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

Изображение создано с помощью нейросети Midjourney (Миджорни)

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

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: акушерство, гинекология и репродуктология

Рецидивирующие полипы эндометрия
Внутриматочные синехии: взгляд на проблему
Факторы риска ректоцеле в репродуктивном возрасте
Предменструальный синдром и синдром раздраженного кишечника
Взаимосвязь преэклампсии и патологии пародонта
Вопросы эстетической гинекологии

№9 том 4 2023

MEDIAMEDICA

портал CON-MED.RU

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ
CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE
klin-razbor.ru
Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2023 / Том 4 / №9

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Леонид Иванович Дворецкий,
д-р мед. наук, проф.,
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF
***Leonid I. Dvoretsky,** Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)*

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА:
АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ И РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

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

ММА «МЕДИАМЕДИКА»
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83
Сайт: con-med.ru
E-mail: media@con-med.ru
Советник по управлению и развитию:
Т.Л. Скоробогат
Научный редактор: Д.А. Катаев
Менеджер по работе с ключевыми клиентами:
Н.А. Зуева
nelly@con-med.ru
Директор по рекламе:
Н.М. Сурова
Менеджеры по рекламе
Направления
«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –
Т.А. Романовская
Направления
«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –
С.Ю. Шульгина
По вопросам рекламы
Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.
Адрес редакции: 115054, Москва,
Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»
127055, Москва, а/я 37

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

Периодичность: 12 номеров в год.
Общий тираж: 30 тыс. экз.
Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте http://klin-razbor.ru/
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции. Все права защищены. 2023 г.
Журнал распространяется бесплатно.
Дата выхода: 11.12.2023.

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

ГИНЕКОЛОГИЯ
Обзор
«Всегда в моде». Неоклассика, или Излюбленные локализации эндометриоза
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов 6

Оригинальная статья
Предикторы рецидивирующего течения эндометриальной гиперплазии без атипии у женщин репродуктивного возраста
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Л.М. Михалева, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко 16

Обзор
Рецидивирующая гиперплазия эндометрия без атипии: как не попасть в порочный круг?
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Е.Д. Долгов, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко 21

Обзор
Клинико-анамнестические факторы рецидивирующих полипов эндометрия в репродуктивном возрасте
М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, О.Ф. Пойманова, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко 31

Лекция
Внутриматочные синехии: старая проблема, новый взгляд
М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, С.Я. Исмаилзаде, М.А. Союнов 36

Оригинальная статья
Малоинвазивный метод лечения недержания мочи при напряжении у женщин
В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, М.А. Чечнева, О.В. Капитанова, С.А. Орлова, А.С. Журавель, Е.В. Кручинина, В.А. Петрухин 41

Оригинальная статья
Патогенетические особенности формирования несостоятельности тазового дна у женщин репродуктивного возраста
Л.Р. Токтар, М.Р. Оразов, В.Е. Пак, Р.Ф. Гайфуллин, Л.М. Михалева, К.Ю. Мидибер, И.А. Самсонова, З.Н. Камарова, Ш.М. Достиева 49

Оригинальная статья
Клинико-анамнестический портрет пациентки с генитальным пролапсом
Л.Р. Токтар, М.Р. Оразов, М.С. Лологаева, Д.Г. Арютин, И.А. Самсонова, Р.Ф. Гайфуллин, Ш.М. Достиева, З.Н. Камарова 59

Лекция
Факторы риска ректоцеле у женщин репродуктивного возраста
М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.В. Крестинин, М.А. Союнов 65

Клинический случай
Филлеры на основе гиалуроновой кислоты на страже женского здоровья
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов 68

Клинический случай
Нитевой перинеальный лифтинг в эстетической гинекологии: путь от компромиссов к золотому сечению
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов 73

Обзор
Коморбидность в гинекологии: в фокусе – предменструальный синдром и синдром раздраженного кишечника
Д.И. Трухан, В.В. Голошубина, Л.В. Белкина 78

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ
Совет экспертов на страже гормонального здоровья женщины 85

АКУШЕРСТВО
Оригинальная статья
Течение и исходы гестационного периода и родов у женщин с прегравидарным избытком массы тела. Клинический разбор
Т.Ю. Пестрикова, Т.П. Князева, Е.А. Юрасова, Т.О. Владимирцева 94

Обзор
Оптимитизация обеспеченности микронутриентной поддержкой беременных женщин и кормящих матерей для снижения осложнений гестационного периода и перинатальной заболеваемости (обзор литературы)
Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов 107

Обзор
Взаимосвязь преэклампсии и патологии пародонта
Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан 115

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ
Обзор
Репродуктивные исходы женщин, страдающих аденомиоз-ассоциированным бесплодием
М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.Б. Хамошина, Э.К. Баринова 122

ОНКОЛОГИЯ
Клинический случай
К вопросу о дифференциальной диагностике первичной лейомиосаркомы влагалища, доброкачественной метастазирующей лейомиомы с трансформацией одного узла в лейомиосаркому и первичной лейомиосаркомы брюшины
А.В. Семенков, Г.Р. Сетдикова, Д.Ю. Юрьев, Е.А. Степанова, Н.В. Хитров 126

Клинический случай
Таргетная лимфаденэктомия при раке молочной железы. Методика выполнения. Клинический случай
Ш.Ш. Абдуллоева, А.Д. Каприн, А.Д. Зикиряходжаев, С.П. Прокопенко, Э.К. Сарибекян, Е.А. Рассказова, М.Л. Мазо, Е.А. Занозина 135

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
Лекция
Новые возможности наблюдения и ведения пациентов с сахарным диабетом
И.А. Барсуков, А.А. Демина 141

ГЕРИАТРИЯ
Оригинальная статья
Гематологические индексы – новые маркеры воспалительной активности у больных с трофическими язвами нижних конечностей в пожилом, старческом возрасте и у долгожителей
С.В. Тополянская, Л.И. Бубман, В.В. Карпов, А.И. Нечаев, С.О. Хан, М.А. Коршунова, Г.Г. Мелконян, С.А. Рачина, Л.И. Дворецкий 146

CONTENTS

GYNECOLOGY
Review
"Always trendy". Neoclassic, or Favorite endometriosis localizations
M.R. Orazov, V.E. Radzinskii, E.D. Dolgov 6

Original article
Predictors of recurrent course of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age
M.R. Orazov, V.E. Radzinskii, M.B. Khamoshina, L.M. Mikhaleva, I.A. Mullina, Yu.S. Artemenko 16

Review
Recurrent endometrial hyperplasia without atypia: how to escape the vicious circle?
M.R. Orazov, V.E. Radzinskii, M.B. Khamoshina, E.D. Dolgov, I.A. Mullina, Yu.S. Artemenko 21

Review
Clinical and anamnestic factors of recurrent endometrial polyps in fertile age
M.R. Orazov, M.B. Khamoshina, O.F. Poimanova, I.A. Mullina, Yu.S. Artemenko 31

Lecture
Intrauterine adhesions: old problem, new vision
M.R. Orazov, L.M. Mikhaleva, S.Ia. Ismailzade, M.A. Soiunov 36

Original article
The minimally invasive method for treatment of stress urinary incontinence in women
V.E. Balan, E.V. Tikhomirova, M.A. Chechneva, O.V. Kapitanova, S.A. Orlova, A.S. Zhuravel, E.V. Kruchinina, V.A. Petrukhin 41

Original article
Pathogenetic features of pelvic floor dysfunction development in women of child-bearing age
L.R. Toktar, M.R. Orazov, V.E. Pak, R.F. Gaifullin, L.M. Mikhaleva, K.Yu. Midiber, I.A. Samsonova, Z.N. Kamarova, S.M. Dostieva 49

Original article
Clinical and anamnestic portrait of patient with genital prolapse
L.R. Toktar, M.R. Orazov, M.S. Lologaeva, D.G. Ariutin, I.A. Samsonova, R.F. Gaifullin, Sh.M. Dostieva, Z.N. Kamarova 59

Lecture
Intrauterine adhesions: old problem, new vision
M.R. Orazov, L.M. Mikhaleva, M.V. Krestinin, M.A. Soiunov 65

Clinical case
Hyaluronic acid fillers safeguarding women's health
M.R. Orazov, V.E. Radzinskii, E.D. Dolgov 68

Clinical case
Perineal thread lifting in aesthetic gynecology: on the way from compromise to the golden mean
M.R. Orazov, V.E. Radzinskii, E.D. Dolgov 73

Review
Comorbidity in gynecology: focus on premenstrual syndrome and irritable bowel syndrome
D.I. Trukhan, V.V. Goloshubina, L.V. Belkina 78

CONFERENCE PROCEEDINGS
Expert council safeguarding female endocrine health 85

OBSTETRICS
Original article
The course and outcomes of the gestational period and childbirth in women with pregravid overweight. Clinical analysis
T.Yu. Pestrikova, T.P. Knyazeva, E.A. Yurasova, T.O. Vladimirtseva 94

Review
Optimizing the provision of micronutrient support for pregnant women and nursing mothers to reduce gestational complications and perinatal mordability (literature review)
T.Yu. Pestrikova, E.A. Yurasova, I.V. Yurasov 107

Review
The relationship between preeclampsia and periodontal pathology
D.I. Trukhan, A.F. Sulimov, L.Yu. Trukhan 115

REPRODUCTION
Review
Reproductive outcomes of women suffering from adenomyosis-associated infertility
M.R. Orazov, L.M. Mikhaleva, M.B. Khamoshina, E.K. Barinova 122

ONCOLOGY
Clinical case
On the issue of differential diagnosis of primary vaginal leiomyosarcoma, benign metastatic leiomyoma with transformation of one node into leiomyosarcoma and primary peritoneal leiomyosarcoma
A.V. Semenkov, G.R. Setdikova, D.Yu. Yuriev, E.A. Stepanova, N.V. Khitrov 126

Clinical case
Targeted lymphadenectomy for breast cancer. Execution method. Clinical case
Sh.Sh. Abdulloeva, A.D. Kaprin, A.D. Zikiryakhodzhaev, S.P. Prokopenko, E.K. Saribekyan, E.A. Rasskazova, M.L. Mazo, E.A. Zanozina 135

ENDOCRINOLOGY
Lecture
New approaches on diabetes mellitus management
I.A. Barsukov, A.A. Demina 141

GERIATRICS
Original article
Hematological indices – a new marker of inflammation in old patients and centenarians with trophic ulcers of lower extremities
S.V. Topolyanskaya, L.I. Bubman, V.V. Karpov, A.I. Nechaev, S.O. Khan, M.A. Korshunova, G.G. Melkonyan, S.A. Ratchina, L.I. Dvoretsky 146

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Дворецкий Леонид Иванович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

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

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

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

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

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

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

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

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

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

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

ГИНЕКОЛОГИЯ

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

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

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

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

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

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

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

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

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

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

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

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

КАРДИОЛОГИЯ

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

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

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

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

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

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

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

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

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

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

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

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

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

ОНКОЛОГИЯ

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

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

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

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

ПЕДИАТРИЯ

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

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

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

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

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

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

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

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

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

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

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

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

УРОЛОГИЯ

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

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

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

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

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Батрак Галина Алексеевна,
д-р мед. наук, доц., проф., ФГБОУ ВО «Ивановская ГМА» (Иваново, Россия)

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

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

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

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

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

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

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

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

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

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

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

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

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

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

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

HEMOSTASIOLOGY

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

GYNECOLOGY

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

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

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

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

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

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

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

Irina M. Korsunskaya,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (Moscow, Russia)

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

CLINICAL INVESTIGATIONS

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

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

CARDIOLOGY

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

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

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

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

CLINICAL PHARMACOLOGY

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

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

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

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

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

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

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

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

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

ONCOLOGY

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

OTORHINOLARYNGOLOGY

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

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

PEDIATRICS

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

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

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

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

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

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

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

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

PULMONOLOGY

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

Aleksandr I. Sinopal'nikov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

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

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

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

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

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

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

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

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

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

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00323

Обзор

«Всегда в моде». Неоклассика, или Излюбленные локализации эндометриоза

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

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

Аннотация
Эндометриоз по-прежнему остается нерешаемой проблемой современной гинекологии. Наиболее распространенными являются всего три клинических фенотипа данного заболевания: поверхностный перитонеальный эндометриоз, эндометриодные кисты яичников и глубокий инфильтративный эндометриоз. Ввиду существенного снижения качества жизни пациенток с эндометриозом, связанным с алгологическими симптомами и эндометриоз-ассоциированной инфертильностью, необходимо рассмотреть особенности клинического менеджмента пациентки с наиболее популярными локализациями эндометриоза для повышения результативности терапии.
Ключевые слова: эндометриоз, поверхностный перитонеальный эндометриоз, эндометриоидные кисты яичников, глубокий инфильтративный эндометриоз, хирургическое лечение, диеногест, комбинированные оральные контрацептивы.
Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. «Всегда в моде». Неоклассика, или Излюбленные локализации эндометриоза. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 6–14. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00323

Review

"Always trendy". Neoclassic, or Favorite endometriosis localizations

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinskii, Evgenii D. Dolgov

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
✉*omekan@mail.ru*

Abstract
Endometriosis continues to be an unsolved/unsolvable problem of modern gynecology. There are only 3 most common clinical phenotypes of this disorder: superficial peritoneal endometriosis, cystic ovarian endometriosis and deeply infiltrative endometriosis. In view of significantly reduced quality of life in patients with endometriosis resulting from algological symptoms and endometriosis-associated infertility, it is necessary to consider the features of clinical management of a patient with the “favorite” endometriosis localization to provide effective clinical management and improve the therapy efficacy.
Key words: endometriosis, superficial peritoneal endometriosis, cystic ovarian endometriosis, deeply infiltrative endometriosis, surgical treatment, dienogest, COC.
For citation: Orazov M.R., Radzinskii V.E., Dolgov E.D. "Always trendy". Neoclassic, or Favorite endometriosis localizations. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (9): 6–14 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00323

Эндометриоз – вездесущая проблема без найденного решения

Последние несколько сотен лет население нашей небольшой планеты повидало и наблюдает до сих пор внедрение модных веяний в повседневную жизнь. В 1920-е годы трендом был так называемый «тотальный гламур», включающий роскошные платья в пол из бархата и шелка и боа из страусиных перьев. В 1930-е годы в моду вошел богемный стиль с ярким макияжем и укороченными платьями, однако уже в 1960-е в мире случилась модная революция, которая завершила эпоху «классицизма», внедрив в гардеробы женщин мини-юбки и наряды кислотных цветов. Однако с начала 2000-х годов человечеству стало ясно, что мода – это понятие надуманное и эфемерное, ведь самая модная вещь – это та, которая сейчас на тебе. Но даже несмотря на стихание информационного шума вокруг модных показов остается неоспоримо модной классика – маленькое черное платье, вечную актуальность которого завещала человечеству великая Коко Шанель.

Аналогично моде на определенный стиль меняется и нозологический состав того или иного времени. Если еще несколько сотен лет назад подагра считалась болезнью королей, а сахарный диабет 2-го типа отмечался лишь у высшего слоя общества, то сейчас распространенность этих заболеваний демонстрирует характер эпидемии. То же можно констатировать и про другие нозологии, у которых также отмечаются «модные волны современности». Однако в гинекологической практике есть заболевание, которое, подобно тому самому маленькому черному платью, «не выходит из моды» уже многие столетия. Конечно же, речь идет про эндометриоз.

Эндометриоз – это воспалительное гормонозависимое заболевание, сопровождающееся появлением и развитием ткани, идентичной по морфологическим и

функциональным характеристикам, за пределами полости матки [1]. Ключевым паттерном развития эндометриоза является ретроградный ток менструальной крови с фрагментами эндометрия (теория Сэмпсона), которые в последующем могут имплантироваться на различных типах эпителиальных тканей [2]. Однако явление ретроградной менструации отмечается у 90% пациенток репродуктивного возраста, но при этом эндометриоз возникает не у всех, что подчеркивает индивидуальные конституциональные и наследственные особенности в контексте развития данного заболевания. Таким образом, важно отметить, что эндометриоз появился одновременно с появлением первой менструации.

Впервые сходные с эндометриозом клинические проявления были описаны в диссертации Артура Даффа (1769 г.) «К вопросу о воспалении матки» [5]. И, безусловно, данный факт обусловлен сдвигом концепции самой медицины от «выживания» к качеству жизни. Конечно, эндометриоз не является смертельным заболеванием с физической точки зрения. Эндометриоз «убивает» ментально, крадет лучшие годы жизни женщины и заставляет ее забыться в настоящем, мечтая о свободной от него жизни. Именно поэтому эндометриоз – это заболевание, которое не выйдет из «моды» еще очень долгое время.

Это подтверждается статистическими данными о распространенности данного заболевания, согласно которым оно затрагивает около 10% женщин репродуктивного возраста (190 млн) по всему миру, при этом клинически эндометриоз манифестирует лишь у 3% пациенток [3]. Не менее важным является длительный период диагностирования эндометриоза, который в среднем составляет 4,5±6,5 года [4]. Данные факторы (высокая распространенность и длительный диагностический поиск) способствуют укреплению патогенетических механизмов эндометриоза, которые «привязывают» его к женщине навсегда. Именно поэтому эндометриоз считается неизлечимым.

Наиболее распространенными клиническими фенотипами эндометриоза являются три ключевые формы:

- эндометриоидные кисты яичников (ЭКЯ);
- поверхностный перитонеальный эндометриоз (ППЭ);
- глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) [6].

Необходимо рассмотреть ключевые особенности данных фенотипов эндометриоза с целью обнаружения наиболее значимых паттернов для осуществления эффективного клинического менеджмента.

«Излюбленные локализации» эндометриоза. Клиническая картина эндометриоидного трио: объединение по сущности

Клиническая картина эндометриоза при наличии гетеротопий наиболее частых локализаций (ППЭ, ГИЭ, ЭКЯ) существенно не различается. Основу симптоматики составляет ряд алгологических проявлений: прогрессирующая дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния, дисхезия и дизурия [23, 24]. Исходя из этого необходимо упомянуть об исследовании D. Gete и соавт. (2023 г.), включающем более 7 тыс. пациенток, разделенных на 2 группы: группа контроля – без эндометриоза и экспериментальная группа – с верифицированным эндометриозом. Авторы выявили корреляционную взаимосвязь между заболеванием и развитием ряда нарушений: дисменореи (отношение шансов – ОШ 3,61; 95% доверительный интервал – ДИ 3,11–4,19), обильных менструальных кровотечений (ОШ 2,40; 95% ДИ 2,10–2,74), нерегулярных менструаций (ОШ 1,76; 95% ДИ 1,52–2,03) и предменструального синдрома (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,32–1,76); p<0,0001. Также исследователи подтвердили полученные ранее данные о негативном влиянии симптоматики эндометриоза на психоэмоциональный статус пациенток. Так, было выявлено, что у пациенток с верифицированным заболеванием статистически значимо чаще отмечалось развитие психологического дистресса: депрессии (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,39–2,01), тревоги (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,24–2,03) и др. (ОШ 1,66; 95% ДИ 1,22–2,26); p<0,001 [25].

