, составляющих группу риска по развитию АГ и СД.

ВОЗДЕЙСТВИЕ РЕСВЕРАТРОЛА НА МЕНОПАУЗАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

Эффективность приема ресвератрола достаточно широко исследована у женщин в постменопаузе [24, 36–38].

В Италии в 2011 году было проведено первое клиническое исследование влияния эквола и ресвератрола на качество жизни здоровых женщин в менопаузе [38]. Это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование лечения фитоэстрогенами менопаузального синдрома курсом 12 недель (критерий включения: возраст менопаузы не более 1 года).

Применялась комбинированная фитоэстрогеновая пищевая добавка, содержащая 200 мг ферментированной сои (80 мг агликонов изофлавонов и 10 мг эквола) и 25 мг ресвератрола из *Vitis vinifera*. Критериями исключения были наличие в анамнезе у пациентки гиперплазии эндометрия, применение МГТ, а также пищевых добавок, содержащих фитоэстрогены; наличие экстрагенитальной патологии: метаболического синдрома и депрессии, не связанных с менопаузой.

При сравнении группы плацебо с группой, получавшей комплекс фитоэстрогенов, зафиксировано значимое уменьшение числа жалоб на сухость слизистой влагалища (–85,7%; $p < 0,001$), кардиалгию (–78,8%; $p < 0,001$), снижение либидо (–73,3%; $p < 0,001$). При оценке по Шкале депрессии Гамильтона наблюдались значимые улучшения на 12-й неделе: снижение тревожности по сравнению с исходным уровнем и повышение интереса к окружающему миру, а также готовности к социальной активности ($p < 0,001$). У испытуемых, получавших эквол и ресвератрол, также значимо повысилось качество сна ($p < 0,001$), которое измерялось при помощи опросника — профиля здоровья Ноттингема, содержащего 38 вопросов [38].

В исследованиях влияния монотерапии сублингвальной формой транс-ресвератрола на многочисленные симптомы, связанные со снижением уровня эстрогена у женщин в постменопаузе, получены ценные данные. У женщин, страдающих менопаузальным синдромом, через 3 месяца на фоне лечения наблюдалось статистически значимое уменьшение степени тяжести менопаузального синдрома (от $18,23 \pm 6,20$ до $7,37 \pm 4,57$ балла, $p < 0,01$). Выраженность вазомоторных симптомов менопаузального синдрома (приливов) также значимо уменьшилась после курса терапии комплексным спреем (от $2,20 \pm 1,12$ до $0,57 \pm 0,86$ балла, $p < 0,01$).

Наблюдалось и статистически значимое снижение частоты (в 2,5 раза; $p < 0,05$) других симптомов дефицита эстрогенов: кардиалгии и тахикардии, нарушений сна, депрессивного настроения, раздражительности, физического и психического дискомфорта, болей в суставах и мышцах. Частота приливов уменьшилась практически в 4 раза через 3 месяца от начала лечения, согласно Общей шкале оценки менопаузы [37]. В течение всего исследования побочных эффектов не было.

Постменопаузальный период характеризуется частыми жалобами пациенток на снижение памяти (когнитивную дисфункцию) и депрессивное настроение. Н.М. Evans и соавт. в плацебо-контролируемом исследовании у женщин в постменопаузе в возрасте 45–85 лет продемонстрировали улучшение настроения и функций восприятия информации после 14 недель приема ресвератрола [36]. Исследование было проведено на основании оценки ультразвуковым методом показателей максимальной пиковой скорости кровотока и пульсационного индекса в средней мозговой артерии (транскраниальная доплерометрия), а также цереброваскулярной реакции (ЦВР) как на когнитивное тестирование, так и на гиперкапнию.

По сравнению с плацебо ресвератрол вызывал семнадцатипроцентное увеличение ЦВР как в ответ на гиперкапническое воздействие ($p = 0,010$), так и при проведении тестов по восприятию информации ($p = 0,002$). Значительные улучшения наблюдались в выполнении когнитивных задач в области вербальной памяти ($p = 0,041$) и в общей когнитивной деятельности ($p = 0,020$), что коррелировало с повышением ЦВР ($r = 0,327$; $p = 0,048$). Большинство женщин отметили улучшение настроения, что авторы связали с вазоактивным воздействием этого биологически активного вещества [24, 36, 38].

Другая распространенная и серьезная проблема пациенток в постменопаузальном периоде — суставно-мышечные боли. Отмечено, что сосудистая дисфункция, вызванная снижением уровней эстрогенов в менопаузе, играет ключевую роль в инициации и прогрессировании деструктивных заболеваний суставов, а именно возрастного остеоартрита. Проведено плацебо-контролируемое исследование влияния

приема ресвератрола на интенсивность суставно-мышечных болей [27]. Все пациентки принимали одну капсулу транс-ресвератрола или соответствующее плацебо 2 раза в день в течение 14 недель.

Регулярный прием ресвератрола не только улучшил когнитивные и цереброваскулярную функции, но и благотворно повлиял на общее самочувствие и уменьшил жалобы на суставно-мышечные боли, испытываемые женщинами в постменопаузе. На фоне приема ресвератрола отмечено уменьшение интенсивности общей боли на 10% по сравнению с таковой в группе плацебо (по ВАШ с количественной оценкой интенсивности боли).

Предполагаемый механизм действия этого биоактивного питательного вещества заключается в первую очередь в снижении концентраций провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1 β и ФНО- α , и ослаблении деградации матрикса и апоптоза хондроцитов.

In vitro показано, что ресвератрол уменьшает уровень ИЛ-1 β в первичных суставных хондроцитах, подавляя к- β -пути ядерного фактора.

Предполагается, что повышенное производство оксида азота эндотелиальными клетками из окружающих тканей после лечения ресвератролом может обратить вспять гипоксию в пораженных тканях, усилить вазодилатацию, тем самым улучшив обмен питательных веществ в пораженном суставе и способствуя заживлению [27].

ВЛИЯНИЕ РЕСВЕРАТРОЛА НА ПРОЯВЛЕНИЯ СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА

В ряде исследований выявлено, что благодаря своим антиоксидантным свойствам ресвератрол уменьшает содержание реактивных форм кислорода в кератиноцитах кожи под влиянием ультрафиолетового облучения и предупреждает повреждение и дистрофические изменения в эпидермисе [20, 26, 29].

Не меньшее внимание привлекают косметические депигментирующие свойства ресвератрола. Ингибируя экспрессию тирозиназы, ключевого фермента меланогенеза, ресвератрол снижает синтез меланина и препятствует гиперпигментации кожи и ее фотостарению [26, 30]. Ресвератрол оказывает дозозависимое ингибирующее действие на эластазу, гиалуронидазу и коллагеназу, активность которых повышается под влиянием ультрафиолетового излучения, воспаления, а также с возрастом. Замедление деградации коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты препятствует возрастным изменениям кожи, сопровождающимся потерей ее эластичности, упругости и влажности. Такой эффект ресвератрола крайне важен в комплексном воздействии на генитоуринарные симптомы и сухость кожи, проявляющиеся у женщин в менопаузе [3, 11, 38]⁴.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Балан В.Е., Тихомирова Е.В. Менопаузальная гормонотерапия: максимальная польза при минимальных рисках. *Медицинский алфавит*. 2018; 1(6): 6–9. [Balan V.E., Tikhomirova E.V. Menopausal hormone therapy: maximum benefit with minimal risks. *Medical Alphabet*. 2018; 1(6): 6–9. (in Russian)]
2. Зайдиева Я.З. Гормональный профиль у женщин в постменопаузе: нужна ли терапия андрогенами? *Медицинский алфавит*. 2019; 1(1): 32–40. [Zaydieva Ya.Z. Hormonal profile in postmenopausal women: do they need androgen therapy? *Medical Alphabet*. 2019; 1(1): 32–40. (in Russian)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-32-40

Таким образом, изучив многообразные свойства ресвератрола, можно предположить, что его потенциальное положительное влияние на продолжительность жизни и замедление старения может быть результатом суммирования его многообразных эффектов в отношении разных аспектов здоровья женщин.

В целом ресвератрол обладает потенциальной пользой для здоровья человека и проявляет защитные свойства против гликирования, выработки свободных радикалов, нейродегенерации, воспаления и развития опухолей. Имеются данные о том, что нейропротекторное воздействие также усиливается антиоксидантными и противовоспалительными свойствами ресвератрола [20, 24, 26].

Продлевающее жизнь влияние ресвератрола до сих пор спорно, однако есть данные, свидетельствующие о его антивозрастной активности [24, 25, 27, 33, 34, 36, 37]. Основные механизмы действия ресвератрола базируются на предотвращении апоптоза и продукции активных форм кислорода путем снижения экспрессии анти- или проапоптотических белков, участвующих в антиоксидантных барьерных системах, и на повышении митохондриальной активности [29, 35].