Не менее важным клиническим проявлением эндометриоза является бесплодие, которое отмечается у 30–50% пациенток с верифицированными гетеротопиями [26]. При этом потенцирующими негативный эффект на фертильность факторами являются возраст пациентки старше 30 лет и длительный диагностический поиск заболевания. Также необходимо отметить, что негативное влияние эндометриоза на фертильность может реализовываться несколькими путями: искажение анатомии полости малого таза, трубный фактор за счет стриктурной тубарной деформации, аномальная воспалительная перитонеальная среда, нарушающая процесс взаимодействия яйцеклетки и сперматозоида, иммунная дисрегуляция и имплантационная несостоятельность эндометрия [27].

Таким образом, необходимо отметить, что основные локализации эндометриоза (ППЭ, ЭКЯ, ГИЭ) являются наиболее частыми причинами ряда алгологических проявлений и бесплодия у пациенток. По данным J. Cardoso и соавт. (2021 г.), было выявлено, что данные фенотипы заболевания – наиболее частые в общей структуре эндометриоза. Кроме того, было обнаружено, что у 50% женщин из общей когорты было верифицировано эндометриоз-ассоциированное бесплодие, что подтверждает имеющиеся общемировые данные [4].

Весьма интересной клинической особенностью трех наиболее распространенных форм эндометриоза является казуистическая редкость возникновения того или иного фенотипа заболевания в моноварианте. По данным исследования E. Piriyev и соавт. (2021 г.), в которое вошли 1054 пациентки с верифицированными эндометриомами яичников, оказалось, что изолированные ЭКЯ отмечались лишь у 2,3% пациенток, при этом у 80,6% женщин было обнаружено сочетание ЭКЯ с ППЭ, у 43,2% – с ГИЭ и у 38% – с обеими формами заболевания [13].

Таким образом, эндометриоз трех «излюбленных» локализаций обладает неспецифической клинической

картиной, не позволяющей четко разграничить данные формы патогномоничными симптомами. Более того, данные формы нередко сочетаются друг с другом, что также лишает клинициста возможности опираться на клинико-анамнестические критерии при постановке конкретного топического диагноза. В этой связи необходимо рассмотреть ключевые особенности каждой формы эндометриоза как с точки зрения эпидемиологических и патогенетических паттернов, так и с точки зрения клинического менеджмента пациенток с той или иной формой заболевания.

ППЭ: патогномоничная неспецифичность

Эпидемиология

ППЭ является наиболее распространенной формой заболевания и затрагивает до 80% пациенток с верифицированным эндометриозом [15]. Важно отметить, что данная форма эндометриоза является особенной, поскольку она наиболее обширна с точки зрения своей локализации и может занимать самые различные локусы. Кроме того, на настоящий момент доказано отсутствие корреляции между количеством и локализацией очагов и интенсивностью тазовой боли, что потенциально может усложнять диагностический поиск клинициста [16].

Патогенез

Основу патогенеза эндометриоза любой формы попрежнему составляет теория ретроградной менструации Сэмпсона, упомянутая выше. Однако что же происходит с эндометриальными фрагментами после их попадания в полость малого таза? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо прежде всего обратиться к определению самого заболевания. Мы отметили, что эндометриоз прежде всего зависит от гормонального (эстрогенного) и воспалительного паттернов. И действительно, сочетанное влияние этих механизмов приводит к реализации ключевых механизмов патогенеза эндометриоза, крайне похожих на опухолевый процесс, – адгезии, инвазии и прогрессирующего роста за счет гиперпролиферации. В этой связи мы отметили доказанные патогенетические механизмы развития гетеротопий:

• Доказано, что у пациенток с эндометриозом отмечается гиперэкспрессия ароматазы P-450, потенцирующей конвертацию андрогенов в эстрогены, необходимые для прогрессирования гетеротопий. Кроме того, было выявлено, что в очагах эндометриоза теряется супрессорное влияние фермента 17β-гидроксистероиддегидрогеназы, осуществляющего биологическую утилизацию эстрадиола, что также приводит к локальной гиперэстрогении [37].

• Доказано, что у пациенток с эндометриозом отмечается выраженная дисрегуляция на уровне рецепторных взаимодействий за счет повышения экспрессии ER-рецепторов и подавления экспрессии рецепторов к прогестерону (PR). Утрата антагонистических в отношении эстрогенов свойств прогестерона также неизбежно приводит к локальной гиперэстрогении, а также к активации сигнального пути NF-κB, участвующего в утилизации активных форм кислорода и повышающего жизнеспособность гетеротопий [38].

• Доказано, что необходимыми медиаторами для инвазии и прогрессии эндометриоидных очагов является ряд белковых производных: синдеканы, интегрины (обеспечение инвазии) и кадгерины (обеспечение процессов межцеллюлярной адгезии) [37].

• Доказано, что у пациенток с эндометриозом отмечается выраженная топическая иммунная дисрегуляция: снижение локальной цитотоксичности (за счет снижения количества общего цитотоксического потенциала Т-лимфоцитов), повышение числа макрофагов со сниженной фагоцитарной активностью и макрофаг-ассоциированная гиперпродукция провоспалительных цитокинов, способствующих опосредованной активации ароматазы P-450 [39–41].

В контексте патогенеза именно ППЭ также необходимо отметить его морфологическую градацию в зависимости от степени васкуляризации и активности очагов [42]:

• «Красный» ППЭ (I стадия заболевания) – очаги активны и высоковаскуляризованны.

• «Черный» ППЭ (II стадия заболевания) – прогрессирующий эндометриоз.

• «Белый» ППЭ (конечная стадия) – это стадия «мнимой редукции» или «дремлющих» гетеротопий, которые в дальнейшем могут активизироваться вновь.

Диагностика

На настоящий момент диагностическую лапароскопию с «пьедестала» «золотого стандарта» диагностики эндометриоза сместили инструментальные диагностические методы, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Однако ключевой особенностью диагностики ППЭ являются отнюдь не самые высокие показатели чувствительности и специфичности данных методов, которые существенно уступают таковым у диагностической лапароскопии. Было выявлено, что показатели чувствительности и специфичности для УЗИ составили 65% и 95%, а для МРТ – 72% и 79% соответственно [43]. Однако по данным других исследований, использование МРТ мощностью 3 Тл обладает большей эффективностью в отношении диагностики ППЭ (показатели чувствительности и специфичности составили 81–95% и 100% соответственно), что характеризует данный метод диагностики как предпочтительный у данной когорты пациенток.

Как мы выше отметили, согласно современным представлениям и международному гайдлайну по ведению пациенток с эндометриозом (ESHRE, 2022), диагностическая лапароскопия должна считаться крайним методом диагностики и проводиться лишь в тех случаях, когда использование методов непрямой визуализации (УЗИ, МРТ) не дало результатов или эмпирическая терапия оказалась безрезультатной [28]. При этом не менее важным условием проведения диагностической лапароскопии является предпочтительное одномомент-

ное удаление очагов эндометриоза с целью исключения необходимости в проведении дополнительных хирургических вмешательств.

Лечение

В отношении ППЭ спорным остается вопрос: нужно ли проводить диагностическую лапароскопию при отсутствии результатов инструментального обследования или же стоит начать эмпирическую терапию сразу, не прибегая к хирургической тактике и заранее предотвращая потенциальные постоперационные риски? На настоящий момент конкретной рекомендации в контексте данного вопроса не разработано. Однако мы подчеркиваем, что ситуация каждой отдельной пациентки должна рассматриваться индивидуально и необходимо учитывать клинико-анаменстические особенности и потребности самой женщины.

На настоящий момент сформирован ряд отечественных и международных рекомендаций по лечению пациенток с верифицированным эндометриозом. Однако во всех гайдлайнах не подразумевается отдельное выделение поверхностной перитонеальной формы заболевания. Но вместе с тем имеется одна неоспоримая аксиома: медикаментозный и хирургический методы лечения эндометриоза не должны противопоставляться друг другу, поскольку на настоящий момент не выявлено превосходства того или иного подхода. В этой связи необходимо отметить имеющиеся рекомендации по хирургическому и медикаментозному лечению пациенток с эндометриозом.

Хирургическое лечение

• Согласно отечественным рекомендациям (2020 г.), пациенткам с генитальным эндометриозом рекомендовано хирургическое лечение преимущественно с использованием лапароскопического доступа (при наличии условий и отсутствии противопоказаний) с целью определения степени распространения заболевания и удаления очагов [8].

• Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), у пациенток с верифицированным эндометриозом возможно проведение хирургического вмешательства преимущественно лапароскопическим доступом для лечения эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома [28].

• Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), пациенткам с верифицированным эндометриозом рекомендовано преимущественное иссечение гетеротопий, а не абляция для снижения эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома [28].

Важно отметить, что ППЭ относится к группе наружного генитального эндометриоза. В этой связи у пациенток с ППЭ также может быть рассмотрена возможность хирургического удаления гетеротопий. Однако, согласно данным A. Horne и соавт. (2019 г.), у пациенток с клинической симптоматикой эндометриоза и отсутствием обнаружения очагов методами непрямой визуализации (УЗИ, МРТ) возможна эмпирическая медикаментозная терапия эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома, которая позволит в дальнейшем избежать оперативных вмешательств [16]. Однако прежде всего необходимо отметить, что тактика лечения должна избираться исключительно персонифицированно, учитывая потребности, возраст пациентки, коморбидный фон и оценку показателя риск/польза.

Медикаментозная терапия

• Согласно отечественным (2020 г.) и международным рекомендациям (ESHRE, 2022 г.), у пациенток с эндометриозом для купирования болевого синдрома рекомендовано использование нестероидных противовоспалительных препаратов [8, 28]. Важно отметить, что использование данной группы препаратов для купирования эндометриоз-ассоциированной боли рекомендуется не более 3 мес ввиду наличия негативных побочных эффектов (возникновение гастродуоденальных язв). Кроме того, отмечается, что длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов может негативно сказываться на овуляторной функции, из-за чего их использование может быть ограничено у пациенток, планирующих беременность [8, 34].

• Согласно отечественным (2020 г.) и международным рекомендациям (ESHRE, 2022 г.), пациенткам с верифицированным эндометриозом рекомендована монотерапия гестагенами в качестве терапии 1-й линии [8]. Доказано, что использование диеногеста (Зафрилла) у пациенток с верифицированным эндометриозом патогенетически оправдано, поскольку данный гестаген обладает противовоспалительным, антиангиогенным и антипролиферативным действием в отношении эндометриоидных гетеротопий [31]. Кроме того, доказано позитивное рецидив-редуцирующее свойство диеногеста при использовании его у пациенток после хирургического удаления эндометриоидных гетеротопий, в том числе овариальной локализации [32, 33].

• Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), у пациенток с верифицированным эндометриозом рекомендуется назначать комбинированные гормональные контрацептивы для уменьшения диспареунии, дисменореи и неменструальных болей, связанных с эндометриозом [28].

• Согласно отечественным (2020 г.) и международным рекомендациям (ESHRE, 2022), у пациенток с эндометриозом рекомендовано использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) для контрацепции, в качестве эмпирической терапии, профилактики рецидивов заболевания после хирургического лечения [8, 28].

• По данным отечественных коллег, после операции, выполненной по поводу ППЭ, при отсутствии репродуктивных планов пациенткам, нуждающимся в надежной контрацепции, возможно назначение КОК на базе этинилэстрадиола и диеногеста (Силует) в пролонгированном или традиционном режиме [45]. Доказано, что эстрогенный компонент (этинилэстрадиол) диеногестсодержащего КОК (Силует) служит «спасательным кру-

гом», а сам диеногест в дозе 2 мг оказывает потенцирующий патогенетически оправданный эффект в отношении редукции эндометриоидных гетеротопий [35, 36]. Однако на настоящий момент единственным показанием для использования КОК на основе этинилэстрадиола и диеногеста является контрацепция. В этой связи использование данного метода медикаментозной терапии наиболее оправдано у пациенток с эндометриозом, нуждающихся в контрацепции.

• Согласно отечественным рекомендациям (2020 г.), пациенткам с распространенными и инфильтративными формами эндометриоза рекомендовано назначение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) при установленном диагнозе или после хирургического лечения (применение аГнРГ более 6 мес требует назначения add-back-терапии) [8].

• Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), у пациенток с верифицированным эндометриозом рекомендовано использовать аГнРГ в качестве терапии 2-й линии (например, если КОК или прогестагены оказались неэффективными) в связи с наличием негативных побочных эффектов [28]. При длительном использовании (более 3 мес) аГнРГ пациентка входит в состояние выраженной гипоэстрогении, из-за чего у нее развивается ряд негативных побочных эффектов: нейровегетативная симптоматика (приливы), различные психоэмоциональные девиации, снижение минеральной плотности костной ткани и др.

• Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), у пациенток с верифицированным эндометриозом рекомендовано рассматривать вопрос о назначении антагонистов ГнРГ (антГнРГ) для уменьшения эндометриоз-ассоциированной боли [28].

• Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), у пациенток с верифицированным эндометриозом рекомендовано использовать антГнРГ в качестве терапии 2-й линии (например, если КОК или прогестагены оказались неэффективными) в связи с их побочными эффектами [28].

Важно отметить, что сейчас все чаще освещается вопрос использования антГнРГ в качестве актуальной замены «классических» агонистов. Данная группа препаратов вызывает быстрое и вместе с тем обратимое подавления уровня гонадотропных гормонов без периода стимуляции гипофиза в течение 1–2 нед, характерного для аГнРГ и способного спровоцировать рецидивы эндометриоза даже в такой короткий срок. Кроме того, даже при длительном использовании (более 12 мес) антГнРГ демонстрируют более высокий профиль безопасности и не вызывают столь сильную гипоэстрогению. В этой связи данная группа препаратов в будущем может рассматриваться как более предпочтительный вариант в сравнении с классическими аГнРГ.

ЭКЯ: сочетанная классика

Эпидемиология

ЭКЯ, или эндометриомы яичников, являются одной из наиболее частых форм наружного генитального эндометриоза. По различным данным, ЭКЯ обнаруживаются у 2–10% репродуктивного возраста и у 50% пациенток с верифицированным бесплодием [7]. В общей структуре эндометриоза распространенность эндометрием варьирует от 17 до 44%, при этом двусторонние кисты отмечаются у 28% пациенток [8–10]. При этом наиболее важным вопросом является инфертильность, ассоциированная с ЭКЯ, ведь по последним данным эта форма эндометриоза является главной причиной бесплодия у пациенток в сравнении с другими фенотипами эндометриоидных поражений [11, 12]. Данный тезис подтверждается результатами исследования B. Yılmaz Hanege и соавт. (2019 г.). Авторы выявили, что у пациенток с ЭКЯ отмечалось прогрессирующее снижение антимюллерова гормона. Аналогичная тенденция в отношении снижения антимюллерова гормона отмечалась у пациенток, перенесших цистэктомию, в результате которой темпы снижения маркера овариального резерва оказались выше, чем таковые у пациенток с начальной стадией ЭКЯ [14].

Патогенез

Патогенетический базис развития ЭКЯ не отличается от описанного выше, применимого ко всех другим фенотипам эндометриоза. Однако в контексте эндометрием необходимо отметить особенности инвазии эндометриальных фрагментов в яичнике. На настоящий момент описаны три основных предполагаемых механизма:

1. Поверхностная имплантация и инвагинация коркового слоя яичников. Предполагается, что наличие адгезий между яичником и задним листком широкой связи матки может приводить к миграции ретроградной менструальной крови в области яичника. Затем возникают инвагинация коркового слоя яичника и последующее накопление крови с фрагментами эндометрия в образовавшемся «кармане» с последующим образованием кисты [47].

2. Поверхностная имплантация и инвазия желтого тела. Данная теория предполагает происхождение и накопление крови из сосудов желтого тела. Предполагается, что наличие эндометриоидных гетеротопий в корковом слое яичника и стриктур в полости малого таза приводит к нарушению резорбции скапливаемой крови и последующему образованию эндометрием [48].

3. Метаплазия инвагинированных мезотелиальных включений. Данная теория была выдвинута иностранными коллегами, обнаружившими инвагинации эпителия яичников в комплексе с эндометриоидными гетеротопиями в тканях. По мнению исследователей, в данном случае первоначально возникает инвагинация мезотелия в кортекс яичника с последующей метаплазией эпителиальной ткани в эндометриально-подобную [49].

Диагностика

В сравнении с ППЭ использование методов непрямой визуализации для диагностики овариального эндометриоза имеет существенно большую информативность.

Согласно имеющимся данным, показатели чувствительности и специфичности трансвагинального УЗИ составили 93% и 96%, а для МРТ – 91% и 95% соответственно [50, 51]. Исходя из этого, в контексте диагностики ЭКЯ УЗИ и МРТ являются крайне информативными и эффективными методами.

Лечение

• Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), при наличии показаний к хирургическому вмешательству у женщин с ЭКЯ врачи должны выполнять цистэктомию вместо дренирования и электрокоагуляции для вторичной профилактики эндометриоз-ассоциированной дисменореи, диспареунии и хронической тазовой боли.

• Согласно отечественным (2020) и международным рекомендациям (ESHRE, 2022), у пациенток с ЭКЯ рекомендована энуклеация стенки эндометриоидной кисты после ее опорожнения и промывания полости с использованием лапароскопического доступа (при возможности) для полного удаления патологического процесса, морфологической верификации диагноза и уменьшения частоты рецидивирования [8, 28]. Определение лечебной тактики у пациенток с верифицированным эндометриозом яичников является наиболее дискуссионным. Общепринято использование хирургической тактики при наличии эндометриоидных кист размером более 3–4 см [30]. Однако и в данном случае необходимы индивидуальное рассмотрение каждой ситуации и оценка потенциального риска у пациенток с ЭКЯ. Это связано с возможным снижением овариального резерва у пациенток при удалении части яичника, которое могло бы не возникнуть при проведении медикаментозной терапии, арсенал которой совпадает с таковым при ППЭ. Именно поэтому определение тактики ведения у пациенток с ЭКЯ должно осуществляться строго индивидуально и опираться на ряд показателей, как и при эндометриозе других локализаций.

• Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), после хирургического лечения ЭКЯ женщинам, не планирующим беременность, рекомендуется использование длительной гормональной терапии (например, КОК или диеногест) для вторичной профилактики рецидивов эндометриомы и связанных с эндометриозом симптомов [28].

• По данным отечественных коллег, после операции, выполненной по поводу ЭКЯ, с целью профилактики рецидивов целесообразно использовать курс диеногеста в течение как минимум 6 мес и более (Зафрилла) в непрерывном режиме [45]. Эффективность использования диеногеста (Зафрилла) для профилактики постоперационных рецидивов ЭКЯ была доказана в исследовании, проведенном под руководством В.Е. Радзинского (2021 г.), в котором приняли участие 104 пациентки с предшествующей операцией по поводу ЭКЯ. Пациентки были разделены на две группы: экспериментальную (n=82), в которой пациентки после операции принимали ежедневно диеногест (Зафрилла) в дозе 2 мг/сут, и контрольную (n=22), в которой пациентки не получали противорецидивной терапии. В результате было выявлено, что с помощью гормональной терапии удалось снизить частоту рецидивирования ЭКЯ в 18,6 раза по сравнению с группой контроля. Кроме того, был подтвержден патогенетический эффект диеногеста в отношении редукции эндометриоза: экспрессия провоспалительных маркеров (ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО-α) и СА-125 оказалась статистически значимо ниже в экспериментальной группе. Не менее важным оказалось позитивное влияние диеногеста на редукцию алгологических паттернов эндометриоза: оценки по шкалам NRS и VAS снизились в 2,5 (p<0,001) и 5 раз (p<0,001) через 3 и 6 мес соответственно [44].

• Пациенткам после операции по поводу ЭКЯ, нуждающимся в контрацепции, возможно назначение КОК на основе этинилэстрадиола и диеногеста (Силует) в качестве противорецидивной терапии. Высокий противорецидивный потенциал КОК на основе этинилэстрадиола и диеногеста (Силует) был продемонстрирован в научных исследованиях А.И. Давыдова и соавт. Согласно полученным данным, использование диеногест-содержащего КОК после этанольного склерозирования ЭКЯ позволяет снизить частоту рецидивов ЭКЯ всего до 2%. Кроме того, использование данного КОК в постоперационном периоде позволяет существенно повысить комплаентность пациенток, а также демонстрирует крайне благоприятный профиль безопасности за счет низкой частоты развития нежелательных побочных реакций [46].

ГИЭ: много контроверсий – мало консенсусов

Эпидемиология

Не менее актуальным клиническим фенотипом является ГИЭ, который представляет себой наиболее агрессивную форму, встречающуюся у 20% пациенток с верифицированным эндометриозом [17]. Ключевой особенностью данной формы заболевания является инвазия эндометриоидных очагов на глубину 5 мм и более в окружающие анатомические структуры, покрытые брюшиной. Необходимо отметить существующую градацию ГИЭ на несколько стадий, отмеченных в зарубежной литературе: 1-й тип подразумевает очаги глубиной более 5 мм (классический), а 2 и 3-й типы включают гетеротопии с глубиной инвазии более 5 мм и диаметром более 1 см [18]. Кроме того, важно отметить, что, как и ЭКЯ и ППЭ, ГИЭ изолированно отмечается крайне редко – всего у 6,5% пациенток [19]. Наиболее часто ГИЭ поражает крестцово-маточные связки, ректовагинальную перегородку, влагалище, пузырно-маточные связки, а также ректосигмоидный отдел толстой кишки, аппендикс, слепую кишку и мочевыводящие пути [22].

Также необходимо упомянуть, что обнаружение ГИЭ во взрослом возрасте может указывать на то, что данная форма является длительно персистирующим процессом или же поздней стадией эндометриоза, что также

создает ряд трудностей на пути клинического менеджмента [20].

Патогенез

Подтверждением факта того, что ГИЭ – прогрессирование уже существовавших гетеротопий, является доказанное повышение экспрессии в очагах ГИЭ факторов инвазии (матриксных металлопротеиназ и активинов) в сравнении с ППЭ и ЭКЯ [21]. Однако кроме этого ГИЭ обладает рядом других патогенетических особенностей в сравнении с другими формами эндометриоза.

Гистологическая картина ГИЭ отличается от таковой при любой другой локализации и характеризуется наличием высокодифференцированных железистых клеток, стромальных клеток, а также большого количества недифференцированных железистых клеток [52]. При этом наличие недифференцированных клеток обусловлено появлением резистентности клеток гетеротопий к воздействию перитонеальной жидкости.

Не менее важной особенностью ГИЭ является уникальный рецепторный профиль клеток, которые гиперэкспрессируют все типы рецепторов (ERα, ERβ, PR), в то время как при других формах эндометриоза отмечается дисбаланс экспрессии рецепторов (снижение экспрессии PR и повышение экспрессии ER) [53].

Кроме того, при ГИЭ отмечается более интенсивный неоангиогенез с гиперэкспрессией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и рецепторов VEGF 2-го типа, что приводит к повышению сосудистой плотности очагов ГИЭ в сравнении с эндометриозом других локализаций [54].

Таким образом, необходимо отметить, что ГИЭ является особенной формой заболевания, из-за чего на настоящий момент невозможно точно установить, является ли он прогрессией уже имеющегося эндометриоза или же формой, появившейся de novo. Однако уже исходя из патогенетических особенностей становится ясно, что ГИЭ является наиболее агрессивным фенотипом эндометриоза.

Диагностика

Основной диагностической особенностью и вместе с этим трудностью является прорастание ГИЭ в близлежащие органы и ткани малого таза. Однако несмотря на это использование трансвагинального УЗИ демонстрирует достаточно высокие показатели чувствительности и специфичности (79% и 94% соответственно) [55]. При этом диагностического превосходства МРТ над УЗИ по данным показателям не отмечается, из-за чего МРТ для диагностики ГИЭ может использоваться лишь при получении сомнительных результатов сонографии и для подтверждения диагноза [56].

Лечение

• Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), у пациенток с верифицированным ГИЭ возможно рассмотрение хирургического удаления гетеротопий для снижения интенсивности эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома и повышения качества жизни пациентки [8]. Аналогичная ситуация отмечается и в случае ГИЭ, в отношении которого также нет четко обозначенного преимущественного метода лечения. При выборе тактики менеджмента пациентки ГИЭ необходимо опираться на стадию заболевания, тяжесть клинической симптоматики, репродуктивные планы и наличие признаков стенозирования [29]. Кроме того, доказано, что ни одна из методик хирургического вмешательства при ГИЭ не имеет превосходства. Особенностью хирургического лечения ГИЭ также является необходимость включения в хирургическую команду специалистов соответствующего профиля (колопроктолог, уролог и т.д.).

• Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), для профилактики рецидивов ГИЭ и связанных с ним симптомов можно рассмотреть возможность длительного использования послеоперационной гормональной терапии (диеногест) [28].

• По данным отечественных коллег, после операции, выполненной по поводу ГИЭ, необходимо рассмотреть вопрос о назначении длительного курса диеногеста (Зафрилла) в непрерывном режиме [45].

Заключительное слово незаконченной истории

Резюмируя сказанное важно отметить, что на настоящий момент эндометриоз является одной из немногих нерешенных проблем современной гинекологии. Мы рассмотрели особенности трех ключевых фенотипов эндометриоза (ППЭ, ЭКЯ и ГИЭ), а также современные возможности их лечения. Однако наиболее часто данные клинические фенотипы эндометриоза переплетаются и редко существуют изолированно. И в этой связи необходимо персонифицированное рассмотрение каждого клинического кейса с комплексной оценкой анамнестических данных и учетом потребностей самой пациентки.

В этой связи необходимо помнить о том, что хирургический и медикаментозный методы лечения эндометриоза являются равноценными и не должны противопоставляться друг другу.

Безусловно, «болезнь-загадка» по-прежнему остается неизлечимым заболеванием, однако благодаря разработке современных терапевтических методов и совершенствованию имеющихся хирургических подходов мы можем полностью контролировать симптомы (тазовая боль и бесплодие), мы уверены, что в не столь далеком будущем данное заболевание «выйдет из моды» и не войдет в нее вновь.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. Hum Reprod Upd 2019; 25 (4): 473–85.
2. Anastasiu CV, Moga MA, Elena Neculau A et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. Int J Mol Sci 2020; 21: 1750. DOI: 10.3390/ijms21051750
3. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L et al. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 209: 3–7.
4. Cardoso JV, Machado DE, Silva MCD et al. Epidemiological profile of women with endometriosis: a retrospective descriptive study. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. 2021; 20: 1057–67.
5. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. Gynecol Obstet Investig 2014; 78: 1–9.
6. Florova MS, Yarmolinskaya MI, Potin VV. Prospects of metformin in the treatment of endometriosis. J Obstet Women's Dis 2017; 66 (2).
7. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. Hum Reprod 2014; 29: 400–12.
8. Федеральные клинические рекомендации «Эндометриоз». 2020. Federal clinical guidelines "Endometriosis". 2020 (in Russian).
9. Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciantonio M et al. Management of endometriomas. Semin Reprod Med 2017; 35 (1): 25–30. DOI:10.1055/s-0036-1597126
10. Hoyle AT, Puckett Y. Endometrioma. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2021.
11. Stern JE, Luke B, Tobias M et al. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment. Fertil Steril 2015; 103: 1438–45.
12. Cohen J, Ziyyat A, Naoura I et al. Effect of induced peritoneal endometriosis on oocyte and embryo quality in a mouse model. J Assist Reprod Genet 2015; 32: 263–70.
13. Piriyev E, Schiermeier S, Römer T. Coexistence of endometriomas with extraovarian endometriosis and adhesions. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2021; 263: 20–4.
14. Yılmaz Hanege B, Güler Çekıç S, Ata B. Endometrioma and ovarian reserve: effects of endometriomata per se and its surgical treatment on the ovarian reserve. Facts Views Vis Obgyn 2019; 11 (2): 151–7.
15. Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. Hum Reprod 2013; 28: 1552–68.
16. Horne AW, Daniels J, Hummelshoj L et al. Surgical removal of superficial peritoneal endometriosis for managing women with chronic pelvic pain: time for a rethink? BJOG 2019; 126 (12): 1414.
17. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil Steril 1997; 68 (4): 585–96.
18. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan LV et al. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. Fertil Steril 2012; 98 (3): 564–71.
19. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P et al. Pathogenetic mechanism of deep infiltrating endometriosis. Reprod Sci 2015; 22 (9): 1053–9.
20. Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ et al. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. Mol Hum Reprod 2014; 20 (7): 591–8.
21. Machado DE, Abrao MS, Berardo PT et al. Vascular density and distribution of vascular endothelial growth actor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) are significantly higher in patients with deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum. Fertil Steril 2008; 90 (1): 148–55.
22. Русина Е.И., Ярмолинская М.И., Пьянкова В.О. Глубокий инфильтративный эндометриоз. Спорные вопросы: за и против. Гинекология. 2020; 5.
Rusina E.I., Yarmolinskaya M.I., Pyankova V.O. Deep infiltrative endometriosis. Controversial issues: pros and cons. Gynecology. 2020; 5 (in Russian).
23. Quintana RL. Endometriosis infiltrativa profunda en la vejiga, resección quirúrgica por laparoscopia. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Revista Mexicana De Medicina De La Reproducción 2022; 13 (d).
24. Kor E et al. Relationship between the severity of endometriosis symptoms (dyspareunia, dysmenorrhea and chronic pelvic pain) and the spread of the disease on ultrasound. BMC Res Notes 2020; 13: 1–8.
25. Gete DG, Doust J, Mortlock S et al. Associations between endometriosis and common symptoms: findings from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. Am J Obstet Gynecol 2023.
26. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. Am J Epidemiol 2004; 160: 784–96.
27. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC et al. Clinical diagnosis of endometriosis: A call to action. Am J Obstet Gynecol 2019; 220: 354.e1–354.e12.
28. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. Endometriosis. 2022.
29. Vercellini P, Viganò P, Buggio L, Somigliana E. We Can Work It Out: The hundred years' war between experts of surgical and medical treatment for symptomatic deep endometriosis. J Minim Invasive Gynecol 2018; 25 (3): 356–9.
30. Jiang D, Nie X. Effect of endometrioma and its surgical excision on fertility (Review). Exp Ther Med 2020; 20 (5): 114. DOI: 10.3892/etm.2020.9242. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32989392; PMCID: PMC7517518.
31. Kim HJ et al. Dienogest May Reduce Estradiol-and Inflammatory Cytokine-Induced Cell Viability and Proliferation and Inhibit the Pathogenesis of Endometriosis: A Cell Culture-and Mouse Model-Based Study. Biomedicines 2022; 10 (11): 2992.
32. Zakhari A et al. Dienogest and the risk of endometriosis recurrence following surgery: a systematic review and meta-analysis. J Min Invasive Gynecol 2020; 27 (7): 1503–10.
33. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е. Эффективность терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. Гинекология. 2021; 23 (4): 314–23. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201097
Orazov M.R., Radzinsky V.E., Orekhov R.E. Efficiency of therapy for endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment. Gynecology. 2021; 23 (4): 314–23. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201097 (in Russian).
34. Shamran S. Evaluation of the effect of using NSAIDs on ovulation in women during reproductive age: a case control study. Al-Qadisiyah Med J 2019; 15 (1): 109–12.
35. Оразов М.Р., Раевская О.А., Москвичева В.С. Перебирая фолианты. Ведение больных эндометриозом: обновленный гайд-лайн ESHRE (2022). Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2022.
Orazov M.R., Raevskaya O.A., Moskvicheva V.S. Going through the volumes. Management of endometriosis: updated ESHRE guideline (2022). News bulletin. Ed. V.E. Radzinsky. M.: Editorial office of the magazine StatusPraesens, 2022. (in Russian).
36. Тихомиров А.Л. Триггеры и профилактика эндометриоза. Трудный пациент. 2019; 17 (8-9): 13–9.
37. Laganà AS et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. Int J Mol Sci 2019; 20 (22): 5615.
38. Han SJ, Lee JE, Cho YJ et al. Genomic Function o f Estrogen Receptor β in Endometriosis. Endocrinology 2019; 160: 2495–516.
39. Fukui A et al. Pelvic endometriosis and natural killer cell immunity. Am J Reprod Immunol 2021; 85 (4): e13342.
40. Melioli G, Semino C, Semino A et al. Recombinant interleukin-2 corrects in vitro the immunological defect of endometriosis. Am J Reprod Immunol 1993; 30 (4): 218–27. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1993.tb00623
41. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). Int J Mol Sci 2021; 22 (19): 10554.
42. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil Steril 1997; 68: 585–96.
43. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O et al. ESHRE guideline: Endometriosis. Hum Reprod Open 2022; 26.
44. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е., Таирова М.Б. Эффективность профилактики рецидивов после хирургического лечения эндометриоза яичников. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21 (3): 53.
Orazov M.R., Radzinsky V.E., Orekhov R.E., Tairova M.B. Efficiency of relapse prevention after surgical treatment of ovarian endometriosis. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2022; 21 (3): 53. (in Russian).
45. Оразов М.Р., Долгов Е.Д. Профилактика рецидивов эндометриоза: сказки братьев Гримм или суровая реальность в классическом бальзаковском жанре. Women's Clinic. 2022; 4: 57–65.

Orazov M.R., Dolgov E.D. Prevention of relapse of endometriosis: fairy tales of the Brothers Grimm or harsh reality in the classical Balzac genre. Women's Clinic. 2022; 4: 57–65 (in Russian).
46. Давыдов А.И., Михалева Л.М., Хабарова М.Б. и др. Эндометриоидная цистаденома – глубокий яичниковый эндометриоз. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21 (3): 130–7. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-3-130-137
Davydov A.I., Mikhaleva L.M., Khabarova M.B. and others. Endometrioid cystadenoma – deep ovarian endometriosis. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2022; 21 (3): 130–7. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-3-130-137 (in Russian).
47. Brosens IA. Endometriosis.
48. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P et al. 'Blood On The Tracks' from corpora lutea to endometriomas.
49. Donnez J, Nisolle M, Gillet N et al. Large ovarian endometriomas.
50. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Farquhar C et al. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2016; 2: CD009591.
51. Bazot M, Lafont C, Rouzier R et al. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril 2009; 92: 1825–33.
52. Abrao M, Neme R, Carvalho F et al. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. Int J Gynecol Obstet 2003; 82.
53. Estrogen Receptor α, Progesterone Receptor, and Progesterone Receptor B Proteins in Rectosigmoid Endometriosis: A Tissue Microarray Study. Reprod Sci 2014; 22: 31–7.
54. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P et al. Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. Reprod Sci 2015; 22: 1053–9.
55. Guerriero S, Saba L, Ajossa S et al. Three-dimensional ultrasonography in the diagnosis of deep endometriosis. Hum Reprod 2014; 29: 1189–98.
56. Moura APC, Ribeiro HSAA, Bernardo WM et al. Accuracy of transvaginal sonography versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectosigmoid endometriosis: Systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2019; 14: e0214842.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

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

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

Поступила в редакцию: 01.12.2023
Поступила после рецензирования: 06.12.2023
Принята к публикации: 06.12.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Viktor E. Radzinskii – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

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

Received: 01.12.2023
Revised: 06.12.2023
Accepted: 06.12.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00304

Предикторы рецидивирующего течения эндометриальной гиперплазии без атипии у женщин репродуктивного возраста

М.Р. Оразов✉[1], В.Е. Радзинский[1], М.Б. Хамошина[1], Л.М. Михалева[2], И.А. Муллина[1], Ю.С. Артеменко[1]

[1] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;
[2] Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия
✉*omekan@mail.ru*

Аннотация
Цель. Установить предикторы рецидивирующего течения гиперплазии эндометрия (ГЭ) без атипии у женщин репродуктивного возраста.
Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ 180 пациенток репродуктивного возраста на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» в ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" им. Н.А. Семашко» в 2020–2023 гг. В ходе исследования были сформированы две когорты пациенток в зависимости от течения ГЭ: 1-я группа – основная (n=95) – представлена пациентками с морфологически верифицированной рецидивирующей ГЭ без атипии в течение года наблюдения (1 и более эпизодов рецидива), 2-я группа – сравнения (n=85) – пациентки с морфологически верифицированной ГЭ без атипии в анамнезе, с отсутствием рецидива гиперплазии в течение года. Средний возраст пациенток изучаемой когорты составил 43±3,0 года (группы сравнения – 40±2,0 года).
Результаты. В когорте пациенток, страдающих морфологически подтвержденной рецидивирующей ГЭ без атипии, в течение года установлена высокая частота встречаемости следующих предикторов: отказ/отсутствие приема медикаментозной терапии в анамнезе – 32,2%, длительность терапии менее 6 мес – 23,2%, циклический режим использования прогестагенов (с 14 по 26-й/с 16 по 26-й день менструального цикла) – 15,8%. Пациентки с рецидивирующим течением ГЭ значимо чаще имели ожирение – 45,3%, артериальную гипертензию – 38,9%, выраженный дефицит витамина D – 32,6%, недостаточность витамина D – 40%, хронический эндометрит – 41,1%.
Заключение. Предикторами рецидивирующего течения ГЭ без атипии у женщин репродуктивного возраста являются: отказ/отсутствие приема медикаментозной терапии в анамнезе (отношение шансов – ОШ 39,909; 95% доверительный интервал – ДИ 4,899–278,068), длительность терапии менее 6 мес (ОШ 12,507; 95% ДИ 2,843–55,015), циклический режим использования прогестагенов – с 14 по 26-й/с 16 по 26-й день менструального цикла (ОШ 8,893; 95% ДИ 1,966–40,229). Пациентки с рецидивирующим течением ГЭ значимо чаще имели выраженный дефицит витамина D (ОШ 13,466; 95% ДИ 5,323–34,068), хронический эндометрит (ОШ 4,237; 95% ДИ 2,032–8,833), артериальную гипертензию (ОШ 3,881; 95% ДИ 1,858–8,801), ожирение (ОШ 2,368; 95% ДИ 1,259–4,453), недостаточность витамина D (ОШ 1,574; 95% ДИ 0,814–3,045). Профилактика неатипической гиперплазии прогестагенами и модификация образа жизни несут в себе широкий спектр преимуществ, связанных в том числе с благоприятным прогнозом фертильности.
Ключевые слова: рецидивирование гиперплазии эндометрия без атипии, пролиферативные болезни эндометрия, рак эндометрия, гиперплазия эндометрия, прогестины.
Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Михалева Л.М., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. Предикторы рецидивирующего течения эндометриальной гиперплазии без атипии у женщин репродуктивного возраста. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 16–20. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00304

Predictors of recurrent course of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age

Mekan R. Orazov✉[1], Viktor E. Radzinskii[1], Marina B. Khamoshina[1], Lyudmila M. Mikhaleva[2], Irina A. Mullina[1], Yuliia S. Artemenko[1]

[1] Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
[2] Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia
✉*omekan@mail.ru*

Abstract
Aim. To establish predictors of recurrent course of endometrial hyperplasia (EH) without atypia in women of reproductive age.
Material and methods. A retrospective analysis of 180 patients of reproductive age was performed on the basis of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of perinatology at the Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia in Semashko Clinical Hospital "RZD-Medicine" in 2020–2023. During the study, two cohorts of patients were formed depending on the course of EH: group 1 – the main group (n=95) was represented by patients with morphologically verified recurrent EH without atypia during a year of follow-up (1 or more episodes of relapse), group 2 – comparison (n=85) – patients with morphologically verified EH without a history of atypia, with no recurrence of hyperplasia during the year. The average age of patients in the studied cohort was 43±3.0 years (comparison groups – 40±2.0 years).
Results. In a cohort of patients suffering from morphologically confirmed recurrent EH without atypia, a high incidence of the following predictors was established during the year: refusal/absence of medication in the anamnesis – 32.2%, duration of therapy (less than 6 months) – 23.2%,

cyclic mode of progestogen use (from the 14th to the 26th day of menstrual cycle – MC/from 16 on the 26th day of the MC) – 15.8%. Patients with recurrent EH were significantly more likely to be obese in 45.3%, arterial hypertension – 38.9%, severe vitamin D deficiency – 32.6%, vitamin D deficiency – 40%, chronic endometritis – 41.1%.