БЕЗОПАСНОСТЬ РЕСВЕРАТРОЛА

Поскольку свойства ресвератрола весьма многообразны, вполне закономерно возникает вопрос о наличии возможных неблагоприятных эффектов при его применении. Опубликованы исследования, свидетельствующие, что прием ресвератрола, как правило, хорошо переносится и относительно безопасен. При исследовании у добровольцев, которым назначали возрастающие дозы препарата, отмечалась лишь преходящая головная боль (2,5%). Серьезных нежелательных явлений не было [25, 31, 32]. Ресвератрол, по-видимому, не имеет побочных эффектов при дозах, не превышающих 1 г в сутки [28, 32, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных исследованиях продемонстрирована высокая способность ресвератрола и комплексных препаратов, содержащих его, благотворно воздействовать на нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы [27, 36, 37], а также другие состояния, связанные со снижением уровней эстрогенов у женщин в пери- и постменопаузе [26, 29, 34]. Терапия менопаузальных расстройств должна быть комплексной и индивидуальной, с учетом потребностей каждой пациентки. Ресвератрол открывает широкие возможности персонализированной менопаузальной фитотерапии, а его активная транс-форма может по праву называться фитострогеном нового поколения благодаря своим фармакологическим свойствам и способности влиять на эстрогенодефицитные состояния.

3. *Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society*. *Menopause*. 2015; 22(11): 1155–74. DOI: 10.1097/GME.0000000000000546
4. *North American Menopause Society (NAMS). Recommendations for the use of hormone therapy (HT)*. *Menopause*. 2017; 24(7): 728–53. DOI: 10.1097/GME.0000000000000921
5. Кузнецова И.В. Менопаузальные симптомы и расстройства сна у женщин: возможности альтернативной терапии. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7(1): 85–91. [Kuznetsova I.V. Menopausal symptoms and sleep disorders in women: possibilities of alternative therapy. *Obstetrics*

⁴ Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения)...

- and Gynecology: News, Opinions, Training. 2019; 7(1): 85–91. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-11012
6. Петелина Т.И., Быкова С.Г., Авдеева К.С. и др. Роль лечебной физкультуры в коррекции параметров суточного мониторинга артериального давления, ригидности сосудистой стенки и нарушения минерального обмена костной ткани у пациенток с артериальной гипертензией в постменопаузе. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2021; 1: 22–30. [Petelina T.I., Bykova S.G., Avdeeva K.S. et al. The role of therapeutic exercises in blood pressure correction, vascular wall stiffness and disorders of bone and mineral metabolism in postmenopausal hypertensive patients. Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy. 2021; 98(1): 22–30. (in Russian)]. DOI: 10.17116/kurort20219801122
 7. Цыганова Т.Н., Кульчицкая Д.Б., Кончугова Т.В. Использование интервальной гипоксической тренировки в гинекологии (обзорная статья). Вестник новых медицинских технологий. 2018; 25(4): 71–6. [Tsyganova T.N., Kul'chickaya D.B., Konchugova T.V. Effectiveness of interval hypoxic training in gynecology. Journal of New Medical Technologies. 2018; 25(4): 71–6. (in Russian)]. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16256
 8. Chen M.N., Lin C.C., Liu C.F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. Climacteric. 2015; 18(2): 260–9. DOI: 10.3109/13697137.2014.966241
 9. Chiu H.Y., Pan C.H., Shyu Y.K. et al. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women on natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. Menopause. 2015; 22(2): 234–44. DOI: 10.1097/gme.0000000000000260
 10. Franco O.H., Chowdhury R., Troup J. et al. Use of plant-based therapies and menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2016; 315(23): 2554–63. DOI: 10.1001/jama.2016.8012
 11. Gentry-Maharaj A., Karpinskyj C., Glazer C. et al. Use and perceived efficacy of complementary and alternative medicines after discontinuation of hormone therapy: a nested United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening cohort study. Menopause. 2015; 22(4): 384–90. DOI: 10.1097/gme.0000000000000330
 12. Moreira A.C., Silva A.M., Santos M.S. et al. Phytoestrogens alternative hormone replacement therapy in menopause: what is real what is unknown. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2014; 143: 61–71. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.01.016
 13. Thurston R.C., Ewing L.J., Low C.A. et al. Behavioral weight loss for the management of menopausal hot flashes: a pilot study. Menopause. 2015; 22(1): 59–65. DOI: 10.1097/GME.0000000000000274
 14. Gong P., Madak-Erdogan Z., Li J. et al. Transcriptomic analysis identifies gene networks regulated by estrogen receptor (ER) and ER that control distinct effects of different botanical estrogens. Nucl. Recept. Signal. 2014; 12: e001. DOI: 10.1621/nrs.12001
 15. Taku K., Melby M.K., Kronenberg F. et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Menopause. 2012; 19(7): 776–90. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182410159
 16. Amato P., Young R.L., Steinberg F.M. et al. Effect of soy isoflavone supplementation on menopausal quality of life. Menopause. 2013; 20(4): 443–7. DOI: 10.1097/gme.0b013e318275025e
 17. Gartoulla P., Han M.M. Red clover extract for alleviating hot flashes in postmenopausal women: a meta-analysis. Maturitas. 2014; 79(1): 58–64. DOI: doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.06.018
 18. Leach M.J., Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 2012(9): CD007244. DOI: 10.1002/14651858
 19. Nawaz W., Zhou Z., Deng S. et al. Therapeutic versatility of resveratrol derivatives. Nutrients. 2017; 9(11): 1188. DOI: 10.3390/nu9111188
 20. Kalantari H., Das D.K. Physiological effects of resveratrol. BioFactors. 2010; 36(5): 401–6. DOI: 10.1002/biof.100
 21. Li M., Kildegaard K.R., Chen Y. et al. De novo production of resveratrol from glucose or ethanol by engineered *Saccharomyces cerevisiae*. Metab. Eng. 2015; 32: 1–11. DOI: 10.1016/j.ymben.2015.08.007
 22. Takaoka M. Of the phenolic substrate of hellebore (*Veratrum grandiflorum* Loes. fil.). J. Faculty Sci. Hokkaido Imperial University. 1940; 3: 1–16.
 23. Renaud S., de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. Lancet. 1992; 339(8808): 1523–6. DOI: 10.1016/0140-6736(92)91277-f
 24. Evans H.M., Howe P.R., Wong R.H. Clinical evaluation of effects of chronic resveratrol supplementation on cerebrovascular function, cognition, mood, physical function and general well-being in postmenopausal women-rationale and study design. Nutrients. 2016; 8(3): 150 DOI: 10.3390/nu8030150
 25. Gambini J., Ingles M., Olaso G. et al. Properties of resveratrol: in vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. Oxid Med. Cell Longev. 2015; 2015: 837042. DOI: 10.1155/2015/837042
 26. Singh A.P., Singh R., Verma S.S. et al. Health benefits of resveratrol: evidence from clinical studies. Med. Res. Rev. 2019; 39(5): 1851–91. DOI: 10.1002/med.21565
 27. Wong R.H., Evans H.M., Howe P.R. Resveratrol supplementation reduces pain experience by postmenopausal women. Menopause. 2017; 24(8): 916–22. DOI: 10.1097/GME.0000000000000861
 28. Wang F., Chatterjee S. Dominant carbons in trans- and cis-resveratrol isomerization. J. Phys. Chem. 2017; 121(18): 4745–55. DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b02115
 29. Brown V.A., Patel K.R., Viskaduraki M. et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics and effect on the insulin-like growth factor axis. Cancer Res. 2010; 70(22): 9003–11. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2364
 30. Piver B., Berthou F., Dreano Y. et al. Inhibition of CYP3A, CYP1A and CYP2E1 activities by resveratrol and other non volatile red wine components. Toxicol. Lett. 2001; 125(1–3): 83–91. DOI: 10.1016/S0378-4274(01)00418-0
 31. Keylor M.H., Matsuura B.S., Stephenson C.R.J. Chemistry and biology of resveratrol-derived natural products. Chem. Rev. 2015; 115(17): 8976–9027. DOI: 10.1021/cr500689b
 32. Burns J., Yokota T., Ashihara H. et al. Plant foods and herbal sources of resveratrol. J. Agric. Food Chem. 2002; 50(11): 3337–40. DOI: 10.1021/jf0112973
 33. Williams L.D., Burdock G.A., Edwards J.A. et al. Safety studies conducted on high-purity trans-resveratrol in experimental animals. Food Chem. Toxicol. 2009; 47(9): 2170–82. DOI: 10.1016/j.fct.2009.06.002
 34. Borriello A., Bencivenga D., Caldarelli I. et al. Resveratrol: from basic studies to bedside. Cancer Treat. Res. 2014; 159 (suppl. Advances in Nutrition and Cancer): 167–84 DOI: 10.1007/978-3-642-38007-5_10
 35. La Porte C., Voduc N., Zhang G. et al. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of trans-resveratrol 2000 mg twice daily with food, quercetin and alcohol (ethanol) in healthy human subjects. Clin. Pharmacokinet. 2010; 49: 449–54. DOI: 10.2165/11531820-000000000-00000
 36. Evans H.M., Howe P.R., Wong R.H. Effects of resveratrol on cognitive performance, mood and cerebrovascular function in post-menopausal women: a 14-week randomised placebo-controlled intervention trial. Nutrients. 2017; 9(1): 27. DOI: 10.3390/nu9010027
 37. Milia R. Improvement of climacteric symptoms with a novel sublingual product containing trans-resveratrol. Progr. Nutr. [Internet]. 2015; 17(1): 68–2.
 38. Davinelli S., Scapagnini G., Marzatico F. et al. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled study. Maturitas. 2017; 96: 77–83. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.016 ■