Conclusion. Predictors of recurrent course of EH without atypia in women of reproductive age are: refusal/absence of taking medication in anamnesis (odds ratio – OR 39.909; 95% confidence interval – CI 4.899–278.068), duration of therapy less than 6 months (OR 12.507; 95% CI 2.843–55.015), cyclic mode of progestogen use – from the 14th to the 26th day of the MC/from the 16th to the 26th day of the MC (OR 8.893; 95% CI 1.966–40.229). Patients with recurrent EH were significantly more likely to have severe vitamin D deficiency (OR 13.466; 95% CI 5.323–34.068), chronic endometritis (OR 4.237; 95% CI 2.032–8.833), hypertension (OR 3.881; 95% CI 1.858–8.801), obesity (OR 2.368; 95% CI 1.259–4.453), vitamin D deficiency (OR 1.574; 95% CI 0.814–3.045). Prevention of non-atypical hyperplasia with progestogens and lifestyle modification carries a wide range of benefits, including those associated with a favorable fertility prognosis.

Key words: recurrence of endometrial hyperplasia without atypia, proliferative endometrial diseases, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, progestins.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., Mullina I.A., Artemenko Yu.S. Predictors of recurrent course of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age. *Clinical review for general practice.* 2023; 4 (9): 16–20 (In Russ.).
DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00304

Актуальность проблемы

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) считается наиболее часто встречаемым гинекологическим заболеванием, характеризуется избыточной пролиферацией, приводящей к увеличению объема и изменению архитектоники эндометриальной ткани с увеличением соотношения эндометриальных желез к строме более 1:1 [1, 2].

Факторами риска развития рецидивирующего течения ГЭ без атипии являются ановуляторные менструальные циклы (МЦ), артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, беспрепятственное использование эстрогенов [3].

Согласно литературным данным, риск малигнизации ГЭ без атипии в течение 20 лет составил менее 5% [3, 4]. В 74,2–81% случаев отмечается спонтанный регресс ГЭ при выжидательной тактике ведения на фоне модификации образа жизни [4].

Одним из основных методов лечения является медикаментозная терапия с использованием прогестагенов. Терапия ГЭ направлена на купирование симптома аномального маточного кровотечения (АМК), профилактику рецидива и неопластических процессов [5, 6]. Последние метаанализы показали, что эффективность консервативного лечения ГЭ прогестинами, которые обладают антипролиферативным и проапоптотическим эффектами, составила 81–94% [7, 8].

Согласно последним данным, продолжительность лечения прегастагенами составляет 6 мес для достижения регресса с последующим контролем эффективности лечения через каждые 3–6 мес [9, 10].

Основными постулатами консервативного лечения ГЭ следует считать не только купирование симптомов АМК, но и предупреждение рака эндометрия.

Цель исследования – установить предикторы рецидивирующего течения ГЭ без атипии у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ 180 пациенток репродуктивного возраста на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» в ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" им. Н.А. Семашко» в 2020–2023 гг. В ходе исследования были сформированы две когорты пациенток в зависимости от течения ГЭ: 1-я группа – основная (n=95) – представлена пациентками с морфологически верифицированной рецидивирующей ГЭ без атипии в течение года наблюдения (1 и более эпизодов рецидива), 2-я группа – сравнения (n=85) – пациентки с морфологически верифицированной ГЭ без атипии в анамнезе, с отсутствием рецидива

Структура и частота встречаемости предикторов рецидивирующей ГЭ без атипии
Structure and rate of predictors of recurrent endometrial hyperplasia without atypia.

Показатель	1-я группа (n=95)		2-я группа (n=85)		Сравнение групп между собой (*p*)
	абс.	%	абс.	%	
Отказ/отсутствие приема медикаментозной терапии в анамнезе	29	32,2	1	1,2	0,009*
Длительность терапии менее 6 мес (2 мес, 3 мес, 4 мес)	22	23,2	2	2,4	0,003*
Циклический режим использования прогестагенов (с 14 по 26-й/с 16 по 26-й день МЦ)	15	15,8	2	2,4	0,003*
Отсутствие морфологического контроля за состоянием эндометрия (повторная биопсия после терапии)	68	71,6	3	3,5	0,012*
Ожирение	43	45,3	22	25,8	0,007*
Артериальная гипертензия	37	38,9	12	14,1	<0,001*
Хронический эндометрит	39	41,1	12	14,1	<0,001*
Недостаточность витамина D	31	32,6	20	23,5	0,036*
Выраженный дефицит витамина D	45	47,3	6	7,1	<0,001*

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

Рис. 1. Морфологическая оценка эффективности терапии пациенток с рецидивирующим течением ГЭ без атипии и неатипической ГЭ без рецидива.
Fig. 1. Morphological assessment of therapy in patients with recurrent endometrial hyperplasia without atypia and non-atypical endometrial hyperplasia without relapses.

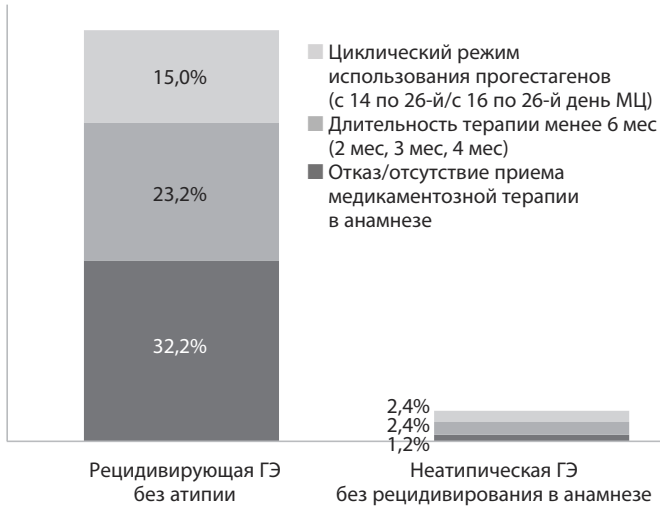


Рис. 2. Оценка морфологического контроля за состоянием эндометрия после терапии.
Fig. 2. Assessment of morphological control over the endometrial state after therapy.

Рис. 3. Индекс массы тела.
Fig. 3. Body mass index.

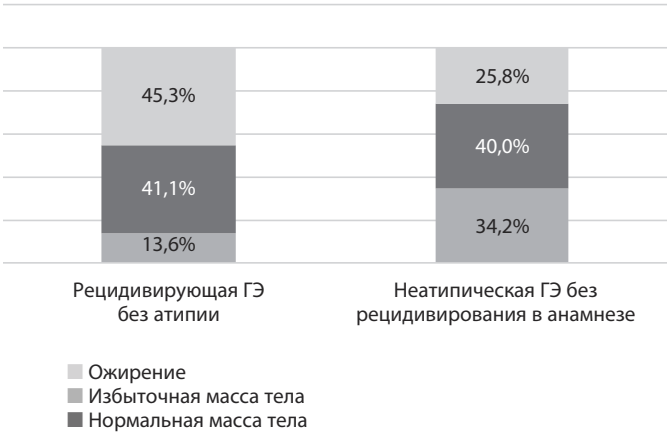
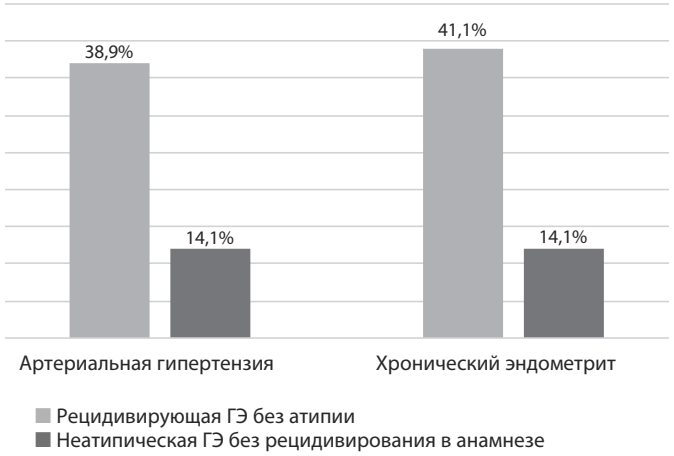


Рис. 4. Предикторы рецидивирования ГЭ без атипии.
Fig. 4. Predictors of recurrent endometrial hyperplasia without atypia.



гиперплазии в течение года. Средний возраст пациенток изучаемой когорты составил 43±3,0 года (группы сравнения – 40±2,0 года). Основными показаниями для госпитализации являлись АМК, подозрение по данным сонографичекого исследования на ГЭ, неоднородность эндометрия. Статистическую обработку данных осуществляли в программе SPSS версии 21.

Результаты

Средний возраст пациенток изучаемой когорты составил 43±3,0 года (группы сравнения – 40±2,0 года). Следует отметить, что рецидив ГЭ без атипии с возрастом увеличивается. Статистически значимо чаще рецидив наблюдается у пациенток более позднего репродуктивного возраста (от 39 до 47 лет). Обращает на себя внимание также возникновение рецидива на фоне отсутствия медикаментозного лечения в анамнезе в среднем в течение 4±2 мес.

В ходе исследования установлена достоверно высокая частота встречаемости отказа/отсутствия медикаментозной терапии в анамнезе у пациенток изучаемой когорты – 32,2% (см. таблицу). Многие пациентки нарушают такие критерии приема гормональной терапии,

Рис. 5. Показатели витамина D пациенток с рецидивирующим течением ГЭ без атипии и неатипической ГЭ без рецидива.
Fig. 5. Vitamin D levels in patients with recurrent endometrial hyperplasia without atypia and non-atypical endometrial hyperplasia without relapses.

как длительность (менее 6 мес) – 23,2%, циклический режим использования прогестагенов (с 14 по 26-й/с 16 по 26-й день МЦ) – 15,8%.

Пациентки с рецидивирующим течением ГЭ значимо чаще имели ожирение – 45,3%, артериальную гипертензию – 38,9%, выраженный дефицит витамина D – 32,6%, недостаточность витамина D – 40%, хронический эндометрит – 41,1%.

Заключение

Предикторами рецидивирующего течения ГЭ без атипии у женщин репродуктивного возраста являются:

• отказ/отсутствие приема медикаментозной терапии в анамнезе (отношение шансов – ОШ 39,909; 95% доверительный интервал – ДИ 4,899–278,068);

• длительность терапии менее 6 мес (ОШ 12,507; 95% ДИ 2,843–55,015);

• циклический режим использования прогестагенов – с 14 по 26-й/с 16 по 26-й день МЦ (ОШ 8,893; 95% ДИ 1,966–40,229).

Пациентки с рецидивирующим течением ГЭ значимо чаще имели выраженный дефицит витамина D (ОШ 13,466; 95% ДИ 5,323–34,068), хронический эндометрит (ОШ 4,237; 95% ДИ 2,032–8,833), артериальную гипертензию (ОШ 3,881; 95% ДИ 1,858–8,801), ожирение (ОШ 2,368; 95% ДИ 1,259–4,453), недостаточность витамина D (ОШ 1,574; 95% ДИ 0,814–3,045).

Профилактика неатипической гиперплазии прогестагенами и модификация образа жизни несут в себе широкий спектр преимуществ, связанных в том числе с благоприятным прогнозом фертильности.

Дизайн. Сравнительное ретроспективное исследование.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности. Публикация выполнена в рамках проекта № 030145-0-000.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Design. A comparative retrospective study.

Financing. The study had no sponsorship.

Thanks. The publication was carried out within the framework of project No. 030145-0-000.

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

Литература / References

1. Prip CM, Stentebjerg M, Bennetsen MH et al. Risk of atypical hyperplasia and endometrial carcinoma after initial diagnosis of non-atypical endometrial hyperplasia: A long-term follow-up study. PLoS ONE 2022; 17 (4): e0266339. DOI: 10.1371/journal.pone.0266339
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021; 71 (3): 209–49. PMID: 33538338
3. Nees LK et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet 2022; p. 1–15.
4. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S et al. Guideline No. 390 – Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. J Obstet Gynaecol Can 2019; 41 (12): 1789–800.
5. Management of Endometrial Hyperplasia Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE Joint Guideline, 2016.
6. Nooh AM, Abdeldayem HM, Girbash EF et al. Depo-Provera versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia. Reprod Sci 2016; 23: 448–54.
7. Moradan S, Nikkhah N, Mirmohammadkhanai M. Comparing the administration of letrozole and megestrol acetate in the treatment of women with simple endometrial hyperplasia without atypia: a randomized clinical trial. Adv Ther 2017; 34: 1211–20.
8. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. Гиперплазия эндометрия – от патогенеза к эффективной терапии. Акушерство и гинекология. 2021; 9 (3): 21–8.
Orazov M.R., Khamoshina M.B., Mullina I.A., Artemenko Iu.S. Giperplaziia endometriia – ot patogeneza k effektivnoi terapii. Akusherstvo i ginekologiia. 2021; 9 (3) 21–8 (in Russian).
9. Guillon S, Popescu N, Phelippeau J, Koskas M. A Systematic Review and Meta-Analysis of Prognostic Factors for Remission in Fertility-Sparing Management of Endometrial Atypical Hyperplasia and Adenocarcinoma. Int J Gynaecol Obstet 2019; 146 (3): 277–88. DOI: 10.1002/ijgo.12882
10. Chen J et al. Management of recurrent endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia patients after primary fertility-sparing therapy. Front Oncol 2021; 11: 738370.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536; SPIN-код: 1006-8202

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536; SPIN code: 1006-8202

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

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

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», засл. деят. науки РФ. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Муллина Ирина Александровна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

Артеменко Юлия Сергеевна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. ORCID: 0000-0003-2116-1420

Поступила в редакцию: 02.11.2023
Поступила после рецензирования: 08.11.2023
Принята к публикации: 09.11.2023

Viktor E. Radzinskii – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

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

Lyudmila M. Mikhaleva – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Irina A. Mullina – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

Yuliia S. Artemenko – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0003-2116-1420

Received: 02.11.2023
Revised: 08.11.2023
Accepted: 09.11.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00324

Рецидивирующая гиперплазия эндометрия без атипии: как не попасть в порочный круг?

М.Р. Оразов✉, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Е.Д. Долгов, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко

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

Аннотация
На настоящий момент гиперплазия эндометрия (ГЭ) является одной из наиболее актуальных гинекологических нозологий. Ключевыми факторами риска ГЭ являются артериальная гипертония, сахарный диабет и ожирение, в комплексе характеризующиеся как метаболический синдром. Частота развития ГЭ и рака эндометрия растет прямо пропорционально повышению распространенности метаболического синдрома среди пациенток XXI в. На настоящий момент существует четкая гистологическая градация ГЭ на атипичную форму и ГЭ без атипии, что является ключевым фактором для определения стратегии клинического менеджмента (консервативная или хирургическая). Однако наиболее важной проблемой ГЭ является высокая частота рецидивов после консервативной терапии. В этой связи необходимо рассмотреть современные возможности профилактики рецидивов ГЭ без атипии у пациенток разных возрастов.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, левоноргестрел, гестагены, профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия, комбинированные оральные контрацептивы, гестоден.
Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Долгов Е.Д., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. Рецидивирующая гиперплазия эндометрия без атипии: как не попасть в порочный круг? Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 21–30.
DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00324

Recurrent endometrial hyperplasia without atypia: how to escape the vicious circle?

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinskii, Marina B. Khamoshina, Evgenii D. Dolgov, Irina A. Mullina, Yuliia S. Artemenko

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
✉*omekan@mail.ru*

Abstract
Today, endometrial hyperplasia (EH) is among the most relevant gynecological entities. Arterial hypertension, diabetes mellitus and obesity, the combination of which is referred to as metabolic syndrome, are the key risk factors of EH. The incidence of EH and endometrial cancer grows proportionally based on the rapid increase in the prevalence of this set of symptoms among patients in the 21st century. Currently, there is a clear histological gradation of EH into atypical form and EH without atypia, which represents a key factor of the clinical management strategy (conservative or surgical) determination. However, high EH relapse rate after conservative treatment is the most important challenge of EH. In this regard, it is necessary to consider modern options for prevention of recurrent EH without atypia in patients of different ages.

Key words: endometrial hyperplasia, levonorgestrel, gestagens, prevention of recurrent endometrial hyperplasia, combined oral contraceptives, gestodene.
For citation: Orazov M.R., Radzinskii V.E., Khamoshina M.B., Dolgov E.D., Mullina I.A., Artemenko Yu.S. Recurrent endometrial hyperplasia without atypia: how to escape the vicious circle? *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (9): 21–30 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00324

Гиперплазия эндометрия – неотъемлемый спутник цивилизации

На настоящий момент главным трендом современной медицины является концепция «4П»: персонализация, предиктивность, превентивность и партисипативность. Безусловно, мировое медицинское сообщество шло к этому достаточно долго, однако в определенный момент стало очевидно, что лучше, проще, практичнее и выгоднее (с финансовой точки зрения) прогнозировать и предотвращать развитие ряда заболеваний еще на этапе их зарождения. Однако концепция «4П» не подразумевает еще один необходимый и основополагающий критерий – мультидисциплинарность, которая предполагает тесное взаимодействие врачей разных специальностей для осуществления эффективного клинического менеджмента пациентов и пациенток. В этой связи необходимо отметить, что акушер-гинеколог – это главный специалист в контексте мультидисциплинарного подхода к ведению пациенток всех возрастов.