Поступила / Received: 12.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 21.05.2021

Комплексный подход к реабилитации женщин с пострлучевыми осложнениями после перенесенного рака эндометрия (клинический случай)

С.Н. Казакова¹, Т.А. Тетерина¹, И.А. Аполихина^{1, 2}, М.П. Ищук³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

³ ФГБУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Воронеж

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: оценить эффективность комплексного подхода к лечению пострлучевых поражений органов малого таза у женщин.

Основные положения. Лучевые повреждения органов малого таза (постлучевой ректит, цистит, уретрит) — наиболее частые осложнения после лучевой терапии на органах малого таза у женщин. По данным различных авторов, частота поздних лучевых осложнений на органах малого таза составляет до 30%. Треть пациенток, излеченных от злокачественного новообразования, приобретают новое заболевание, существенно снижающее качество жизни и требующее длительного лечения. В статье описан клинический случай успешной терапии пациентки с пострлучевыми поражениями органов малого таза.

Заключение. Консервативная терапия пострлучевых осложнений органов малого таза позволяет улучшить качество жизни пациенток, особенно если она начата в раннем послеоперационном периоде и сразу после лучевой терапии. Наиболее эффективно комплексное лечение — местное и медикаментозное воздействие в сочетании с аппаратными методами физиотерапии, как показано в нашем клиническом наблюдении.

Ключевые слова: пострлучевой цистит, рак эндометрия, реабилитация после рака эндометрия, аммонийный дерматит, Ингарон.

Вклад авторов: Тетерина Т.А. — обследование и лечение пациентки, обзор публикаций по теме статьи; Ищук М.П., Казакова С.Н. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Аполихина И.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Казакова С.Н., Тетерина Т.А., Аполихина И.А., Ищук М.П. Комплексный подход к реабилитации женщин с пострлучевыми осложнениями после перенесенного рака эндометрия (клинический случай). Доктор.Ру. 2021; 20(6): 97–101. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-97-101

Comprehensive Approach to Rehabilitation of Women with Postradiation Complications as a Result of Prior Endometrial Cancer (Case Report)

S.N. Kazakova¹, T.A. Teterina¹, I.A. Apolikhina^{1, 2}, M.P. Ischuk³

¹ V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

³ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9 Studencheskaya Str., Voronezh, Russian Federation 394036

ABSTRACT

Objective of the Paper: To assess the efficiency of a comprehensive approach to the management of pelvic postradiation complications in women.

Казакова Светлана Николаевна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: s-juice@mail.ru

Тетерина Татьяна Александровна (автор для переписки) — к. м. н., врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 6946-6759. <https://orcid.org/0000-0003-0990-2302>. E-mail: t_teterina@oparina4.ru

Аполихина Инна Анатольевна — д. м. н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 6282-7435. <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>. E-mail: i_apolikhina@oparina4.ru

Ищук Мария Павловна — студентка 6-го курса ФГБУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 9477-6706. E-mail: marumariyais@gmail.com



Key Points. Pelvic damages from radiation (postradiation proctitis, cystitis, urethritis) are the most common complications following pelvic radiation in women. According to various authors, the rate of late pelvic complications can reach 30%. A third of survivors are diagnosed with a new disease, which significantly deteriorates the quality of life and required long-lasting therapy. The article describes a case report of successful therapy in a patient with postradiation pelvic complications.

Conclusion. The conservative treatment of postradiation pelvic complications makes it possible to improve the quality of patients' life, especially if initiated immediately after surgery and radiation. The most efficient mode is a combination of local, drug and physical therapy.

Keywords: postradiation cystitis, endometrial cancer, rehabilitation of endometrial cancer survivors, ammonium dermatitis, Ingaron.

Contributions: Teterina, T.A. — examination and management of patient, thematic publications reviewing; Ischuk, M.P. and Kazakova S.N. — clinical material collection, data processing, text of the article; Apolikhina, I.A. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Kazakova S.N., Teterina T.A., Apolikhina I.A., Ischuk M.P. Comprehensive Approach to Rehabilitation of Women with Postradiation Complications as a Result of Prior Endometrial Cancer (Case Report). Doctor.Ru. 2021; 20(6): 97–101. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-97-101

ВВЕДЕНИЕ

Лучевые повреждения органов малого таза (постлучевой ректит, цистит, уретрит, грубые рубцовые деформации вульвы и промежности) — наиболее частые осложнения после лучевой терапии на органах малого таза у женщин. По данным различных авторов, частота поздних осложнений после лучевой терапии на органах малого таза составляет до 30% [1, 2]. Таким образом, треть пациенток, излеченных от злокачественного новообразования, приобретают новое заболевание, существенно снижающее качество жизни и требующее длительного лечения.

При лучевой терапии злокачественных новообразований органов малого таза у женщин в зону полей облучения могут попадать различные анатомические образования — мочевого пузыря, прямая кишка, внутритазовая клетчатка, кости таза и сосудисто-нервные пучки, вульва. Необходимо отметить, что изолированные поражения одного органа встречаются редко, в большинстве случаев они имеют сочетанный характер. Сложности дозиметрического планирования вызваны близким расположением органов в малом тазу, также существует индивидуальная чувствительность тканей к лучевой терапии [3, 4].

Осложнения после лучевой терапии на органах малого таза классифицируют на ранние и поздние. Острые токсические эффекты возникают в течение нескольких недель и продолжаются до 3 месяцев после лечения, они носят функциональный характер и часто бывают обратимыми. Поздние лучевые осложнения формируются не ранее чем через 3 месяца после окончания лечения и, как правило, бывают хроническими [1, 3, 4].

Хронические осложнения включают стенозы влагалища и уретры, стриктуры толстой кишки, образование свищей, постлучевые циститы, ректиты и недержание мочи. Распространенность нежелательных явлений в последние годы снизилась благодаря широкому использованию техник прицельного облучения [5, 6].

По данным ряда авторов, частота геморрагического цистита, индуцированного лучевой терапией, составляет от 5,7% до 11,5%, он может появляться в период от 2 месяцев до 10 лет после облучения [7, 8]. В основе радиационного повреждения тканей лежит цитотоксичность, вызывающая облитерирующий эндартериит, ишемию тканей, потерю коллагена и фиброз. Гиповаскуляризация вызывает гипоксию тканей. В таких условиях поврежденные фибробласты не в состоянии вырабатывать коллаген.

При биопсии мочевого пузыря после облучения можно увидеть выраженный отек слизистой оболочки, сосудистые звездочки, петехиальные кровоизлияния в слизистой

оболочке, облитерирующий эндартериит и фиброз гладкой мускулатуры [9–11].

К традиционным методам лечения относят внутрисосудистое введение нитратов и простагландина, местное применение формалина и растворов серебра, системное использование стероидов и аминокaproновой кислоты, антибиотиков, а также прижигание кровоточащих сосудов. В крайних случаях производят двустороннюю подчревную перевязку артерий [11].

Лучевая терапия может также изменять регенеративные способности тканей, так что повреждения, как правило, не заживают. Именно в таких случаях назначают иммунотерапию. Это относительно новое направление. Иммунотерапия при раке помогает организму справиться с заболеванием за счет активизации защитных ресурсов и не допустить развития повторных опухолей и метастазов. В онкологии используют интерфероны, вакцины от рака, интерлейкины, колониестимулирующие факторы и другие иммунные препараты [11].

Основные направления иммунотерапии:

- подавление роста опухолевых клеток и их последующее уничтожение;
- профилактика рецидива опухоли и образования метастазов;
- уменьшение побочного влияния противоопухолевых средств, лучевой терапии;
- профилактика инфекционных осложнений при лечении опухолей.

Цель данной статьи: оценить эффективность комплексного подхода к лечению постлучевых поражений органов малого таза у женщин.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В статье описан клинический случай лечения пациентки с постлучевыми поражениями органов малого таза, проведенного на базе отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в 2020 году.