Данный тезис подтверждается ежедневно, ведь любая верифицированная коморбидность может быть фоном или первопричиной той или иной гинекологической нозологии. Исходя из этого, важно упомянуть о пандемии XXI в., захватившей человечество на всех континентах. Речь, конечно же, идет об ожирении. Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ (2022 г.), ожирение отмечается у 60% взрослого населения планеты и практически у каждого третьего ребенка [1]. При этом существенный скачок прироста (в 2 раза) числа людей с избыточной массой тела и ожирением произошел именно в период с 1975 по 2016 г., что характеризует данную нозологию как самую настоящую «болезнь цивилизации» [2]. Однако

наиболее важной проблемой является влияние ожирения на общий коморбидный фон пациентки, поскольку оно является неотъемлемым спутником и своего рода триггером метаболического синдрома (МС), который, согласно современному пониманию, именуется как metabesity и подразумевает целый нозологический комплекс, включая ожирение, артериальную гипертонию (АГ), инсулинорезистентность и гиперлипидемию, с общей патогенетической основой [3]. И в этой связи необходимо отметить, что данный нозологический континуум ассоциирован с развитием ряда гинекологических заболеваний в связи с чрезмерным развитием жировой клетчатки, активно участвующей в процессах внегонадного синтеза эстрогенов, о чем будет упомянуто несколько ниже.

Доказано, что МС является прямым фактором риска (ФР) развития ряда злокачественных новообразований: аденокарциномы эндометрия, рака яичников, рака молочной железы, рака щитовидной железы и др. [4, 5]. Однако все же наиболее специфичным «сателлитом» МС является именно рак эндометрия (РЭ), распространенность которого возрастала пропорционально увеличению численности населения с верифицированным ожирением. На настоящий момент РЭ занимает 1-е место в развитых странах и 2-е место в мировой структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы, сместив рак шейки матки на 3-е место, и данный факт обусловлен беспрецедентным повышением распространенности metabesity среди женщин. Так, по данным Американского онкологического общества, более 70% случаев РЭ ассоциированы с избыточной массой тела [16]. Согласно статистическим данным, на настоящий момент распространенность РЭ – 8,7 случая/100 тыс. женщин [6]. И в этой связи необходимо отметить, что если РЭ является состоявшимся «последствием», в основе своей требующим радикальной тактики, то гиперплазия эндометрия (ГЭ) является предиктором последующей злокачественной трансформации, исходя из чего клиницист еще может выбрать путь консервативного ведения (хотя и не всегда) у данной когорты пациенток.

ГЭ – это хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся аномальной пролиферацией желез эндометрия и увеличением соотношения «железы/строма» (ВОЗ) [7, 8]. Морфологически гиперплазию подразделяют на две основные формы:

1) ГЭ без атипии;

2) ГЭ с атипией.

Необходимо упомянуть, что распространенность ГЭ без атипии существенно выше, а сама она является более благоприятной с точки зрения прогноза: у 80% пациенток ГЭ без атипии спонтанно регрессирует, у 3–10% прогрессирует до атипичной формы и у 1–5% женщин прогрессирует до РЭ [11–14]. Важно отметить показатель распространенности ГЭ у пациенток в периоде менопаузального перехода, который составляет 121 случай/100 тыс. женщин в Южной Корее и 270 случаев/100 тыс. женщин в Северной Америке [9]. В свою очередь, в когорте пациенток репродуктивного возраста распространенность ГЭ достигает 6,19–114,36 на 100 тыс. женщин [15]. Исходя из этого, важно отметить высокую распространенность ГЭ во всех возрастных когортах. Кроме того, считается, что пик заболеваемости ГЭ приходится именно на период пери- и постменопаузы. В этой связи важно отметить результаты исследования североамериканских коллег S. Reed и соавт. (2009 г.), включающего полмиллиона женщин. Было выявлено, что распространенность ГЭ у пациенток до 30 лет оказалась наименьшей (всего 6 случаев на 100 тыс. женщин), при этом наибольшая распространенность ГЭ отмечалась у пациенток в возрасте 50–54 лет [29]. Полученные результаты подтверждают имеющиеся данные о пике манифестации ГЭ у пациенток пери- и постменопаузального возраста.

Однако проблемой внутри проблемы является высокая частота рецидивов гиперпластических процессов в эндометрии после лечения. Согласно имеющимся данным, распространенность рецидивов ГЭ после проведенной терапии достигает 25% [10]. Кроме того, отмечается, что частота рецидивирования ГЭ после стандартного 6-месячного курса терапии гестагенами (что составляет основу консервативного лечения ГЭ) спустя 2 года и вовсе может достигать 40%, при этом наиболее часто рецидивы отмечаются у пациенток с ожирением (индекс массы тела >35 кг/м^2) [16].

В этой связи необходимо описать ключевые патогенетические стигмы ГЭ, а также отметить современные алгоритмы лечения пациенток данной когорты и иннова-

Таблица 1. ФР ГЭ [17]
Table 1. Endometrial hyperplasia (EH) risk factors [17]

Группа факторов	Основные ФР
Менструальные	1. Постменопауза
	2. Отсутствие родов в анамнезе
	3. Раннее менархе и поздняя менопауза
	4. Хроническая ановуляция
Ятрогенные	1. Длительное воздействие экзогенных эстрогенов
	2. Длительная терапия тамоксифеном
Коморбидные	1. Ожирение
	2. СД 2
	3. АГ
	4. Бесплодие
	5. СПКЯ
	6. Андрогенсекретирующие опухоли
	7. Синдром Линча 2-го типа
Генетические	1. Однонуклеотидные полиморфизмы генов (CYP2D6, CYP17, COMT, APOE, HFE)
	2. Мутации генов PTEN, K-ras, β-катенина, PIK3CA
	3. Делеции на коротком плече chr-8, MSI
Воспалительные	Длительно персистирующий воспалительный процесс с циркулированием провоспалительных цитокинов и факторов роста (ФНО-α, PCNA, ЭФР, Fas, ИПФР-1, NF-κB, ИЛ-22)

Примечание. PCNA – ядерный антиген пролиферирующих клеток.

Таблица 2. Основные причины рецидивирования ГЭ
Table 2. Main causes of EH recurrence

Группа факторов	Основные ФР
Менструальные	Хроническая ановуляция
Коморбидные	1. Ожирение
	2. СД 2
	3. АГ
	4. СПКЯ
Генетические	1. Однонуклеотидные полиморфизмы генов (CYP2D6, CYP17, COMT, APOE, HFE)
	2. Мутации генов PTEN, K-ras, β-катенина, PIK3CA
	3. Делеции на коротком плече chr-8, MSI
Воспалительные	Хронический эндометрит
Ятрогенные	Терапия длительностью менее 6 мес

ционные возможности профилактики возврата ГЭ de novo.

Патогенез и ФР ГЭ – ключ к пониманию основ

Важно отметить, что распространенность гиперпластических процессов эндометрия с течением времени будет лишь расти. Как мы выше отметили, это, безусловно, связано с существенным увеличением доли населения с метаболическими нарушениями. Исходя из этого, необходимо отметить сформулированные и общепринятые на настоящий момент ФР развития ГЭ, сгруппированные в отдельные кластеры в зависимости от основного механизма действия (табл. 1) [17].

Как мы выше отметили, ключевыми ФР, способствующими развитию ГЭ, являются ключевые составляющие МС: ожирение, сахарный диабет (СД) и АГ [18]. И, безусловно, данный факт объясняет наличие неуклонной тенденции к повышению распространенности ГЭ.

Однако не менее важно отметить главные причины рецидивирования ГЭ, которые во многом совпадают с основными ФР (табл. 2). Это связано прежде всего с наличием так называемых немодифицируемых ФР (включая менструальные, генетические и коморбидные). Однако в отношении модифицируемых паттернов также отмечается ряд благоприятных для рецидивирования факторов. Учитывая длительность терапии ГЭ (которая составляет, как правило, 6 мес), не представляется возможным устранить за столь короткий срок ключевые коморбидности – АГ, СД и ожирение. И в связи с этим даже у пациентки, которой удалось модифицировать свой образ жизни и уже достичь определенных результатов (снижение массы тела), все равно отмечаются остаточные явления, хотя и в меньшем объеме, которые способствуют развитию ГЭ de novo.

Исходя из сказанного, необходимо рассмотреть ключевые патогенетические механизмы ГЭ и определить связующие звенья между данной нозологией и отмеченными ФР.

Рецепторно-стероидная дисрегуляция

Доказано, что в абсолютном большинстве развитие ГЭ провоцирует избыточное воздействие эстрогенов на эндометриальную ткань. Точками приложения эстрогенов являются хорошо известные ERα и ERβ – рецепторы, взаимодействие с которыми активирует ряд внутриклеточных процессов (активация киназных систем), усиливающих транскрипцию генов-мишеней, регулирующих процессы пролиферации, воспаления и неоангиогенеза [19]. На настоящий момент доказано, что избыточное воздействие гормонов эстрогенового ряда способствует развитию ГЭ, что является нерушимым постулатом существующей на настоящий момент патогенетической концепции ГЭ [20]. В этой связи необходимо отметить, что все последующие патогенетические механизмы ГЭ будут спровоцированы именно избыточным воздействием эстрогенов на специфические рецепторы эндометрия, что характеризует данный этап патогенеза ГЭ как базовый или фундаментальный.

При этом весьма важной является градация данного воздействия на количественную и качественную формы. В первом случае у пациенток отмечается гиперпродукция гормонов эстрогенового ряда (как гонадная, так и внегонадная), способствующая активации пролиферативных процессов в эндометрии с последующим развитием гиперплазии. В группу нозологий, приводящих к гиперпродукции эстрогенов, можно отнести гранулезоклеточные опухоли яичников, андрогенсекретирующие опухоли надпочечников (за счет повышения конверсии периферическими тканями андрогенов в эстрогены), а также синдром поликистозных яичников – СПКЯ (фенотип С – за счет повышенной конверсии андрогенов в эстрогены жировой тканью) [21, 22]. Кроме того, к гиперпродукции эстрогенов приводит уже не раз отмеченное нами ожирение, которое способствует снижению концентрации глобулина, связывающего половые стероиды, и активации процессов ароматизации андрогенов в эстрогены в адипоцитах [23].

С другой стороны, необходимо отметить причины качественных нарушений стероидно-рецепторных взаимодействий при ГЭ. В данном случае наиболее важными паттернами патогенеза ГЭ являются прогестеронодефицитные состояния, к которым относятся хроническая ановуляция (в том числе СПКЯ с ановуляцией) и ассоциированное с ней бесплодие, недостаточность лютеиновой фазы и атрезия фолликула. Важно отметить, что прогестерон является пролиферативным «антагонистом» эстрогенов за счет снижения экспрессии рецепторов эндометрия к данной группе гормонов. Кроме того, прогестерон стимулирует дифференцировку клеток, блокируя экспрессию эстрогеновых рецепторов, а также увеличивает скорость деградации белков ER-рецепторов [26]. Важно отметить, что на настоящий момент выявлено два подтипа прогестероновых рецепторов: PR-A и PR-B. При этом было доказано, что рецидивирование ГЭ без атипии ассоциировано со снижением стромальной экспрессии PR-A и повышением экспрессии железистых PR-B рецепторов [24, 25].

Иммунологическая дисрегуляция и роль ФР в патогенезе ГЭ

Не менее важным звеном патогенеза ГЭ является нарушение локальной иммунной регуляции. Одними из главных участников поддержания иммунного гомеостаза являются Т-лимфоциты, подразделяющиеся на Т-хелперы, Т-киллеры и Т-супрессоры. Наиболее важную роль в формировании иммунотолерантности имеют именно Т-супрессоры (или Т-регуляторные клетки – Tregs), которые дифференцируются из наивных $CD4^+$ Т-клеток за счет активации транскрипционного фактора FOXP3, стимулирующего созревание Т-супрессоров в тимусе и на периферии. Данный тип Т-лимфоцитов способствует поддержанию иммуннологической толерантности к тканям организма и подавляет онкосупрессорные эндогенные процессы. В этой связи FOXP3-положительные Т-регуляторные клетки играют важную роль в патогенезе ГЭ с последующим переходом в эндометриальную интраэпителиальную неоплазию и аденокарциному эндометрия за счет угнетения противоопухолевых процессов [27].

Вместе с тем необходимо отметить роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ГЭ. Согласно имеющимся данным, действительно, гиперэстрогения является ключевым триггером развития ГЭ, однако для последующего перехода в атипию и злокачественной трансформации необходимо влияние других патогенетических факторов, одними из которых являются провоспалительные цитокины. Доказано, что интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО-α) являются маркерами воспалительного процесса в стенке матки, способствующими прогрессированию гиперпластических процессов в эндометрии [28].

В свою очередь, повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО-α) отмечается у пациенток при ожирении. При этом ФНО-α способствует активации сигнальных путей ядерного фактора κB (NF-κB) и Jak/STAT, а ИЛ-6 связывается со специфическим рецептором IL-6Rα и опосредованно активирует пути Jak/STAT1 и STAT3. В ходе данных взаимодействий каждый указанных цитокинов приводит к усилению митогенных, антиапоптотических и провоспалительных процессов, потенцируя патогенетические механизмы ГЭ [14].

Кроме того, у пациенток с МС отмечается гиперэкспрессия различных факторов роста (трансформирующего фактора роста β – ТФР-β, эпидермального фактора роста – ЭФР, инсулиноподобного фактора роста 2 – ИПФР-2). Активация ТФР-β также приводит к активации сигнальных путей NF-κB и Jak/STAT, а повышение экспрессии ЭФР и ИПФР-2 активирует внутриклеточные протеинкиназные системы (PI3K и MAPK) и ингибирует онкосупрессорный протеин p53, что также способствует реализации митогенного и антиапоптотического эффектов [23].

Таким образом, нам удалось рассмотреть ключевые патогенетические стигмы ГЭ как одного из главных спутников МС и ряда гинекологических (и не только) коморбидностей. Важно отметить, что базисом всех последующих патогенетических взаимодействий является стероидно-рецепторная дисрегуляция за счет абсолютной или относительной гиперэстрогении. Однако развитие всех последующих патогенетических процессов обусловлено воздействием других факторов (иммунная дисрегуляция и гиперэкспрессия факторов роста), что в результате приводит к нарушению гистоархитектоники эндометрия, гиперплазии, эндометриальной интраэпителиальной неоплазии и в конечном итоге аденокарциноме эндометрия.

Современные возможности лечения и профилактики рецидивов ГЭ

На настоящий момент основными стратегиями лечения ГЭ являются хирургическая и консервативная. И в этой связи важно отметить, что ключевой стратифицирующей характеристикой при осуществлении клинического менеджмента пациенток с ГЭ является гистологическая градация заболевания в соответствии с классификацией ВОЗ (2014 г.) на ГЭ без атипии и ГЭ с атипией.

Лечение ГЭ с атипией

• Согласно международным (2023 г.) и отечественным рекомендациям (2021 г.), у пациенток с атипичной ГЭ предпочтительным методом лечения является гистерэктомия с сальпингэктомией или с придатками в зависимости от имеющихся ФР, коморбидностей и возраста пациентки [30, 31].

• Согласно международным (2023 г.) и отечественным рекомендациям (2021 г.), у пациенток репродуктивного возраста, желающих реализовать детородную функцию, возможно использование левоноргестрела в форме внутриматочной системы или пероральных гестагенов в непрерывном режиме и только после проведения врачебной комиссии с участием онколога и определения потенциальных рисков. При этом обязательно проведение патологоанатомического исследования биопсийного материала эндометрия 1 раз в 3 мес [30, 31].

Лечение ГЭ без атипии

• Согласно международным и отечественным рекомендациям (2021 г.), в качестве первой линии терапии ГЭ без атипии рекомендовано использование левоноргестрелвысвобождающей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) [30, 32, 33]. Согласно данным исследования, проведенного в Великобритании, на фоне двухлетнего использования ЛНГ-ВМС у 105 пациенток частота морфологического регресса (ЧМР) ГЭ составила 90% [17]. При этом, согласно результатам более масштабных исследований, ЧМР на фоне использования ЛНГ-ВМС достигает 100% [30]. Данный метод терапии обладает высоким профилем безопасности и не оказывает системного воздействия.

• Согласно международным и отечественным рекомендациям (2021 г.), пациенткам, имеющим противопоказания или не желающим использовать ЛНГ-ВМС, рекомендована терапия пероральными гестагенами в

непрерывном режиме [30, 32, 33]. Согласно имеющимся данным, ЧМР на фоне использования пероральных гестагенов существенно уступает таковой у ЛНГ-ВМС (в 3 раза). Кроме того, пероральные гестагены обладают системным воздействием и имеют более низкий профиль безопасности [33]. На настоящий момент с целью лечения ГЭ без атипии используются три основных гестагена, ключевые характеристики которых указаны ниже:

1. Медроксипрогестерона ацетат (стандартная доза 10–20 мг/сут). На фоне использования данного гестагена частота полного морфологического регресса составляет 82% и частичного – 18%, при этом обобщенный показатель ЧМР при использовании медроксипрогестерона составляет 54,8% [34].

2. Мегестрола ацетат (стандартная доза 160–320 мг/сут). На фоне использования данного гестагена ЧМР ГЭ без атипии достигает 90%. Кроме того, данный гестаген обладает благоприятным профилем безопасности и слабо влияет на углеводный и липидный обмен [35, 36].

3. Норэтистерона ацетат (стандартная доза 5–10 мг). На настоящий момент выявлено, что из-за высокой частоты нежелательных явлений у пациенток низкая приверженность терапии. Кроме того, имеется ряд данных, свидетельствующих о частом возникновении резистентности к норэтистерону, частота которой варьирует от 12 до 53% [37].

• Согласно международным данным и отечественным рекомендациям (2021 г.), у пациенток с верифицированной ГЭ без атипии в сочетании с эндометриозом и миомой матки рекомендовано использовать агонисты гонадотропного рилизинг-гормона (аГнРГ) [17, 30]. Необходимо отметить, что данная группа препаратов при длительном использовании способствует развитию выраженной гипоэстрогении, что приводит к появлению ряда нежелательных эффектов: приливы, повышенная потливость и т.д. В этой связи при использовании аГнРГ более 6 мес необходимо назначение add-back-терапии препаратами для непрерывного режима менопаузальной гормональной терапии с целью предотвращения развития побочных эффектов.

• Согласно международным и отечественным рекомендациям (2021 г.), при отсутствии результативности и/или прогрессировании ГЭ на фоне медикаментозной терапии рекомендовано проведение хирургического лечения: гистерэктомия, преимущественно лапароскопическим доступом, или резекция эндометрия в зависимости от репродуктивных планов пациентки [30, 33]. Согласно данным международных коллег, показаниями для проведения хирургического вмешательства при ГЭ без атипии являются:

1) прогрессирование ГЭ в атипичную форму;

2) отсутствие результатов медикаментозной терапии (низкая ЧМР) после 12 мес использования;

3) рецидивирующая ГЭ;

4) некупируемые аномальные маточные кровотечения на фоне медикаментозной терапии;

5) низкая комплаентность пациентки или отказ от медикаментозной терапии.

Современные возможности профилактики рецидивов ГЭ без атипии

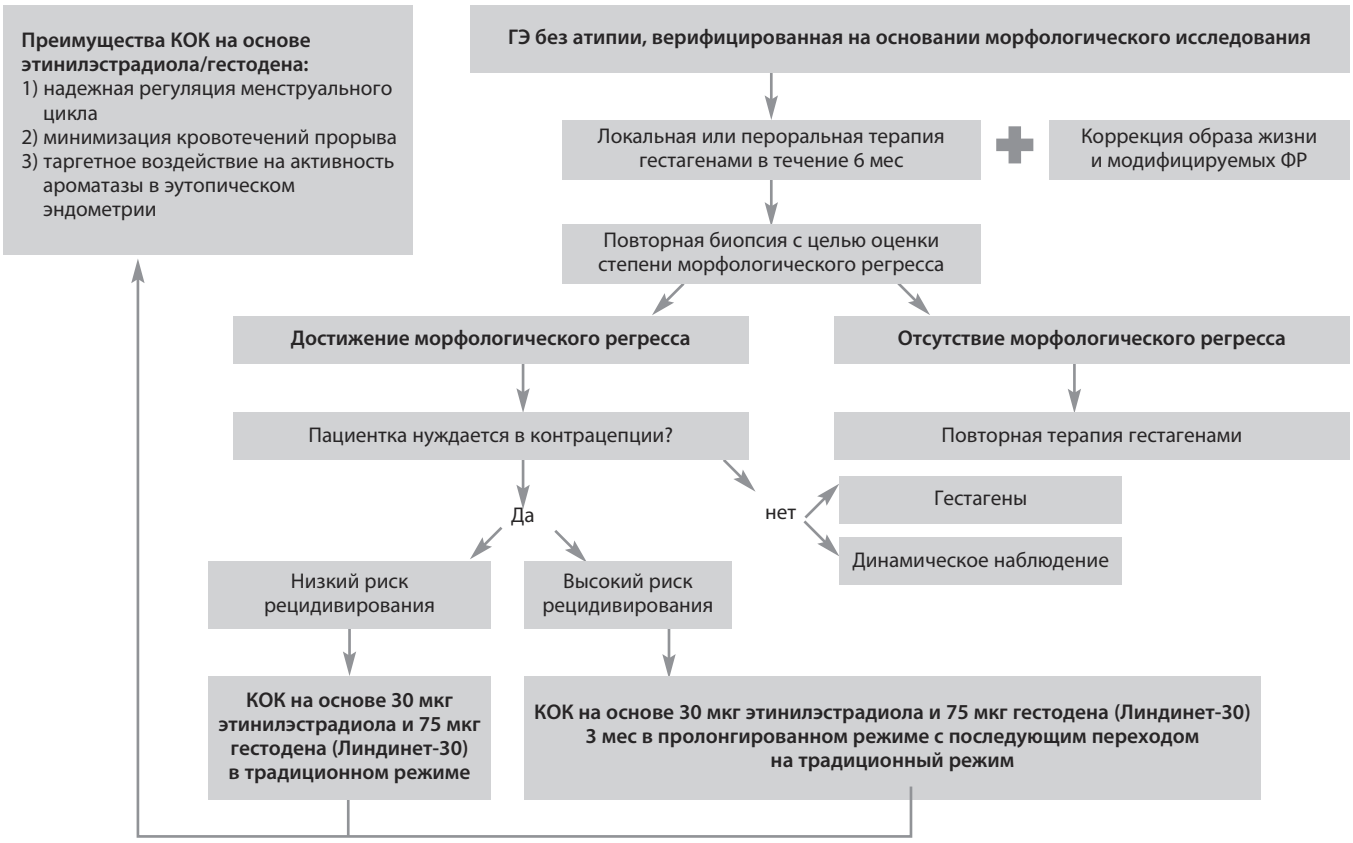
Как мы выше отметили, на настоящий момент частота рецидивирования ГЭ остается на высоком уровне. При этом необходимо помнить, что наряду с указанными методами консервативной терапии ГЭ без атипии необходима модификация образа жизни пациентки с наличием модифицируемых ФР, что позволит снизить потенциальные риски. Однако кроме комбинации модификации образа жизни и медикаментозной терапии ГЭ без атипии в посттерапевтическом периоде необходимо использование методов профилактики возврата гиперпластических процессов de novo, одним из которых является использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Необходимо помнить, что КОК не являются методом лечения ГЭ и могут использоваться только в посттерапевтическом периоде (после достижения морфологического регресса гестагенами) у пациенток, нуждающихся в контрацепции. И на настоящий момент имеется четкое доказательное досье в отношении использования КОК с целью профилактики рецидивов ГЭ и профилактики развития РЭ у пациенток.

Необходимо отметить результаты исследования Y. He и соавт. (2021 г.), в которое вошли 109 пациенток с атипичной ГЭ или ранней аденокарциномой эндометрия с предшествующей терапией. Пациентки были разделены на 2 основные группы: пациентки 1-й группы (n=72) использовали поддерживающую терапию (прогестины, ЛНГ-ВМС или КОК), а во 2-й группе (n=37) не проводилась профилактика возврата ГЭ и РЭ de novo. В результате было выявлено, что у пациенток, использующих профилактическую терапию, частота рецидивов оказалась значимо ниже (p<0,001). При этом среди пациенток, использовавших ЛНГ-ВМС и прогестины, число рецидивов составило 2 и 6 соответственно, в то время как у женщин, принимающих КОК, рецидивов вовсе не отмечалось [44].

По данным ретроспективного исследования L. Iversen и соавт. (2020 г.), было выявлено, что использование оральных контрацептивов существенно снижает риск развития РЭ в сравнении с пациентками, не использующими КОК (отношение шансов – ОШ 0,60; 95% доверительный интервал – ДИ 0,49–0,73). При этом авторы отмечают, что более длительное использование КОК пропорционально снижает риск развития РЭ. В результате было доказано, что показатель снижения риска РЭ при использовании КОК составил 1,4 на 100 тыс. человеколет или 1 случай РЭ на каждые 71 400 женщин [43].

В заключение доказательного досье необходимо отметить исследование Y. Wang (2019 г.), направленное на изучение эффективности лечения ГЭ без атипии с помощью КОК (n=216) и оральных прогестинов (n=93). Было выявлено, что ЧМР оказалась значимо ниже в группе пациенток, принимающих КОК (93,52% против 86,02%; p=0,032; ОШ 2,35; 95% ДИ 1,06–5,21). При этом цикли-

Рис. 1. Алгоритм ведения пациенток оптимального репродуктивного возраста (до 35 лет), страдающих ГЭ без атипии, и преимущества использования КОК на основе этинилэстрадиола/гестодена.
Fig. 1. Algorithm for management of patients of optimal reproductive age (under 35 years) having EH without atypia and benefits of using COCs based on EE/gestodene.



ческий режим использования КОК продемонстрировал превосходство над непрерывным в контексте развития морфологического регресса (95,11% против 84,38%; *p*=0,039; ОШ 3,60; 95% ДИ 1,12–11,55) [45].

При этом для клиницистов необходимо еще раз подчеркнуть, что **КОК на настоящий момент не являются методом лечения ГЭ**, а продемонстрированные результаты отражают лишь перспективы гормональной терапии пациенток данной когорты с целью надежной контрацепции с дополнительными преимуществами.

Таким образом, КОК зарекомендовали себя как надежная группа препаратов для профилактики рецидивирования ГЭ и предотвращения развития РЭ. Но вместе с тем необходимо выделить одного из главных представителей данной фармакологической группы, успешно редуцирующего риски возврата ГЭ без атипии de novo – КОК на основе этинилэстрадиола 20 или 30 мкг и гестодена 75 мкг (Линдинет-20 и Линдинет-30 соответственно). Важно отметить, что на настоящий момент гестоден является самым мощным гестагеном, исходя из пероральной дозы [38–40]. Кроме того, доказано, что гестоден обладает высоким профилем эффективности в контексте профилактики развития гиперпластических процессов эндометрия за счет успешного подавления овариального стероидогенеза и снижения транскрипции гена ароматазы Р-450 в эутопическом эндометрии [41, 42]. Кроме того, нужно помнить о том, что гестоден обладает высокой прогестагенной активностью и селективностью при пероральном введении и не метаболизируется при первичном прохождении через печень, обладает 100% биодоступностью и по своим эффектам наиболее близок к естественному прогестерону. А высокий профиль безопасности и минимальное воздействие на эндокринно-метаболический профиль пациентки характеризует данный прогестин как наиболее удачный в качестве использования его как противорецидивной меры в отношении ГЭ без атипии у пациенток, нуждающихся в надежной контрацепции. В этой связи важно отметить, что гестоден – это гестаген «с запасом» для антипролиферативного эффекта в эутопическом эндометрии. Таким образом, КОК на основе этинилэстрадиола/гестодена является наиболее удачным решением у пациентки после достижения морфологического регресса ГЭ без атипии с нерегулярным менструальным циклом/расстройствами менструации в анамнезе, нуждающейся в контрацепции. При этом в ходе определения противорецидивной тактики необходимо учитывать возраст и потребности самой пациентки. В этой связи нами были разработаны алгоритмы ведения пациенток с морфологически верифицированной ГЭ без атипии в зависимости от возраста (рис. 1–3).

Рис. 2. Алгоритм ведения пациенток старшего репродуктивного возраста (старше 35 лет), страдающих ГЭ без атипии.
Fig. 2. Algorithm for management of patients of late reproductive age (over 35 years) having EH without atypia.

Рис. 3. Алгоритм ведения пациенток в перименопаузе, страдающих ГЭ без атипии.
Fig. 3. Algorithm for management of perimenopausal patients having EH without atypia.

Заключение

Таким образом, нам удалось рассмотреть один из наиболее актуальных вопросов современной гинекологии – ГЭ. Данная нозология является прямым отражением тех тенденций развития прогрессивного мира, которые мы наблюдаем уже не одно десятилетие. Стремительное повышение распространенности МС в целом и ожирения в частности накладывает свой отпечаток и на эпидемиологические данные ГЭ и РЭ, поскольку на настоящий момент совершенно точно доказана взаимосвязь между данными состояниями.

Важно отметить, что терапевтическая тактика пациенток с ГЭ избирается исключительно исходя из морфологической стратификации на формы ГЭ с и без атипии. В первом случае совершенно оправданна хирургическая тактика лечения пациенток для предотвращения рисков малигнизации, однако при желании пациентки реализовать репродуктивную функции при курации врача-онколога возможно рассмотрение консервативной тактики ведения. При этом следует информировать пациенток о высокой частоте рецидивов до 26% атипической гиперплазии и сопутствующего РЭ в 40–60% случаев, что свидетельствует о необходимости проведения своевременной гистерэктомии.

Вместе с тем у пациенток с ГЭ без атипии за счет низкой частоты малигнизации наиболее оправданна консервативная тактика лечения, при этом возможность хирургического вмешательства может быть рассмотрена при наличии четких/индивидуальных показаний.

Однако основной проблемой ГЭ остается высокая частота рецидивирования после консервативной терапии. В этой связи мы описали КОК как один из наиболее удобных, доступных и эффективных методов профилактики возврата ГЭ без атипии de novo и превенции РЭ у пациенток после терапии и достижения полного морфологического регресса, нуждающихся в контрацепции. При этом наиболее удачным с точки зрения антипролиферативного потенциала в отношении эутопического эндометрия является КОК на основе этинилэстрадиола и гестодена (Линдинет). Важно помнить о том, что гестоден обладает с высокой прогестагенной активностью и селективностью при пероральном введении и не метаболизируется при первичном прохождении через печень, обладает 100% биодоступностью и по своим эффектам наиболее близок к естественному прогестерону. Кроме того, выше нам удалось отобразить ключевые профилактические алгоритмы использования данного КОК для профилактики ГЭ без атипии у пациенток различных возрастов.

Таким образом, необходимо отметить, что ГЭ – это неотъемлемое заболевание прогрессивного мира, распространенность которого со временем будет только расти. При этом на настоящий момент клиницист обладает арсеналом эффективных методов лечения. Однако наиболее важным критерием успешной терапии является отсутствие рецидивирования, чего на настоящий момент в контексте ГЭ без использования профилактических противорецидивных гормональных методов избежать практически невозможно. И в этой связи клиницист должен не просто помогать пациентке достичь полного морфологического регресса ГЭ, но и закреплять полученный результат, тем самым разрывая тот самый порочный круг, из которого, как казалось ранее, невозможно выбраться.

Публикация выполнена в рамках проекта №030145-0-000.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. World health organization. 2022.
2. Available at: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
3. Успенский Ю.П., Петренко Ю.В., Гулунов З.Х. и др. Метаболический синдром. Учебное пособие. СПб., 2017.
   Uspensky Yu.P., Petrenko Yu.V., Gulunov Z.Kh. et al. Metabolic syndrome. Tutorial. SPb., 2017 (in Russian).
4. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. Metabolism 2019; 92: 121–35.
5. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Метабесity у женщин: долгосрочные последствия для здоровья. Доктор.Ру. 2023; 22 (1): 11–5. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-11-15
   Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B. et al. Metabesity in women: long-term health consequences. Doctor.Ru. 2023; 22 (1): 11–5. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-11-15 (in Russian).
6. Global Cancer Observatory. Available at: https://gco.iarc.fr
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. Vol 4. 5th ed. Lyon, 2020.
8. Reed SD, Newton KM, Clinton WL et al. Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 2009; 200 (6): 678-e1.
9. Petersdorf K, Groettrup-Wolfers E, Overton PM et al. Endometrial hyperplasia in pre-menopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2022; 271: 158–71.
10. Chae-Kim J, Garg G, Gavrilova-Jordan L et al. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2021; 31: 1499–505. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002699
11. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985; 56 (2): 403–12. DOI: 10.1002/1097-0142(19850715)56:23.0.co;2-x
12. Пономаренко И.В., Верзилина И.Н., Сорокина И.Н. и др. Полиморфизм rs222003 гена GC как предиктор развития гиперплазии эндометрия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18 (6): 28–33.
    Ponomarenko I.V., Verzilina I.N., Sorokina I.N. et al. Polymorphism rs222003 of the GC gene as a predictor of the development of endometrial hyperplasia. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2019; 18 (6): 28–33 (in Russian).
13. Lacey JV Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. Maturitas 2009; 63 (1): 39–44. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.02.005
14. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Орехов Р.Е. и др. Профилактика гиперплазий эндометрия в репродуктивном периоде. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21 (1): 101–6. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-1-101-106
    Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Orekhov R.E. et al. Prevention of endometrial hyperplasia in the reproductive period. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2022; 21 (1): 101–6. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-1-101-106 (in Russian).
15. Оразов М.Р. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия. Акушерство и гинекология. 2016; 3: 46–58.
    Orazov M.R. Controversial issues in the management of patients with endometrial hyperplasia. Obstetrics and gynecology. 2016; 3: 46–58 (in Russian).
16. Orbo A, Arnes M, Vereide AB, Straume B. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. BJOG 2016; 123 (9): 1512–9. DOI: 10.1111/1471-0528.13763
17. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. J Gynecol Oncol 2016; 27 (1).

18. Morice P, Leary A, Creutzberg C et al. Endometrial cancer. Lancet 2016; 387 (10023): 1094–108.
19. Gibson DA, Saunders PT. Estrogen dependent signaling in reproductive tissues – a role for estrogen receptors and estrogen related receptors. Mol Cell Endocrinol 2012; 348 (2): 361–72.
20. Gibson DA, Saunders PT. Endocrine disruption of oestrogen action and female reproductive tract cancers. Endocr Relat Cancer 2014; 21 (2): T13–31.
21. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985; 56: 403–12.
22. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. Obstet Gynecol Surv 2004; 59: 368–78.
23. Tahergorabi Z, Khazaei M, Moodi M, Chamani E. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms. Cell Biochem Function 2016; 34 (8): 533–45.
24. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Муллина И.А., Леффад Л.М. Патогенез рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии. Трудный пациент. 2021; 19 (6): 36–9. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-6-36-39
Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Mullina I.A., Leffad L.M. Pathogenesis of recurrent endometrial hyperplasia without atypia. Difficult patient. 2021; 19 (6): 36–9. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-6-36-39 (in Russian).
25. Slettenn ET, Arnes M, Lysa LM et al. Prediction of relapse after therapy withdrawal in women with endometrial hyperplasia: a long-term follow-up study. Anticancer Res 2017; 37: 2529–36.
26. Fazleabas AT, Braundmeier A, Parkin K. Endometriosis-Induced Changes in Regulatory T Cells – Insights Towards Developing Permanent Contraception. Contraception. Published online. 2015. DOI: 10.1016/j.contraception.2015.06.006
27. Khan D, Patel R. Role of immune dysregulation in the pathogenesis of endometrial hyperplasia. 2022.
28. Polikarpova AV, Levina IS, Sigai NV et al. Immunomodulatory e ff ects of progesterone and selective ligands of membrane progesterone receptors. Steroids 2019; 145 (January): 5–18. DOI: 10.1016/j.steroids.2019.02.009
29. Reed SD, Newton KM, Clinton WL et al. Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 2009; 200 (6): 678.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.02.032
30. Федеральные клинические рекомендации «Гиперплазия эндометрия». 2021.
Federal clinical guidelines "Endometrial hyperplasia". 2021 (in Russian).
31. American's College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Guideline «Management of Endometrial Intraepithelial Neoplasia or Atypical Endometrial Hyperplasia», September 1, 2023.
32. Erratum to "Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia" [Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 41/12 (2019) 1789–1800]. J Obstet Gynaecol Canada 2020; 42 (10).
33. Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/
34. Vereide AB, Arnes M, Straume B et al. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. Gynecol Oncol 2003; 91: 526–33.
35. Güven M, Dikmen Y, Terek MC et al. Metabolic effects associated with high-dose continuous megestrol acetate administration in the treatment of endometrial pathology. Arch Gynecol Obstet 2001; 265: 183–6.
36. Gal D, Edman CD, Vellios F, Forney JP. Long-term effect of megestrol acetate in the treatment of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 316–22.
37. Brun JL, Belaisch J, Rivel J, Hocké C. Endometrial hyperplasias resistant to progestins: alternatives to traditional treatments. Gynecol Obstet Fertil 2002; 30: 244–51.
38. Philibert D, Bouchoux F, Degryse M et al. The pharmacological profile of a novel norpregnance progestin (trimegestone). Gynecol Endocrinol 1999; 13 (5): 316–26. DOI: 10.3109/09513599909167574
39. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. Endocr Rev 2013; 34 (2): 171–208. DOI: 10.1210/er.2012-1008
40. Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Новрузова Н.Х. Субмукозная миома матки и гиперплазия эндометрия: принципы лечения в репродуктивном периоде. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19 (2): 136–42.
Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Novruzova N.Kh. Submucous uterine fibroids and endometrial hyperplasia: principles of treatment in the reproductive period. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2020; 19 (2): 136–42 (in Russian).
41. Fraser IS, Kovacs GT. The efficacy of non-contraceptive uses for hormonal contraceptives. Med J Aust 2003; 178 (12): 621–3. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2003.tb05387.x
42. Maia HJr, Casoy J, Correia T et al. Effect of the menstrual cycle and oral contraceptives on aromatase and cyclooxygenase-2 expression in adenomyosis. Gynecol Endocrinol 2006; 22 (10): 547–51. DOI: 10.1080/09513590601005375
43. Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, Hannaford PC. Contemporary hormonal contraception and risk of endometrial cancer in women younger than age 50: a retrospective cohort study of Danish women. Contraception 2020; 102 (3): 152–8.
44. He Y, Wang J, Wang Y et al. Maintenance Therapy Can Improve the Oncologic Prognosis and Obstetrical Outcome of Patients With Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer After Fertility-Preserving Treatment: A Multicenter Retrospective Study. Front Oncol 2021; 11: 808881.
45. Wang Y, Nisenblat V, Tao L et al. Combined estrogen-progestin pill is a safe and effective option for endometrial hyperplasia without atypia: a three-year single center experience. J Gynecol Oncol 2019; 30 (3).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