В июне 2020 года *пациентка Н.*, 65 лет, обратилась в отделение эстетической гинекологии и реабилитации с жалобами на постоянное недержание мочи, зуд, сухость и болезненность в области вульвы и влагалища, беспокоящие ее в течение 7 лет.

Из анамнеза. В январе 2012 года по месту жительства у больной проведена гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала по поводу аномальных маточных кровотечений. В ходе гистологического исследования обнаружена умеренно дифференцированная аденокарцинома эндометрия.

В феврале 2012 года выполнено оперативное лечение в онкологическом стационаре по месту жительства: лапаротомия, экстирпация матки с придатками. При гистологическом исследовании операционного материала диагноз был подтвержден: умеренно дифференцированная аденокарцинома эндометрия с инвазией в миометрий до 1,0 см и в слизистую внутреннего зева и цервикального канала T1aN0M0.

В апреле 2012 года пациентка прошла курс дистанционной лучевой терапии (суммарная очаговая доза — 45 Гр на область таза). В январе 2014 года при ежегодном обследовании обнаружен метастаз дистального отдела уретры. Было проведено иссечение дистального отдела уретры по поводу новообразования. При гистологическом исследовании данное образование определено как метастаз основной опухоли в дистальный отдел уретры.

Далее пациентка получила 4 курса полихимиотерапии (доксорубин 80 мг в/в, цисплатин 135 мг в/в). После иссечения дистального отдела уретры у пациентки появились жалобы на постоянную потерю мочи.

В конце 2018 года при плановом обследовании у больной найдено новообразование правой большой половой губы, проведена биопсия. По данным гистологического исследования биоптата, эпидермальный эпителий утолщен с акантозом без атипии, в подлежащей ткани умеренно выраженная, преимущественно лимфоидная инфильтрация.

Пациентка до настоящего времени находится на диспансерном наблюдении у онколога по месту жительства, отмечается ремиссия основного заболевания в течение 7 лет.

При гинекологическом осмотре обращает на себя внимание выраженный амониный запах кожных покровов, вульварное кольцо зияет и рубцово деформировано, на больших половых губах имеются следы расчесов, кожа и слизистая с множественными изъязвлениями и трофическими язвами. При пальпации кожа половых губ плотная, умеренно болезненная. Вход во влагалище затруднен из-за выраженных рубцовых изменений после лучевой терапии, видимая слизистая влагалища покрыта плотным желтоватым налетом. Наружное отверстие уретры идентифицировано с трудом (рис. 1), сте-

нозировано, с выраженным желтоватым налетом. Отмечается постоянное подтекание мочи небольшими порциями. Тело матки, шейка и придатки оперативно удалены (рис. 2).

Проведено стандартное клинико-лабораторное обследование, отклонения не выявлены.

Установлен диагноз: Cr. corp uteri T_{1a}N₀M₀ G 2. Состояние после хирургического лечения и курса дистанционной γ-терапии 2. Постлучевой стеноз влагалища. Структура уретры. Постлучевой цистит, ректит. Недержание мочи. Аммонийный дерматит.

Лечение пациентки осуществлялось поэтапно с учетом интегрального подхода и наличия мультиорганной патологии.

На первом этапе (июнь 2020 года) проводили терапию, направленную на устранение основных жалоб и улучшение состояния кожи вульвы, а также лечение цистита и нарушения мочеиспускания, включающее в себя:

- физиотерапию — низкочастотную ультразвуковую кавитацию на аппарате «Фотек» с чередованием растворов бензидамина и метронидазола по 100 мл № 7 с целью санации преддверия влагалища и вульвы; лазеротерапию на аппарате «Матрикс-Уролог» (внеполостная методика) № 7;
- внутрипузырные инстилляциии гиалуроната натрия по 50 мл 2 раза в неделю № 4, затем 1 раз в неделю до № 15.

Данная терапия направлена на восстановление поврежденного гликозаминогликанового слоя уротелия и устранение симптомов urgency, сопровождающих постлучевой цистит.

Из-за отсутствия дистального отдела уретры и нарушения функции внутреннего сфинктера мочевого пузыря, вследствие чего и происходит постоянное подтекание мочи, после выполнения инстилляциии пациентка находилась в горизонтальном положении с катетером в уретре 30–40 мин для профилактики вытекания лечебного раствора из мочевого пузыря.

Проведен курс иммунотерапии с помощью рекомбинантного ИФН-γ Ингарона в виде подкожных инъекций по 100 000 МЕ в область вульвы через день № 5. Наблюдался выраженный положительный эффект. Уже после одной

Рис. 1. Наружное отверстие уретры пациентки Н. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов
Fig. 1. Urethral meatus of patient N. Here and below images courtesy of the authors



Рис. 2. Вид наружных половых органов и преддверия влагалища пациентки Н. после лучевой терапии
Fig. 2. External genitalia and vulvar vestibule of patient N. after radiation therapy



инъекции пациентка отметила почти полное заживление трофических язв, уменьшение зуда.

Ингарон — рекомбинантный ИФН- γ человека — состоит из 144 аминокислотных остатков, лишен первых трех из них (Cys-Tyr-Cys), замененных на Met. Молекулярная масса — 16,9 кДа. Получен микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *Escherichia coli* и очищен колоночной хроматографией. Удельная противовирусная активность на клетках (фибробласты человека), инфицированных вирусом везикулярного стоматита, составляет 2×10^7 ЕД на 1 мг белка [9, 10].

ИФН- γ (иммунный ИФН) — важнейший провоспалительный цитокин, продуцентами которого в организме человека являются естественные киллерные клетки (НК-клетки), CD4 Th-клетки и CD8 цитотоксические супрессорные клетки. Противоопухолевое действие ИФН- γ связано также с его способностью активировать НК-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты и макрофаги. По-видимому, противоопухолевое действие ИФН- γ обусловлено комбинацией его иммуномодулирующей активности, прямого антипролиферативного действия на опухолевые клетки и подавления ангиогенеза.

Интерфероны — это медиаторы иммунитета, специалисты выделяют их в особую систему нуклеинового гомеостаза, т. е. систему, защищающую генетическую информацию человека от неблагоприятных воздействий окружающей среды, таких как вирусные и микробные агенты, разнообразные мутагены и токсические вещества. Эта система глубоко интегрирована в основные системы организма, прежде всего иммунную, где все типы интерферонов играют важную роль. Интерфероны регулируют развитие адекватного иммунного ответа; в частности, ИФН- γ играет ключевую роль в формировании клеточной защиты. В некоторых работах продемонстрированы пилотные данные по повышению эффективности терапии постлучевых циститов с применением ИФН- γ (препарата Ингарон) [7, 11].

Больной Н. было назначено также применять аппликационные гидрогелевые салфетки с альгинатом натрия, диоксидином и лидокаином на область вульвы ежедневно 2 раза в день в течение 10 дней, затем в домашних условиях — материал гидрогелевый с Деринатом ежедневного локально на область вульвы до 1 месяца в качестве местного противовоспалительного и стимулирующего средства для лечения длительно не заживающих ран и трофических язв, в том числе лучевых реакций со стороны слизистых оболочек, и снятия болевых ощущений.

На втором этапе в июне–августе 2020 года произведено воздействие фракционным микроаблятивным CO₂ лазером (SMARTXIDE² V²LR, MonaLisa Touch, DEKA, Florence, Italy) на область вульвы в режиме Power 30 W/ Dwell time 1000 μ s/ Spasing 1000 μ m/ 1 № 3 с интервалом 4 недели с целью негормональной коррекции симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС). При осмотре в динамике отмечалось улучшение внешнего состояния кожи промежности, уменьшение зуда, мацерации (рис. 3).

В систематическом обзоре 2019 года 48 исследований по применению лазерного воздействия у женщин с ГУМС, перенесших рак молочной железы, продемонстрирована эффективность в 83,5% случаев при отсутствии каких-либо побочных эффектов. Тем не менее отдаленные результаты ни в одной работе не оценивались, требуется проведение хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований [8].

По результатам динамического наблюдения пациентки в декабре 2020 г. (рис. 4) жалобы на зуд и боли в обла-

Рис. 3. Динамика состояния пациентки Н. на фоне лечения (август и сентябрь 2020 г.)

Fig. 3. Dynamics of patient N.'s condition after therapy (August and September 2020)



Рис. 4. Состояние пациентки Н. в декабре 2020 г.

Fig. 4. Patient N.'s condition in December 2020



сти вульвы значительно уменьшились, носят эпизодический характер. Сохраняется постоянное недержание мочи. При осмотре вульварное кольцо зияет, кожа больших половых губ уплотнена, безболезненна, на месте язвенных поражений кожи депигментированные участки после заживления вторичным натяжением. Вход во влагалище затруднен из-за выраженных рубцовых изменений. Видимая слизистая влагалища без признаков воспаления.

Проводится дальнейшее динамическое наблюдение пациентки с плановыми визитами для повторных физиотерапевтических и медикаментозных воздействий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Консервативная терапия постлучевых осложнений органов малого таза позволяет улучшить качество жизни пациенток, особенно если она начата в раннем послеоперационном периоде и сразу после лучевой терапии. Эффективность лечебных мероприятий при поздних лучевых повреждениях зависит от сроков поступления женщины в специализированное учреждение, степени тяжести патологического процесса, возраста и наличия сопутствующих хронических заболеваний. Наиболее эффективно комплексное лечение — местное и медикаментозное воздействие в сочетании с методами аппаратной физиотерапии.

Особое место занимает иммунотерапия с помощью подкожного введения ИФН- γ (Ингарона), так как в условиях сниженного иммунологического контроля затрудняется элиминация внутриклеточно расположенного возбудителя и создаются предпосылки для формирования хронической, рецидивирующей инфекции (цистит, дерматит у данной пациентки). Иммунотерапия эффективна не только для профилактики,

но и для лечения постлучевых циститов и дерматитов, как показано в нашем клиническом наблюдении.

Оправдано также применение углекислотного фракционного микроаблятивного лазерного воздействия на область вульвы и культы влагалища с целью стимуляции процессов неоколлагенеза и улучшения эластичности и трофики тканей в этой области [8].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пасов В.В., Курпешева А.К. Осложнения и повреждения органов и тканей при лучевой терапии. Основы лучевой диагностики и терапии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 962–90. [Pasov V.V., Kurpesheva A.K. Complications and organ and tissue damage after radiation therapy. *Fundamentals of X-ray diagnostics and therapy: national guidance*. М.: GEOTAR-Media; 2012: 962–90. (in Russian)]
2. Столярова И.В., Винокурова В.Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки. Профилактика и лечение постлучевых осложнений. *Практическая онкология*. 2002; 3(3): 220–7. [Stolyarova I.V., Vinokurova V.L. Problems in patients after cervical cancer treatment. *Postirradiation complications prevention and therapy*. *Practical Oncology*. 2002; 3(3): 220–7. (in Russian)]
3. Сычева И.В., Пасов В.В., Курпешева А.К. Консервативные методы лечения местных лучевых повреждений, формировавшихся в результате сочетанной лучевой терапии и брахитерапии рака предстательной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2012; 5(53): 57–60. [Sycheva I.V., Pasov V.V., Kurpesheva A.K. Conservative treatment of local radiation-induced injuries caused by combined brachithery and external radiation therapy for prostate cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2012; 5(53): 57–60. (in Russian)]
4. Сычева И.В. Лечение лучевых повреждений органов малого таза после лучевой терапии рака предстательной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2018; 17(3): 64–71. [Sycheva I.V. Treatment of radiation-induced pelvic damage after radiation therapy for prostate cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2018; 17(3): 64–71. (in Russian)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-64-71
5. Papadopoulou I., Stewart V., Barwick T.D. et al. Post-radiation therapy imaging appearances in cervical carcinoma. 2016; 36(2): 538–53. DOI: 10.1148/rg.2016150117
6. Buglione M., Toninelli M., Pietta N. et al. Post-radiation pelvic disease and ureteral stenosis: physiopathology and evolution in the patient treated for cervical carcinoma. Review of the literature and experience of the Radium Institute. *Arch. Ital. Urol. Androl*. 2002; 74(1): 6–11.
7. Giannopoulos A., Constantinides C., Fokaeas E. et al. The immunomodulating effect of interferon-gamma intravesical instillations in preventing bladder cancer recurrence. *Clin. Cancer Res*. 2003; 9(15): 5550–8.
8. Jha S., Wyld L., Krishnaswamy P.H. The impact of vaginal laser treatment for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Breast Cancer*. 2019; 19(4): e556–62. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.04.007
9. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Черткова А.И. Интерферон-гамма в онкологии. *Фарматека*. 2013; 17: 46–9. [Kadagidze Z.G., Slavina E.G., Chertkova A.I. Interferon-gamma in oncology. *Farmateka*. 2013; 17: 46–9. (in Russian)]
10. Абрамов М.Е., Гуторов С.Л., Славина Е.Г. и др. Химиотерапия диссеминированной меланомы кожи с включением Ингарона (γ -интерферона). Клинико-иммунологическое исследование. *Российский биотерапевтический журнал*. 2009; 8(1): 64–74. [Abramov M.E., Gutorov S.L., Slavina E.G. et al. Chemotherapy + γ -IFN (Ingaron) of metastatic skin melanoma. clinical and immunological study. *Russian Journal of Biotherapy*. 2009; 8(1): 64–74. (in Russian)]
11. Каприн А.Д., Костин А.А., Семин А.В. и др. Опыт применения препарата Ингарон (интерферон гамма человеческий рекомбинантный) в лечении лучевых циститов, сопровождающихся гематурией. *Фарматека*. 2013; 12: 37–40. [Kaprin A.D., Kostin A.A., Semin A.V. et al. Experience of use of drug Ingaron (recombinant human interferon gamma) in the treatment of radiation cystitis accompanied by hematuria. *Farmateka*. 2013; 12: 37–40. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 06.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 17.06.2021



Эффективность применения липосомального гелевого покрытия с дигидрокверцетином Фламена в терапии склеротического лишая вульвы

Н.И. Чернова¹, И.С. Задорожная²

¹ ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка терапевтической эффективности липосомального гелевого покрытия с дигидрокверцетином Фламена в комплексной терапии склеротического лишая вульвы (СЛВ).

Дизайн: открытое сравнительное проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 52 женщины с СЛВ в возрасте от 22 до 65 лет. Больные были рандомизированы на две терапевтические группы: 27 участниц группы 1 получали стандартный курс ультрапотентными топическими глюкокортикостероидами (ТГКС) в течение 3 месяцев, 25 женщин группы 2 после стандартной 3-месячной терапии применяли гель Фламена по интермиттирующей схеме в течение 1,5 месяца. Эффективность лечения оценивали по Дерматологическому индексу шкалы симптомов, визуально-аналоговой шкале и Дерматологическому индексу качества жизни (ДИКЖ). Оценку в ходе терапевтических мероприятий проводили во время 6 визитов.

Результаты. Применение геля Фламена способствовало поддержанию и удлинению клинической ремиссии заболевания. Начиная с 4-го визита появились значимые различия между показателями группы 1 и группы 2. К визиту 5 в группе 2 сохранялся стойкий регресс или уменьшение выраженности белых пятен и папул/бляшек (не более $0,8 \pm 0,35$ и $0,5 \pm 0,26$ балла соответственно). В то же время в группе 1 выраженность данных клинических симптомов возросла до $1,6 \pm 0,87$ балла (белые пятна) и $1,2 \pm 0,9$ балла (папулы/бляшки), что коррелировало с усилением субъективных симптомов.

Влияние терапии на показатели ДИКЖ выразилось в снижении средних значений до $4,2 \pm 2,6$ балла (группа 1) и $3,2 \pm 1,4$ балла (группа 2) к визиту 2. В группе 2 показатели сохранялись на уровне $3,3 \pm 0,6$ балла к 60-му дню (визит 6) наблюдения, в то время как в группе 1 влияние СЛВ на качество жизни усилилось от незначительного ($4,2 \pm 2,6$ балла — визит 2) до умеренного ($7,1 \pm 2,3$ балла — визит 6) у большинства исследуемых.

Заключение. Проведенное сравнительное исследование показало значимый терапевтический эффект и высокий профиль безопасности геля Фламена в комплексном лечении больных с СЛВ. Его использование улучшает прогноз заболевания за счет противовоспалительного, антисептического, регенерирующего свойств, что позволяет снизить частоту нанесения и количество ТГКС.

Ключевые слова: склеротический лишай вульвы, гель Фламена, зуд вульвы.

Вклад авторов: Чернова Н.И. — разработка концепции и дизайна исследования, получение клинических данных и формирование базы результатов, проверка критически важного содержания, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации, утверждение статьи в печать; Задорожная И.С. — анализ результатов статистической обработки клинического материала и их интерпретация, корректировка дизайна первой версии статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Чернова Н.И., Задорожная И.С. Эффективность применения липосомального гелевого покрытия с дигидрокверцетином Фламена в терапии склеротического лишая вульвы. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 102–106. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-102-106



Efficiency of Liposomal Gelcoat with Dihydroquercetin Flamena in Therapy of Vulvar Lichen Sclerosus

N.I. Chernova¹, I.S. Zadorozhnaya²

¹ Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Department of Health; 20 Seleznevskaya Str., Moscow, Russian Federation 197341

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

ABSTRACT

Study Objective: To assess the therapeutic efficiency of liposomal gelcoat with dihydroquercetin Flamena in combination therapy of vulvar lichen sclerosus (VLS).

Study Design: open comparative perspective study.