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

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

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

Муллина Ирина Александровна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

Артеменко Юлия Сергеевна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-2116-1420

Поступила в редакцию: 30.11.2023
Поступила после рецензирования: 05.12.2023
Принята к публикации: 07.12.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Viktor E. Radzinskii – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

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

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

Irina A. Mullina – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

Yuliia S. Artemenko – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0003-2116-1420

Received: 30.11.2023
Revised: 05.12.2023
Accepted: 07.12.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00305

Клинико-анамнестические факторы рецидивирующих полипов эндометрия в репродуктивном возрасте

М.Р. Оразов✉, М.Б. Хамошина, О.Ф. Пойманова, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко

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

Аннотация
Распространенность полипов эндометрия (ПЭ) колеблется от 7,8 до 34,9%, а в группе пациенток с симптомами достигает 24%. Естественное течение ПЭ неясно, частота спонтанной регрессии ПЭ варьирует от 6,3 до 57,1%, но точно предсказать характер роста полипа и вероятность регресса невозможно. Успешно проведенная операция не гарантирует отсутствия рецидива заболевания: по данным разных авторов, частота послеоперационных рецидивов ПЭ варьирует от 5,6 до 43,6%, в зависимости от продолжительности наблюдения и характера полипов. Для улучшения результатов лечения ПЭ, определения таргетных групп для гистероскопической полипэктомии важно иметь представление о факторах риска (ФР) рецидивирования ПЭ. Был выполнен анализ научных публикаций в базах данных eLibrary, PubMed, Cochrane Library, Science Direct по ключевым словам: endometrial polyps/полип эндометрия, recurrence/рецидивирование, risk factors/факторы риска, reproductive age/репродуктивный возраст, premenopausal age/пременопаузальный возраст – за 2013–2023 гг. Полученные результаты анализа литературы позволяют сделать вывод о влиянии возраста, множественного характера полипов, хронического эндометрита на риск рецидивирования ПЭ. Кроме того, в развитии рецидивов полипов могут участвовать и другие факторы. Для более точной оценки вклада различных ФР в рецидивирование ПЭ необходимо выполнение научных исследований высокого качества. Цель – выполнить анализ имеющихся литературных данных и обобщить полученные к настоящему времени сведения о клинико-анамнестических ФР ПЭ.
Ключевые слова: полип эндометрия, рецидивирующий полип эндометрия, репродуктивный возраст, пременопаузальный возраст, гистероскопическая полипэктомия, факторы риска, хронический эндометрит.
Для цитирования: Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Пойманова О.Ф., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. Клинико-анамнестические факторы рецидивирующих полипов эндометрия в репродуктивном возрасте. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 31–35. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00305

Clinical and anamnestic factors of recurrent endometrial polyps in fertile age

Mekan R. Orazov✉, Marina B. Khamoshina, Olga F. Poimanova, Irina A. Mullina, Yuliia S. Artemenko

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
✉*omekan@mail.ru*

Abstract
The prevalence of endometrial polyps (EP) ranges from 7.8 to 34.9%, and in the group of patients with symptoms reaches 24%. The natural course of EP is unclear, the frequency of spontaneous regression of EP varies from 6.3% to 57.1%, but it is impossible to accurately predict the nature of the growth of an individual polyp and the probability of regression. A successful operation does not guarantee against recurrence of the disease: according to various authors, the frequency of postoperative recurrence of EP varies from 5.6% to 43.6%, depending on the duration of observation and the nature of polyps. To improve the results of EP treatment, to determine the target groups for hysteroscopic polypectomy, it is important to have an understanding of the risk factors for recurrence of EP. The analysis of scientific publications in the databases eLibrary, PubMed, Cochrane Library, Science Direct was performed, according to the keywords endometrial polyps/endometrial polyp, recurrence/recurrence, risk factors/risk factors, reproductive age/reproductive age, premenopausal age/premenopausal age for 2013–2023. The obtained results of the literature analysis allow us to conclude about the influence of age, multiple nature of polyps, chronic endometritis on the risk of recurrence of EP. In addition, other factors may be involved in the development of recurrent polyps. For a more accurate assessment of the contribution of various risk factors to the recurrence of EP, it is necessary to perform high-quality scientific research. The purpose of the work: to analyze the available literature data and summarize the information received to date on the clinical and anamnestic risk factors of EP.
Key words: endometrial polyp, recurrent endometrial polyp, reproductive age, premenopausal age, hysteroscopic polypectomy, risk factors, chronic endometritis.
For citation: Orazov M.R., Khamoshina M.B., Poimanova O.F., Mullina I.A., Artemenko Yu.S. Clinical and anamnestic factors of recurrent endometrial polyps in fertile age. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (9): 31–35 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00305

Определение и актуальность проблемы

Полипы эндометрия (ПЭ) – это доброкачественные локализованные разрастания эндометриальной ткани, покрытые эпителием и состоящие из желез, стромы и кровеносных сосудов [1–3]. ПЭ могут быть одиночными и множественными, иметь «ножку» или быть «сидячими» на поверхности эндометрия, а их размер может варьировать от нескольких миллиметров до 2–3 сантиметров. ПЭ – частое гинекологическое заболевание, но точных сведений о его распространенности нет.

Частота ПЭ в женской популяции колеблется, по разным данным, от 7,8 до 34,9% [2]. Столь широкий разброс связан с частым бессимптомным течением ПЭ. В группе пациенток с симптомами распространенность заболевания составляет около 25%, при этом наиболее частым клиническим признаком является аномальное маточное кровотечение (АМК). Кроме того, ПЭ нередко становятся причиной бесплодия из-за внутриполостных изменений, кровотечения или создания аномальной среды для имплантации эмбриона [4].

Для диагностики ПЭ используют ультразвуковое исследование, соногистерографию, гистероскопию, диагностическое выскабливание. «Золотой стандарт» лечения – гистероскопическая полипэктомия: вмешательство проводится под контролем визуализации, что обеспечивает возможность полного, но бережного (в отношении окружающего эндометрия) удаления полипов [3, 5–7]. У пациенток, страдающих бесплодием, связанным с ПЭ, гистероскопическая полипэктомия может улучшить фертильность и репродуктивные исходы [4, 8].

Естественное течение ПЭ неясно. Есть сведения о спонтанной регрессии ПЭ в диапазоне от 6,3 до 57,1%, но точно предсказать характер роста отдельного полипа и вероятность регресса невозможно [9–12]. Помимо этого, даже успешно проведенная операция не гарантирует отсутствия рецидива заболевания, что влечет за собой повторное появление АМК или бесплодие. По данным разных авторов, частота послеоперационных рецидивов ПЭ варьирует от 5,6 до 43,6%, в зависимости от продолжительности наблюдения и характера полипов [4, 8, 13].

Таким образом, высокая частота рецидивирования препятствует снижению симптоматики ПЭ, улучшению фертильности в группе пациенток. В этой связи риск возникновения рецидива после оперативного лечения ПЭ следует считать важной клинической проблемой и «камнем преткновения» в принятии клинических решений у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы

Мы провели анализ научных публикаций в базах данных eLibrary, PubMed, Cochrane Library, Science Direct по ключевым словам: endometrial polyps/полип эндометрия, recurrence/рецидивирование, risk factors/факторы риска, reproductive age/репродуктивный возраст, premenopausal age/пременопаузальный возраст – за 2013–2023 гг.

Несмотря на многие годы изучения ПЭ, как широко распространенного гинекологического заболевания, характер роста ПЭ предсказать точно пока не удается ни по каким клиническим критериям [9–12]. M. Wong и соавт. избрали наблюдательную тактику в ведении 112 пациенток старше 18 лет с полипами и за период наблюдения (от 6 до 136 мес, в среднем 22,4 мес). Авторы не отметили никакой связи между демографическими характеристиками женщин или морфологией полипов и темпами их роста, между скоростью роста полипа и наличием АМК. Авторы зарегистрировали спонтанный регресс ПЭ у 7 из 112 пациенток (6,3%; 95% доверительный интервал – ДИ 1,8–10,8%). Не было выявлено корреляции между скоростью роста полипов и последующим развитием АМК [10]. Интересно, что в этом исследовании отмечена тенденция к большей вероятности спонтанного регресса полипов в пременопаузе, но выявленные различия не достигли статистической значимости. Однако более высокая частота обратного развития полипов в пременопаузе оказалась достоверной (p<0,05) в работе S. Yuksel и соавт. [11].

Одним из факторов рецидивирования называют неполное удаление ПЭ во время оперативного вмешательства [3, 6, 7]. В этой связи широко распространенная в прошлом методика abrasio cavi uteri, выполняемая вслепую, давно уступила место эндоскопическому методу с качественной визуализацией – гистероскопической полипэктомии. Однако даже этот способ лечения так же сопряжен с высокой частотой рецидивов [3, 5–7]. По данным разных авторов, их частота через 12 мес после гистероскопической полипэктомии варьирует от 5,6 до 43,6% [4, 8, 13–15]. Наиболее высокий риск послеоперационного рецидива – у женщин с множественными полипами и гиперпластическим полипом без атипии – 43,6%, что в 5 раз чаще, чем у пациенток с доброкачественным полипом (8,3%) [8, 13]. Рецидивирующие ПЭ могут привести к повторному появлению АМК или бесплодию.

В настоящее время к основным факторам риска (ФР) полипообразования на эндометрии относят:

- возраст пациентки;
- пременопаузальный статус;
- повышенный индекс массы тела (ИМТ);
- сахарный диабет;
- синдром поликистозных яичников (СПКЯ);
- ятрогенные факторы – лечение тамоксифеном.

Однако сведения о ФР рецидива полипа, особенно в репродуктивном периоде, в настоящее время ограничены. Достоверного ответа на вопрос, почему некоторые женщины склонны к рецидивам полипов, а у других происходит самостоятельное разрешение полипов или безрецидивное течение после полипэктомии, нет.

Опубликованы результаты нескольких исследований с участием женщин фертильного возраста, выявлены некоторые ФР, такие как продолжительность наблюдения, количество и размер полипов, а также снижение указанного риска путем послеоперационной терапии левоноргестрелом [16–18]. Перечисленные ФР так или иначе связаны с сохранившимся после лечения пролиферативным потенциалом эндометриальных клеток, но это не дает клиницисту инструментов не только для влияния на риск рецидива, но и для прогнозирования исхода лечения у той или иной пациентки. Есть сведения, что гормональная терапия внутриматочной спиралью, пропитанной левоноргестрелом, может обеспечить некоторые преимущества в снижении риска рецидива ПЭ после оперативного лечения [18].

По данным ретроспективного исследования M. AlHilli и соавт., рецидив за 4 года после гистероскопической

полипэктомии развился у 18,4% женщин (n=311) [13]. В ретроспективном исследовании авторы анализировали возраст, ИМТ, паритет родов, статус менопаузы и предыдущую перевязку маточных труб, указания в медицинской карте на артериальную гипертензию, сахарный диабет, применение тамоксифена, применение заместительной гормональной терапии, включая пероральные контрацептивы, а также СПКЯ в анамнезе. Были рассмотрены оперативные отчеты для определения количества и локализации ПЭ. В качестве независимых ФР рецидивирования авторы указали пременопаузальный статус, тенденция к повышению указанного риска отмечена у женщин, принимавших заместительную гормональную терапию и имевших многоплодную беременность в анамнезе, а также СПКЯ [13].

В исследовании J. Yang и соавт. послеоперационный рецидив полипа зарегистрирован у 43% пациенток (n=168) – это самая высокая частота рецидивирования, подтвержденная в исследованиях. По данным авторов, риск рецидива в значительной степени зависел от количества полипов и продолжительности наблюдения, а не от возраста женщины и типа полипа [4]. По результатам исследования, вероятность рецидива доброкачественных ПЭ возрастала также по мере увеличения продолжительности наблюдения. Эту положительную связь авторы сравнили с таковой при эндометриозе, когда частота 2-летних рецидивов после операции составляет 21,5%, а 5-летних – 40–50% [4].

Установлено, что большое количество ПЭ, эндометрит и полипэктомию в анамнезе можно рассматривать независимыми ФР рецидива ПЭ [4, 15]. Так, в цитируемом выше исследовании среднее количество полипов у одной пациентки составило 3,6, что выше, чем в других работах [4].

В исследовании K. Mak и соавт. (n=1002; период наблюдения варьировал в диапазоне 1–162 мес, в среднем 14,1 мес) после гормонального лечения (пероральные контрацептивы, прогестин и циклический режим эстроген/прогестин) рецидив возник у 24 (7,7%) из 337 пациенток с подтвержденным регрессом заболевания [9]. Среднее время до подтверждения рецидивов составило 16 мес (3–43 мес), а совокупная частота – 16,7% (4 из 24), 45,8% (11 из 24), 58,3% (14 из 24) и 75,0% (18 из 24) через 6, 12, 18 и 24 мес соответственно [9].

Известно, что повышенный ИМТ является ФР ПЭ, особенно у женщин с ИМТ≥30 кг/м^2 [19, 20]. Повышенная конверсия андрогенов в эстрогены в периферической жировой ткани у женщин с избыточной массой тела сопровождается гиперэстрогенемией, что способствует пролиферации эндометрия и формированию гиперпластических процессов. По данным E. Serhat и соавт., независимым ФР ПЭ может быть ожирение [21]. В своем исследовании (n=202) авторы обнаружили, что средний ИМТ больных с полипами был значительно выше, чем в контрольной группе. Однако в этой работе не было существенных различий между группами в отношении распространенности сахарного диабета или артериальной гипертензии [21]. Однако не все исследователи подтверждают факт влияния повышенного ИМТ на регрессирование или рецидивирование ПЭ: такую вероятность опровергли K. Mak и соавт., опираясь на результаты своего исследования [9]. Расхождение результатов можно объяснить тем, что механизмы формирования, регрессии и рецидивирования ПЭ сложны, и на них могут оказывать влияние не только нарушение процессов апоптоза клеток-мишеней, но и другие физиологические особенности и сопутствующие заболевания.

R. Paradisi и соавт. проанализировали частоту рецидивов полипов после гистероскопической операции и корреляцию между рецидивом и основными демографическими признаками, а также гистероскопическими и гистопатологическими характеристиками полипов (n=282) [8]. В течение периода наблюдения 26,3±19,7 мес отмечена высокая общая частота рецидивов (13,3%), и она не коррелировала с возрастом, паритетом родов, ИМТ, или другими клинико-анамнестическими характеристиками пациенток, или со способом гистероскопического вмешательства. Однако отмечены различия гистопатологических особенностей полипов у пациенток с рецидивом полипа и без него. Так, частота рецидивов была выше у женщин с гиперпластическими полипами без атипии и ниже – при доброкачественных полипах (p<0,001) [8].

Появились сведения о хроническом эндометрите (ХЭ) как триггере рецидивирования ПЭ, а также о возможной роли полиморфизма генов.

ХЭ может приводить к образованию ПЭ и рецидивированию [22, 23]. Гиалиновое утолщение сосудов – частое сосудистое изменение при ХЭ, напоминающее морфологическую картину ПЭ [24]. Повышенная экспрессия провоспалительных факторов (в частности, трансформирующего фактора роста бета 1, фактора роста эндотелия сосудов, опухолевых белков p73 и p63, BCL-2-ассоциированного белка X) влечет за собой доминирование пролиферативной и антиапоптотической активности при ХЭ. Эти же изменения потенциально способны поддерживать развитие и рецидивы ПЭ [25].

По данным D. Qu и соавт., частота рецидивов ПЭ в течение одного года составила 14,2% (95% ДИ 9,7–18,7%), при этом у пациенток с ХЭ – 26,6% (95% ДИ 15,8–37,4%), без ХЭ – 9,5% (95% ДИ 5,0–14,0%) [26]. Таким образом, наличие ХЭ у пациенток с ПЭ повышало риск рецидива в три раза (относительный риск 3,08; 95% ДИ 1,56–6,09; p=0,001). Частота рецидивов ПЭ у женщин с ХЭ была значительно выше на каждом этапе мониторинга (через 3, 6, 9 мес) по сравнению с пациентками без ХЭ. D. Qu и соавт. отметили также, что риск рецидива возрастает у женщин с множественными полипами и ХЭ, и множественные ПЭ были ФР рецидива ПЭ.

Сведений о том, играет ли роль в повышении риска послеоперационного рецидива тип ПЭ («на ножке» или «сидящий» на поверхности эндометрия), в настоящее время нет [4]. Вклад метаболических нарушений, артериальной гипертензии и других известных ФР в рецидивирование ПЭ достоверно не доказан [8, 9].

Более 20 лет назад появилось предположение, что рецидив ПЭ (как и ряда других патологических процессов) может быть обусловлен генетическими аберрациями, создающими «полиповидный фон» эндометрия [27]. В конце XX в. был проведен ряд исследований в этом направлении [28, 29], и, казалось, до раскрытия цитогенетических механизмов ПЭ осталось полшага. Так, G. Tallini и соавт. описали экспрессию HMGI-C или HMGI(Y) при лейомиомах и ПЭ; изучили корреляцию этих состояний с хромосомными изменениями 12q15 и 6p21 (p<0,001), с полиморфизмом генов HMGI-C и HMGI(Y) [27]. Однако результаты более поздних работ оказались противоречивы, и вину хромосомных транслокаций в возникновении доброкачественных полипов и их рецидивов безоговорочно доказать не удалось. Так, S. Sahoo и соавт. обнаружили, что ПЭ содержат эпителиальные мутации, способные вызвать рак эндометрия, с низкой аллельной частотой [30], но не подтвердили наличие повторяющихся хромосомных аберраций при доброкачественных ПЭ, о которых сообщалось в публикациях 1990-х – начала 2000-х годов.

D. Chapel и соавт. на основании своего исследования заявили, что подгруппа клинически доброкачественных полипов матки демонстрирует атипичные морфологические особенности. Авторы изучили 68 образцов полипов: наблюдались прирост chr 1q, chr 8p12 и chr 10q11.21-23, амплификации chr 12q24.12-13, chr 15p24.1-26.1 и chr 18q21.33, или потеря chr 7 и chr 11q21. Средняя мутационная нагрузка опухоли составила 3,1 (диапазон 0,76–8,365) мутации [31].

Исследования цитогенетических факторов продолжаются, и, возможно, вскоре все-таки удастся выявить «виновный» в рецидивах ПЭ полиморфизм. Возможно, это полиморфизм LIN28B. Так, РНК-связывающий белок LIN28B играет важную роль в пролиферации клеток, и было показано, что полиморфизм LIN28B связан с рецидивами ряда гиперпластических процессов. Результаты исследования M. Lu и соавт. показали, что генотип rs369065 TT LIN28B связан с повышенным риском послеоперационного рецидива у пациенток репродуктивного возраста с ПЭ, особенно у женщин старше 33 лет, с меньшим количеством полипов и меньшим их размером [32].