Чернова Надежда Ивановна (автор для переписки) — д. м. н., главный научный сотрудник ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ. 127473, Россия, г. Москва, ул. Селезневская, д. 20. eLIBRARY.RU SPIN: 5634-2760. <https://orcid.org/0000-0002-8578-8495>. E-mail: d.chernova@mail.ru
Задорожная Ирина Сергеевна — к. м. н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7742-1792. <https://orcid.org/0000-0001-7291-3149>. E-mail: d.ipetrova@mail.ru

Materials and Methods. The study included 52 patients with VLS aged 22 to 65 years. Patients were randomised into two therapeutic groups: 27 patients in group 1 had a standard course of therapy with ultrapotent topic glucocorticosteroids (tGCS) for 3 months; 25 patients in group 2 had a standard intermittent 3-month therapy with Flamena gel for 1.5 month. Therapy efficiency was evaluated using the Dermatological Symptom Scale, visual analogue scale, and Dermatological Quality of Life Index (DQoLI). Therapeutic manipulations were assessed during 6 visits.

Study Results. Flamena gel facilitated clinical remission maintenance and prolongation. Starting from visit 4, there were differences between group 1 and group 2 values. By visit 5, group 2 patients demonstrated stable regression or reduction in white spots and papules/plaques (not more than 0.8 ± 0.35 and 0.5 ± 0.26 points, respectively). At the same time, group 1 had clinical symptoms intensity rising to 1.6 ± 0.87 points (white spots) and 1.2 ± 0.9 points (papules/plaques), correlating with subjective symptoms aggravation.

Effects of therapy on DQoLI were demonstrated with reduction in mean values to 4.2 ± 2.6 points (group 1) and 3.2 ± 1.4 points (group 2) by visit 2. In group 2, the values remained at 3.3 ± 0.6 points by day 60 (visit 6) of follow-up, whereas in group 1 the VLS impact over quality of life increased from mild (4.2 ± 2.6 points — visit 2) to moderate (7.1 ± 2.3 points — visit 6) in a majority of study subjects.

Conclusion. A comparative study demonstrated a marked therapeutic effect and high safety profile of Flamena gel in a combination therapy of VLS patients. It improves disease prognosis due to antiinflammatory, antiseptic and regenerative action, thus allowing reducing the frequency and amount of tGCS use.

Keywords: vulvar lichen sclerosus, Flamena gel, vulvar itching.

Contributions: Chernova, N.I. — study concept and design; clinical data generation and database formation; review of critically important material; approval of the final version prior to its submission for publication; approval of the article for publication; Zadorozhnaya, I.S. — analysis of statistical processing and interpretation of clinical materials; design editing of the first version of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Chernova N.I., Zadorozhnaya I.S. Efficiency of Liposomal Gelcoat with Dihydroquercetin Flamena in Therapy of Vulvar Lichen Sclerosus. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 102–106. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-102-106

ВВЕДЕНИЕ

Топические глюкокортикостероиды (тГКС) широко применяются при лечении склеротического лишая вульвы (СЛВ). Однако остается открытым вопрос комплаентности, так как многие женщины имеют низкую приверженность к стандартной терапии тГКС по причине гормонофобии. Включение в терапию СЛВ липосомального гелевого покрытия с ди-гидрокверцетином за счет воздействия на патогенетические звенья дерматоза может способствовать уменьшению длительности использования тГКС и поддержанию ремиссии заболевания.

Склеротический лишай (*lichen sclerosus et atrophicus*, склероатрофический лишай, склерозирующий лишай, крауроз вульвы) — хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся очаговой атрофией кожи и слизистых с преимущественной локализацией на половых органах [1]. Доказано, что эпителий при этом заболевании сохраняет метаболическую активность, в связи с чем Международное общество по изучению заболеваний вульвы и влагалища (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISSVD) в 1976 г. изменило ранее принятое название *lichen sclerosus et atrophicus* на *lichen sclerosus*. В зарубежной литературе чаще используется последний термин. Кроме того, ISSVD и Международным обществом по гинекологической патологии (International Society of Gynecological Pathologist) предложено не дифференцировать склероатрофический лишай вульвы и крауроз вульвы, в результате чего эти два заболевания теперь классифицируют как СЛВ [2].

СЛВ является одним из наиболее распространенных заболеваний вульвы. По данным ВОЗ, в 2015 г. в мире 46% женщин в возрасте старше 45 лет страдали дистрофическими заболеваниями вульвы. Изменение тканей наружных половых органов нередко имеет тяжелые клинические проявления и сопровождается нервно-психическими расстройствами, существенно снижая качество жизни женщины [3, 4]. Считается, что СЛВ встречается преимущественно у пациенток пожилого возраста, однако во всем мире отмечается постепенное и неуклонное уменьшение возраста больных.

Среди женщин репродуктивного возраста пик заболеваемости приходится на возраст старше 30 лет. Характерным симптомом дерматоза является мучительный зуд в области

клитора, малых половых губ, входа во влагалище, кожи промежности, ануса.

Ранние клинические симптомы поражений вульвы — белесые пятна, асимметрия и атрофия малых половых губ, трещины по средней линии промежности. Возможны везикулярные высыпания, эрозии, телеангиэктазии, петехии в области больших и малых половых губ, инфильтрация крайней плоти клитора. При прогрессировании процесса развиваются депигментация и изменение кожи по типу папиросной бумаги или пергамента, синехии малых половых губ и стеноз входа во влагалище, резорбция малых половых губ, клитора, облитерация уретры. Со временем отмечаются дизурия и диспареуния. Кроме типичной клинической картины СЛВ, выделяют формы атипичного течения — витилигнозную, эрозивную, эритематозно-отечную, папулезную, атрофическую, пигментную, буллезную [5, 6].

Состояние кожи при СЛВ обусловлено целым рядом особенностей, таких как повышенная температура и влажность в области вульвы, промежности и ануса, зияние входа во влагалище, возрастные процессы атрофии и липодистрофии; подтекание мочи при развитии стрессового и смешанного недержания мочи, нередко наблюдающегося у женщин в послеродовом и менопаузальном периодах, что, в свою очередь, может приводить к изменению во всех слоях эпидермиса со всеми признаками воспаления.

Местная терапия является неотъемлемым компонентом как этиопатогенетического, так и симптоматического лечения СЛВ. Препараты первой линии — ultrapotentные тГКС, назначаемые в течение 3 месяцев, способные значительно облегчить течение заболевания [6, 7]. Однако, несмотря на очевидный прогресс, вопросы терапии, профилактики рецидивов по-прежнему нуждаются в анализе и разработке, так как назначение местных гормоносодержащих средств пугает пациенток и специалистов возникновением зависимости, онкопатологии, заставляет уклоняться от выполнения клинических рекомендаций [8]. Вследствие этого заболевание прогрессирует и его прогноз ухудшается.

Для повышения эффективности терапии Европейской академией дерматологии и венерологии (2015), ISSVD (2015), Британской ассоциацией дерматологов (2017) пациентам с дерматозами вульвы рекомендовано использование

в постоянном режиме смягчающих средств и исключение любых раздражающих кожу гениталий факторов [9]¹.

Вышеизложенное обуславливает необходимость поиска препаратов, отличающихся натуральным составом и отсутствием токсичности, способствующих восстановлению гидролипидного баланса, оказывающих противовоспалительное, антисептическое, регенерирующее действие. Данными свойствами обладает липосомальный антиоксидантно-фосфолипидный комплекс Фламена®, в который входят 4 компонента: дигидрокверцетин 0,4%, лецитин 3%, глицин 5%, сангвиритрин 0,5%. Каждый из компонентов имеет свойства, способные оказывать воздействие как на симптомы СЛВ, так и на патогенетические звенья дерматоза. Антиоксидант дигидрокверцетин прерывает свободно-радикальные процессы, сопровождающие воспаление; нейромедиатор тормозного типа глицин уменьшает болевые ощущения, лецитин восстанавливает мембраны поврежденных клеток. Гель также способствует ранней дифференцировке фибробластов, восстанавливает ангиотрофику и улучшает регенерацию тканей.

Цель исследования: определение клинической эффективности геля Фламена в комплексной терапии СЛВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое сравнительное проспективное исследование проведено с сентября 2019 г. по декабрь 2020 г. на базе кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, а также многопрофильного медицинского центра ООО «Астери-Мед».

В исследовании приняли участие 52 женщины с диагнозом СЛВ в возрасте от 22 до 65 лет (медиана составила $40,9 \pm 9,4$ года). Больные были рандомизированы на две терапевтические группы: группа 1 ($n = 27$) и группа 2 ($n = 25$). Согласно европейским рекомендациям, пациентки обеих групп в течение 3 месяцев получали стандартный курс лечения тГКС высокой или средней силы.

Участницы группы 2 после 3-месячной терапии тГКС использовали гель Фламена по 1 вагинальному аппликатору 1 раз в сутки в течение 10 дней, далее 3 раза в неделю в течение 2 недель, затем 2 раза в неделю 2 недели. При возникновении или усилении субъективных симптомов заболевания на фоне интермиттирующей схемы применения геля Фламена пациенткам было рекомендовано вновь использовать тГКС коротким курсом (до 10 дней).

Эффективность проводимого лечения анализировали с помощью Дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), ВАШ и Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

ДИШС позволял оценивать выраженность клинических проявлений заболевания и индексировался по 6 основным симптомам: белым пятнам, папулам/бляшкам, атрофии, пурпуре/эксхимозам, синехиям, изменениям архитектоники наружных половых органов. Их оценивали по 4-балльной шкале от 0 до 3 (0 — клинические проявления отсутствуют, 1 — проявление слабо выражено, 2 — проявление умеренно выражено, 3 — проявление резко выражено).

С помощью ВАШ анализировали выраженность зуда и сухости: слабый — количество баллов свыше 2 (3–5); умеренный — количество баллов свыше 5 (6–8); тяжелый зуд — количество баллов свыше 8 (9–10).

Оценку по ДИКЖ проводили путем суммирования баллов: 0–1 — заболевание не влияет на жизнь пациентки;

2–5 — заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь;

6–10 — заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь;

11–20 — заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь;

21–30 — заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациентки.

В ходе терапевтических мероприятий состоялось 6 визитов пациенток для обследования, в группе 2 — до лечения (визит 1), через 3 месяца лечения тГКС (визит 2), через 10 ± 1 день (визит 3), 24 ± 1 день (визит 4), 41 ± 3 дня (визит 5), 60 ± 3 дня (визит 6) от начала ежедневного использования геля Фламена. На каждом визите проводили сбор жалоб, клинический осмотр и определение индексов.

Критерии эффективности: общая клиническая эффективность, степень уменьшения субъективных (зуда, жжения) и объективных клинических симптомов, увеличение длительности ремиссии.

Анализ эффективности терапии осуществляли по следующей шкале:

- отсутствие эффекта;
- неудовлетворительная эффективность;
- умеренная эффективность;
- высокая эффективность.

Безопасность лечения и наличие побочных эффектов определяли на основании:

- нежелательных явлений, включая серьезные;
- нежелательных реакций, включая серьезные;
- клинически значимых результатов лабораторных анализов.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета программ SPSS Statistica 16.0, Microsoft Office Excel 2019, реализующих непараметрические методы проверки статистических гипотез с использованием χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность для нахождения различий между качественными показателями (для вычисления прибегали к построению сетки 2×2 и 3×2) и критерия Стьюдента для нахождения различий между количественными показателями. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка жалоб, предъявляемых до лечения (визит 1), показала у всех пациенток наличие зуда и сухости, степень выраженности которых по ВАШ в обеих группах оценивалась как умеренная или тяжелая ($9 \pm 0,88$ и $8,4 \pm 0,83$ балла в группах 1 и 2 соответственно). К окончанию стандартной терапии (визит 2) большинство женщин отмечали значимое снижение интенсивности данных симптомов или их полное исчезновение.

При последующем наблюдении в группе 2 (использовавших гель Фламена в качестве поддерживающей терапии) к 4-му и 6-му визитам зафиксировано статистически значимое уменьшение числа женщин с жалобами на зуд и сухость и/или снижение их интенсивности по сравнению с таковой у участниц группы 1: $1,5 \pm 1,02$ и $1,4 \pm 1,1$ балла против $3,5 \pm 1,69$ и $4,5 \pm 1,89$ балла ($p < 0,05$) (табл. 1),

¹ British Association of Dermatologists. Patient Information Leaflets (PILs). Lichen Planus. URL: <https://www.bad.org.uk/for-the-public/patient-information-leaflets/lichen-planus/?showmore=1&returnlink=https%3a%2f%2fwww.bad.org.uk%2fpatient-information-leaflets#.YEH5suomyUl> (дата обращения — 15.05.2021).

что свидетельствовало о поддержании и удлинении клинической ремиссии заболевания.

Степень тяжести клинических проявлений по критериям ДИШС до лечения в обеих группах была сопоставимой (табл. 2). Наиболее частыми объективными симптомами СЛВ стали белые пятна, папулы/бляшки и атрофия — от умеренных до резко выраженных. В обеих группах после лечения тГКС к визиту 2 наблюдался статистически значимый регресс белых пятен от резко выраженных до умеренных (группа 1 — $2,4 \pm 1,41$ и $1,0 \pm 0,56$ балла; группа 2 — $2,2 \pm 1,15$ и $1,1 \pm 0,6$ балла до лечения и через 3 месяца

применения тГКС соответственно, в обоих случаях $p < 0,05$). Наблюдались и значимые редукция папул/бляшек, уменьшение атрофии и исчезновение пурпуры/экхимозов.

На следующих визитах, преимущественно начиная с 4-го, появились значимые различия между показателями группы 1 и группы 2 (на фоне применения геля Фламена). Так, к визиту 5 в группе 2 сохранялся стойкий регресс или уменьшение выраженности белых пятен и папул/бляшек (не более $0,8 \pm 0,35$ и $0,5 \pm 0,26$ балла соответственно). В то же время в группе 1 выраженность данных клинических симптомов возросла до $1,6 \pm 0,87$ балла (белые пятна) и $1,2 \pm 0,9$ балла (папулы/бляшки), что коррелировало с усилением субъективных симптомов.

В отношении синехий и изменений архитектоники наружных половых органов на фоне применения как тГКС, так и геля Фламена значимая положительная динамика отсутствовала, что свидетельствовало о наличии необратимых изменений.

ДИКЖ у больных обеих групп на момент первичного обращения был значительно повышен: $23,1 \pm 2,8$ и $22,5 \pm 1,8$ балла соответственно. Влияние терапии на показатели ДИКЖ выразилось в снижении средних значений до $4,2 \pm 2,6$ балла (группа 1) и $3,2 \pm 1,4$ балла (группа 2) к визиту 2. В группе 2 показатели сохранялись на уровне $3,3 \pm 0,6$ балла к 60-му дню (визит 6) наблюдения, в то время как в группе 1 влияние СЛВ на качество жизни усилилось от незначительного ($4,2 \pm 2,6$ балла — визит 2) до умеренного ($7,1 \pm 2,3$ балла — визит 6) у большинства исследуемых (табл. 3).

Следует отметить, что на фоне применения геля Фламена только одной больной группы 2 пришлось использовать тГКС после 3 месяцев основного курса, тогда как в группе 1 шести (22,2%) женщинам ($p < 0,05$) приходилось возвращаться к местному нанесению ГКС в связи с возникновением или усилением таких симптомов, как зуд и сухость.

Все пациентки закончили предписанное лечение, ни одна не прекратила его самостоятельно. В целом больные

Таблица 1 / Table 1

Динамика показателей визуально-аналоговой шкалы у пациенток со склеротическим лишаем вульвы, баллы
Dynamics of the visual analogue scale values in vulvar lichen sclerosus patients, points

Визиты / Visits	Визуально-аналоговая шкала / Visual analogue scale	
	группа 1 / group 1	группа 2 / group 1
Визит 1 / Visit 1	$9,0 \pm 0,88$	$8,4 \pm 0,83$
Визит 2 / Visit 2	$2,0 \pm 1,33^*$	$1,8 \pm 1,38^*$
Визит 3 / Visit 3	$2,3 \pm 1,70^*$	$1,9 \pm 1,14^*$
Визит 4 / Visit 4	$3,5 \pm 1,69^*$	$1,5 \pm 1,02^*, **$
Визит 5 / Visit 5	$3,1 \pm 1,24^*$	$1,6 \pm 1,12^*$
Визит 6 / Visit 6	$4,5 \pm 1,89^*$	$1,4 \pm 1,1^*, **$

Примечание. Здесь и в таблицах 2 и 3: (*) — отличия от показателей до лечения статистически значимы ($p < 0,05$); (**) — отличия от группы 1 статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. Here and tables 2 and 3: (*) — statistically significant differences vs. pre-therapy values ($p < 0.05$); (**) — statistically significant differences vs. group 1 ($p < 0.05$).

Таблица 2 / Table 2

Динамика показателей Дерматологического индекса шкалы симптомов у пациенток со склеротическим лишаем вульвы (СЛВ), баллы
Dynamics of the Dermatological Symptom Scale in patients with vulvar lichen sclerosus (VLS), points

Проявления СЛВ / VLS manifestations	Группа 1 / Group 1						Группа 2 / Group 2					
	1 визит 1 visit	2 визит 2 visit	3 визит 3 visit	4 визит 4 visit	5 визит 5 visit	6 визит 6 visit	1 визит 1 visit	2 визит 2 visit	3 визит 3 visit	4 визит 4 visit	5 визит 5 visit	6 визит 6 visit
Белые пятна / White spots	$2,4 \pm 1,41$	$1,0 \pm 0,56^*$	$1,0 \pm 0,21^*$	$1,5 \pm 0,81^*$	$1,6 \pm 0,87^*$	$1,3 \pm 0,98^*$	$2,2 \pm 1,15$	$1,1 \pm 0,60^*$	$1,2 \pm 0,70^*$	$0,8 \pm 0,35^*, **$	$0,8 \pm 0,35^*, **$	$0,7 \pm 0,60^*, **$
Папулы/бляшки / Papules/plaques	$3,2 \pm 0,87$	$0,9 \pm 0,13^*$	$0,9 \pm 0,13^*$	$1,55 \pm 0,57^*$	$1,2 \pm 0,90^*$	$1,4 \pm 0,63^*$	$3,0 \pm 0,95$	$1,12 \pm 0,33^*$	$1,2 \pm 0,37^*$	$1,55 \pm 0,44^*, **$	$0,5 \pm 0,26^*, **$	$0,55 \pm 0,16^*, **$
Атрофия / Atrophy	$2,7 \pm 1,24$	$0,8 \pm 0,12^*$	$0,8 \pm 0,74^*$	$0,9 \pm 0,13^*$	$0,7 \pm 0,15^*$	$0,8 \pm 0,42^*$	$2,2 \pm 1,02$	$0,9 \pm 0,13^*$	$0,8 \pm 0,74^*$	$0,9 \pm 0,13^*$	$0,8 \pm 0,42^*$	$0,7 \pm 0,15^*$
Пурпура/экхимозы / Purpura/ecchymoses	$1,5 \pm 0,87$	$0,8 \pm 0,12^*$	$0,7 \pm 0,40^*$	$0,6 \pm 0,22^*$	$0,7 \pm 0,34^*$	$0,8 \pm 0,54^*$	$1,7 \pm 0,33$	$0,6 \pm 0,14^*$	$0,6 \pm 0,14^*$	$0,5 \pm 0,12^*$	$0,7 \pm 0,17^*$	$0,6 \pm 0,47^*$
Синехии / Synecchia	$2,0 \pm 0,90$	$2,0 \pm 0,90$	$2,0 \pm 0,90$	$2,0 \pm 0,90$	$2,0 \pm 0,90$	$2,0 \pm 0,90$	$1,7 \pm 0,80$	$1,7 \pm 0,80$	$1,7 \pm 0,80$	$1,7 \pm 0,80$	$1,7 \pm 0,80$	$1,7 \pm 0,80$
Изменение архитектоники наружных половых органов / Changes in vulva architectonics	$0,9 \pm 0,56$	$0,9 \pm 0,56$	$0,9 \pm 0,56$	$0,9 \pm 0,56$	$0,9 \pm 0,56$	$0,9 \pm 0,56$	$0,7 \pm 0,53$	$0,7 \pm 0,53$	$0,7 \pm 0,53$	$0,7 \pm 0,53$	$0,7 \pm 0,53$	$0,7 \pm 0,53$

высоко оценили результаты терапии, особенно отметив удобство применения препарата в аппликаторах.

В соответствии с протоколом исследования, проводили оценку переносимости и безопасности геля Фламена. В период наблюдения все пациентки переносили лечение хорошо, нежелательных явлений не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов применения геля Фламена в качестве поддерживающей терапии у больных склеротическим лишаем вульвы (СЛВ) в течение 1,5 месяца после курса стандартной терапии топическими глюкокортикостероидами (тГКС) показал значимое облегчение объективных и субъективных симптомов, что выражалось в снижении интенсивности зуда и сухости, уменьшении белых пятен и атрофии, редукции папул/бляшек, исчезновении пурпуры/эксхимозов. Процесс разрешения очагов поражения вульвы протекал в более короткие сроки.

Изучение отдаленных результатов использования геля Фламена в комплексной терапии СЛВ показало статистически значимое увеличение продолжительности ремиссии и повышение качества жизни по сравнению с таковыми в группе больных, не применявших гель. Снижение показателей Дерматологического индекса качества жизни подтверждает возможность проведения вторичной профилактики.

Гель Фламена обладает хорошими органолептическими свойствами, высокими безопасностью и переносимостью при

Таблица 3 / Table 3

Динамика показателей Дерматологического индекса качества жизни у пациенток со склеротическим лишаем вульвы, баллы Dynamics of the Dermatological Quality of Life Index in patients with vulvar lichen sclerosus, points

Визиты / Visits	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2
Визит 1 / Visit 1	23,1 ± 2,8	22,5 ± 1,8
Визит 2 / Visit 2	4,2 ± 2,6*	3,2 ± 1,4*
Визит 3 / Visit 3	4,1 ± 1,9*	3,4 ± 0,5*
Визит 4 / Visit 4	6,4 ± 1,1*	3,1 ± 1,1*, **
Визит 5 / Visit 5	6,8 ± 2,1*	3,3 ± 0,6*, **
Визит 6 / Visit 6	7,1 ± 2,3*	3,3 ± 0,6*, **

применении у женщин со СЛВ. Нежелательные побочные явления и реакции не зарегистрированы ни у одной из пациенток.

Проведенное сравнительное исследование продемонстрировало значимый терапевтический эффект и высокий профиль безопасности геля Фламена в комплексном лечении больных СЛВ. Его использование улучшает прогноз заболевания за счет противовоспалительного, антисептического, регенерирующего свойств, что позволит снизить частоту нанесения и количество тГКС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marfatia Y., Surani A., Baxi R. Genital lichen sclerosus et atrophicus in females: an update. *Indian J. Sex.y Trans. Dis. AIDS.* 2019; 40(1): 6. DOI: 10.4103/ijstd.IJSTD_23_19
2. Lynch P.J., Moyal-Barracco M., Scurry J. et al. 2011 ISSVD terminology and classification of vulvar dermatological disorders. *J. Lower Genit. Tract Dis.* 2012; 16(4): 339–44. DOI: 10.1097/igt.0b013e3182494e8c
3. DiBonaventura M., Luo X., Moffatt M. et al. The association between vulvovaginal atrophy symptoms and quality of life among postmenopausal women in the United States and Western Europe. *J. Women's Health.* 2015; 24(9): 713–22. DOI: 10.1089/jwh.2014.5177.
4. Lev-Sagie A. Vulvar and vaginal atrophy: physiology, clinical presentation, and treatment considerations. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2015; 58(3): 476–91. DOI: 10.1097/GRF.000000000000126
5. Fergus K.B., Lee A.W., Baradaran N. et al. Pathophysiology, clinical manifestations, and treatment of lichen sclerosus: a systematic review. *Urology.* 2020; 135: 11–19. DOI: 10.1016/j.urology.2019.09.034

6. Kirtschig G., Becker K., Günthert A. et al. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29(10): 1–43. <https://doi.org/10.1111/jdv.13136>
7. Lewis F.M., Tatnall F.M., Velangi S.S. et al. *British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus*, 2018. *Br. J. Dermatol.* 2018; 178(4): 839–53. DOI: 10.1111/bjd.16241
8. Джангишиева А.К., Уварова Е.В., Батырова З.К. Склерозирующий лихен вульвы: современный взгляд на клинические проявления, диагностику и методы лечения (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2018; 14(3): 34–50. [Dzhangishieva A.K., Uvarova E.V., Batyrova Z.K. Lichen sclerosus: modern view on clinical manifestations, diagnosis and treatment methods (analytical review). *Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2018; 14(3): 34–50. (in Russian)]. DOI: 10.24411/1816-2134-2018-13003
9. Van der Meijden W.I., Boffa M.J., Ter Harmsel W.A. et al. 2016 European guideline for the management of vulval conditions. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31(6): 925–941. DOI: 10.1111/jdv.14096 ■

Поступила / Received: 16.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 29.03.2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ — артериальная гипертензия
 АД — артериальное давление
 АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АМФ — аденозинмонофосфат
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
 АСТ — аспартатаминотрансфераза
 в/в — внутривенно
 ВАШ — визуально-аналоговая шкала
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ВПЧ — вирус папилломы человека
 ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии
 ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон
 ДИ — доверительный интервал
 ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИКСИ — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
 ИЛ, IL — интерлейкин
 ИМТ — индекс массы тела

ИППП — инфекции, передаваемые половым путем
 ИФН — интерферон
 ЛГ — лютеинизирующий гормон
 ЛПВП — липопротеины высокой плотности
 ЛПНП — липопротеины низкой плотности
 МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
 ОР — относительный риск
 ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
 ОШ — отношение шансов
 ПДРФ — полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 РНК — рибонуклеиновая кислота
 СД — сахарный диабет
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ФНО — фактор некроза опухоли
 ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
 HbA1c — гликированный гемоглобин