Выводы

Выполненный анализ публикаций 2013–2023 гг. позволил нам сделать следующие выводы:

1. Распространенность ПЭ, по разным оценкам, варьирует от 7,8 до 34,9%. Столь широкий разброс обусловлен частым асимптомным течением ПЭ. В группе женщин с симптомами (АМК, бесплодие) эти образования обнаруживают у 24% обследованных.
2. Часть ПЭ самостоятельно разрешается в течение 12–18 мес наблюдения. Для лечения используют консервативный метод (гормонотерапию) и хирургический (главным образом, гистероскопическую полипэктомию). Последний метод считают «золотым стандартом» лечения ПЭ ввиду его эффективности, надежности и безопасности. Abrasio cavi uteri нельзя считать результативным методом, поскольку выскабливание без визуального контроля не позволяет полностью удалить ПЭ, что часто служит причиной рецидива. Гистероскопическая полипэктомия лишена этих технических недостатков, и ее использование приводит к снижению частоты рецидивов, но не исключает их полностью: любой метод лечения (в том числе гистероскопический) сопряжен с чрезвычайно высокой частотой рецидивов ПЭ.
3. Частота рецидивов ПЭ после лечения высока: данные разных авторов варьируют в широком диапазоне – от 5,6 до 75%. После гистероскопической полипэктомии она может достигать 43%, после гормонального лечения – 75%.
4. Среди клинико-анамнестических ФР рецидива полипов выделяют их множественность, возраст пациентки, пременопаузальный статус, метаболические нарушения (сахарный диабет, ожирение), наличие СПКЯ, ХЭ, хромосомных транслокаций. Есть мнение, что случаи рецидива заболевания после оперативного лечения связаны с нерадикальным удалением сосудистой ножки ПЭ. Однако данные о влиянии этих факторов противоречивы (за исключением множественного характера полипов и длительности наблюдения).
5. Разнообразие предположений относительно ФР рецидивирования ПЭ подтверждает ограниченность наших представлений о причинах и механизмах этого негативного сценария. Необходимо дальнейшее изучение ФР, этиологии и патогенеза рецидивирования ПЭ, что позволит разработать эффективные подходы к ведению женщин с ПЭ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Благодарности. Публикация выполнена в рамках проекта № 030145-0-000.

Thanks. The publication was carried out within the framework of project No. 030145-0-000.

Литература / References

1. Berceanu C, Cernea N, Căpitănescu RG et al. Endometrial polyps. Rom J Morphol Embryol 2022; 63 (2): 323–34.
2. Pereira N, Petrini AC, Lekovich JP et al. Surgical Management of Endometrial Polyps in Infertile Women: A Comprehensive Review. Surg Res Pract 2015; 2015: 914390.
3. Клинические рекомендации «Полипы эндометрия» (одобрено Министерством здравоохранения РФ). Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2023; с. 32.
   Clinical recommendations “Endometrial polyps” (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation). Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. M., 2023; p. 32 (in Russian).
4. Yang JH, Chen CD, Chen SU et al. Factors Influencing the Recurrence Potential of Benign Endometrial Polyps after Hysteroscopic Polypectomy. PLoS One 2015; 10 (12): e0144857.
5. Kanthi JM, Remadevi C, Sumathy S et al. Clinical Study of Endometrial Polyp and Role of Diagnostic Hysteroscopy and Blind Avulsion of Polyp. J Clin Diagn Res 2016; 10 (6): QC01-4.
6. Henriquez DDCA, van Dongen H, Wolterbeek R, Jansen FW. Polypectomy in premenopausal women with abnormal uterine

bleeding: effectiveness of hysteroscopic removal. J Minim Invasive Gynecol 2007; 14 (1): 59–63.
7. Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS et al. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2021; 260: 70–7.
8. Paradisi R, Rossi S, Scifo MC et al. Recurrence of endometrial polyps. Gynecol Obstet Invest 2014; 78 (1): 26–32.
9. Mak KS, Huang YT, Su YY et al. Clinical outcomes in women with endometrial polyps underwent conservative management. Taiwan J Obstet Gynecol 2023; 62 (4): 553–8.
10. Wong M, Crnobrnja B, Liberale V et al. The natural history of endometrial polyps. Hum Reprod 2017; 32 (2): 340–5.
11. Yuksel S, Tuna G, Celik HG, Salman S. Endometrial polyps: Is the prediction of spontaneous regression possible? Obstet Gynecol Sci 2021; 64 (1): 114–21.
12. Okamura A, Yano E, Isono W et al. Predictive factors of spontaneously regressed uterine endometrial polyps during the waiting period before hysteroscopic polypectomy. J Med Case Rep 2021; 15 (1): 384.
13. AlHilli MM, Nixon KE, Hopkins MR et al. Long-term outcomes after intrauterine morcellation vs hysteroscopic resection of endometrial polyps. J Minim Invasive Gynecol 2013; 20: 215–21.
14. Ciscato A, Zare SY, Fadare O. The significance of recurrence in endometrial polyps: a clinicopathologic analysis. Hum Pathol 2020; 100: 38–44.
15. Gu F, Zhang H, Ruan S et al. High number of endometrial polyps is a strong predictor of recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive-age women. Fertil Steril 2018; 109: 493–500.
16. Ceci O, Franchini M, Cardinale S et al. Comparison of endometrial polyp recurrence in fertile women after office hysteroscopic endometrial polypectomy using two widely spread techniques. J Obstet Gynaecol Res 2020; 46 (10): 2084–91.
17. Ciscato A, Zare SY, Fadare O. The significance of recurrence in endometrial polyps: a clinicopathologic analysis. Hum Pathol 2020; 100: 38–44.
18. Wang Y, Yang M, Huang X et al. Prevention of benign endometrial polyp recurrence using a levonorgestrel- releasing intrauterine system in premenopausal patients: a retrospective cohort study. J Minim Invasive Gynecol 2020; 27 (6): 1281–6.
19. Nappi L, Indraccolo U, Di Spiezio Sardo A et al. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? J Minim Invasive Gynecol 2009; 16 (2): 157–62.
20. Onalan R, Onalan G, Tonguc E et al. Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial polyps in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril 2009; 91 (4): 1056–60.
21. Serhat E, Cogendez E, Selcuk S et al. Is there a relationship between endometrial polyps and obesity, diabetes mellitus, hypertension? Arch Gynecol Obstet 2014; 290 (5): 937–41.
22. Qu D, Liu Y, Zhou H, Wang Z. Chronic endometritis increases the recurrence of endometrial polyps in premenopausal women after hysteroscopic polypectomy. BMC Womens Health 2023; 23 (1): 88.
23. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. SAGE Open Med 2019; 7: 2050312119848247
24. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R et al. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 170 (1): 152–6.
25. Cicinelli E, Vitagliano A, Loizzi V et al. Altered Gene Expression Encoding Cytochines, Grow Factors and Cell Cycle Regulators in the Endometrium of Women with Chronic Endometritis. Diagnostics (Basel) 2021; 11 (3): 471.
26. De Rijk SR, Steenbergen ME, Nieboer TE, Coppus SF. Atypical Endometrial Polyps and Concurrent Endometrial Cancer: A Systematic Review. Obstet Gynecol 2016; 128 (3): 519–25.
27. Tallini G, Vanni R, Manfioletti G et al. HMGI-C and HMGI(Y) immunoreactivity correlates with cytogenetic abnormalities in lipomas, pulmonary chondroid hamartomas, endometrial polyps, and uterine leiomyomas and is compatible with rearrangement of the HMGI-C and HMGI(Y) genes. Lab Invest 2000; 80 (3): 359–69.
28. Bol S, Wanschura S, Thode B et al. An endometrial polyp with a rearrangement of HMGI-C underlying a complex cytogenetic rearrangement involving chromosomes 2 and 12. Cancer Genet Cytogenet 1996; 90 (1): 88–90.
29. Vanni R, Marras S, Andria M, Faa G. Endometrial polyps with predominant stromal component are characterized by a t(6;14)(p21;q24) translocation. Cancer Res 1995; 55 (1): 31–3.
30. Sahoo SS, Aguilar M, Xu Y et al. Endometrial polyps are non-neoplastic but harbor epithelial mutations in endometrial cancer drivers at low allelic frequencies. Mod Pathol 2022; 35 (11): 1702–12.
31. Chapel DB, Howitt BE, Sholl LM et al. Atypical uterine polyps show morphologic and molecular overlap with mullerian adenosarcoma but follow a benign clinical course. Mod Pathol 2022; 35 (1): 106–16.
32. Lu MY, Li XH, Niu JL, Liu B. LIN28B Polymorphisms Confer a Higher Postoperative Recurrence Risk in Reproductive-Age Women with Endometrial Polyps. Dis Markers 2022; 2022: 4824357.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

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

Пойманова Ольга Федоровна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: polya_88@mail.ru

Муллина Ирина Александровна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

Артеменко Юлия Сергеевна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-2116-1420

Поступила в редакцию: 02.10.2023
Поступила после рецензирования: 12.10.2023
Принята к публикации: 26.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

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

Olga F. Poimanova – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: polya_88@mail.ru

Irina A. Mullina – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

Yuliia S. Artemenko – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0003-2116-1420

Received: 02.10.2023
Revised: 12.10.2023
Accepted: 26.10.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00306

Внутриматочные синехии: старая проблема, новый взгляд

М.Р. Оразов✉[1], Л.М. Михалева[2], С.Я. Исмаилзаде[1], М.А. Союнов[1]

[1] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;
[2] Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия
✉*omekan@mail.ru*

Аннотация
В последние годы все чаще в научной литературе отводится большое внимание прогнозированию и профилактике заболеваний, влияющих на качество и продолжительность жизни. Внутриматочные синехии – мультифакториальное полигенное заболевание, которое по-прежнему плохо поддается как профилактике, так и лечению. Разумный системный подход к внедрению новых способов лечения и профилактики позволит увеличить эффективность решения данной проблемы. Сохранение репродуктивной функции и здоровья – одна из самых важных проблем врачей разных специальностей. В данном обзоре представлены современные парадигмы патогенеза и лечения внутриматочных синехий.
Ключевые слова: внутриматочные синехии, синдром Ашермана, адгезии, адгезиолизис.
Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я., Союнов М.А. Внутриматочные синехии: старая проблема, новый взгляд. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 36–40. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00306

Intrauterine adhesions: old problem, new vision

Mekan R. Orazov✉[1], Lyudmila M. Mikhaleva[2], Sevindzh Ia. Ismailzade[1], Mukhammednazar A. Soiunov[1]

[1] Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
[2] Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia
✉*omekan@mail.ru*

Abstract
In recent years, more and more attention has been paid in the scientific literature to the prediction and prevention of diseases affecting the quality and duration of life. Intrauterine synechiae is a multifactorial polygenic disease that remains with a low effectiveness of overcoming both formation and treatment. With a reasonable systematic approach to the introduction of new methods of treatment and prevention, it will increase the effectiveness of solving this problem. Preservation of reproductive function and health is one of the most important problems of doctors of various specialties. This review presents modern paradigms of pathogenesis and treatment of intrauterine synechiae.
Key words: intrauterine synechiae, Ascherman syndrome, adhesions, adhesiolysis.
For citation: Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Ismailzade S.Ia., Soiunov M.A. Intrauterine adhesions: old problem, new vision. *Clinical review for general practice.* 2023; 4 (9): 36–40 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00306

Введение

Репродуктивное здоровье населения является приоритетным направлением государственной политики. По данным Всемирной организации здравоохранения (2020 г.), от 48 млн пар до 186 млн человек в мире страдают бесплодием [1]. В России доля бесплодных браков в разных регионах колеблется от 8 до 24%. Распространенность бесплодия более 15% является критической для демографического развития [2]. Маточный фактор бесплодия наблюдается в 54% случаев. Однако стоит отметить, что внутриматочная патология регистрируется у 41% женщин [3].

Среди структур внутриматочных патологий внутриматочные синехии (ВМС) занимают важное место в связи с вариабельностью клинической картины: нарушения менструального цикла (гипоменорея, аменорея), бесплодие, невынашивание беременности [4, 5]. На данный момент нет четкой картины этиологии и патогенеза развития ВМС. Однако адгезии в полости матки возникают в результате повреждения слизистой оболочки матки – эндометрия: внутриматочные оперативные вмешательства, операции, сопровождающиеся вскрытием полости матки, инфекции [6]. На данный момент представлено множество различных способов лечения, однако рецидивирующее течение заболевания наблюдается в 62% [7, 8].

Эндометрий состоит из функционального и базального слоев. Образование нового функционального слоя происходит за счет базального слоя, который поддерживает целостность эндометрия [9]. Эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) связана с заживлением ран, регенерацией тканей и развитием фиброза. Исследования показали, что трансформирующий фактор роста бета-1 (ТФР-β1), Wnt, Snail, Hippo и другие пути передачи сигнала участвуют в ЭМТ, что может привести к дисбалансу в этом процессе за счет регулирования соответствующих молекул-мишеней и тем самым способствовать формированию ВМС [10–12].

Патогенез

Суть ВМС – фиброз эндометрия, вызванный травмой или инфекцией. Нормальный матрикс и эпителий за-

меняются бессосудистой фиброзной тканью, веретенообразными миофибробластами и неактивными кубическими железами. Поскольку миофибробласты являются основными продуцентами экстрацеллюлярного матрикса, который при повышенном формировании и накоплении вне клеток вызывает развитие фиброза эндометрия [13], инфекционно-воспалительные процессы повреждают стволовые клетки эндометрия и ограничивают их способность восстанавливать полость матки [14]. Эти патологические изменения нарушают ЭМТ и вызывают дисбаланс регуляции иммунной системы [15].

ЭМТ является незаменимым морфологическим процессом в развитии и многофункциональной регуляции мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Однако стоит отметить, что данные процессы наблюдаются также в патологической среде, например при раке и фиброзе [13]. Динамическая изменения ЭМТ совместно модифицируются транскрипцией, посттранскрипцией, трансляцией и посттрансляционной регуляцией множественных сигнальных путей [16]. Эпителиальные клетки приобретают мезенхимальный фенотип посредством ЭМТ, который необходим для регенерации тканей и эмбрионального развития. Это приводит к потере эпителиального маркера (E-кадгерина) и увеличению количества мезенхимального маркера (N-кадгерина) [17].

Одновременно образование ВМС также может регулироваться иммунной системой, которая включает динамический баланс между макрофагами M1 и M2 в противовоспалительной и провоспалительной деятельности [18]. Как мы знаем, периодические десквамация и регенерация эндометрия представляют собой динамический процесс [19]. В отличие от повреждения в результате воздействия какого-либо фактора, данный естественный процесс не приводит к образованию рубцов. Десквамация и регенерация включают в себя ответы иммунной системы для восстановления архитектоники. В качестве первичного барьера выступают макрофаги, они выполняют незаменимые функции во время повреждения эндометрия [20]. На начальном этапе макрофаги M1 способствуют секреции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α, интерлейкин (ИЛ)-1α, ИЛ-1β и ИЛ-6, которые, в свою очередь, ускоряют поляризацию макрофагов M2 и секретируют противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-10, ТФР-β1 и фактор роста эндотелия сосудов [21, 22]. Дисфункция макрофагов может привести к фиброзу и воспалению. Аномальная активация фиброза связана с образованием новых кровеносных сосудов, которые жизненно важны для нормального менструального цикла матки [22].

Современные методы лечения

В настоящее время лечение ВМС в основном включает малоинвазивный гистероскопический адгезиолизис, физические барьеры, препараты, способствующие росту эндометрия, трансплантацию тканевых мембран и трансплантацию МСК [23].

В литературе также отмечается использование эстрогена для лечения ВМС как до, так и после операции [24]. Согласно одному исследованию, предоперационное применение эстрогена может снизить тяжесть спаечного процесса полости матки, количество операций, а также улучшить показатели фертильности [25]. Однако, по данным других клинических исследований, частота или тяжесть образования спаек, по-видимому, не снижается под действием эстрогена после операции, независимо от тяжести ранее существовавших ВМС [26]. Комбинированная терапия, применяемая после оперативных вмешательств, показала наибольшую эффективность по сравнению с использованием монотерапии эстрогенами [27].

Имеет широкие перспективы трансплантация МСК, таких как МСК костного мозга (BMSC), пуповины (UCMSC), жировой ткани (ADMSC), амниотические МСК человека (hAMSC) и МСК эндометрия (eМСК), которые используются в инженерии регенерации мягких и твердых тканей [28–30]. Однако потенциальная онкогенность, тератогенность, неудобства транспортировки и хранения, а также жизнеспособность терапии на основе МСК повлияли на клиническое применение [28].

Внеклеточные везикулы, также известные как экзосомы, имеют диаметр 30–150 нм и часто обнаруживаются в различных жидкостях организма, включая кровь, мочу, слюну и грудное молоко. Внеклеточные везикулы можно разделить на разные типы в зависимости от механизма образования везикул, биофизических или биохимических свойств и состава рецепторов. Наиболее распространенные типы включают экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца. В нормальных или патологических условиях экзосомы, содержащие ряд биоактивных молекул, таких как липиды, белки и нуклеиновые кислоты (мРНК, микроРНК и ДНК), могут регулировать характеристики клеток-мишеней [31]. Экзосомы, происходящие из МСК, необходимы для межклеточной коммуникации, могут уменьшить недостатки терапии МСК, но также обладают определенными ограничениями, заключающимися в том, что они могут быть быстро элиминированы и существуют только в течение короткого периода времени [28].

Таким образом, экзосомам требуется система доставки веществ, которые позволят пролонгировать фармокологическое действие [32]. В настоящее время существует несколько носителей для доставки лекарств, включая внутриматочные системы, баллонные катетеры Фолея, гидрогели, коллагеновые каркасы и листы, созданные новейшими технологиями тканевой инженерии. Данные технологии способствуют снижению частоты повторных внутриматочных операций, которые вызывают формирование ВМС. Технология тканевой инженерии имеет широкие перспективы применения в качестве системы доставки лекарств, которая может помочь восстановить поврежденные ткани путем создания микроокружения, подобного внеклеточному матриксу [33].

Согласно литературным данным, водный раствор, содержащий внеклеточные везикулы, можно вводить непосредственно в систему кровообращения для ускорения восстановления тканей, но трудно удерживать свободные внеклеточные везикулы в целевой области, что ограничивает их полные функции. Напротив, системы, высвобождающие активные вещества, на основе биоматериалов позволяют точно восстанавливать участки поврежденных тканей в зависимости от дозы и времени и находятся под контролем [34].

Стоит отметить, что не все биоматериалы могут быть использованы как системы доставки лекарственных препаратов. Важны качество связывания таких систем и время воздействия экзосом на поврежденный участок, т.е. из-за периодических изменений в эндометрии потребность в оптимальном высвобождении лекарственного средства должна быть удовлетворена до следующей менструации, что требует более высоких требований к гидрогелю, включая размер внутренних пор, биосовместимость и время деградации [35].

Заключение

Современные тенденции к увеличению внутриматочных патологий приводят к увеличению количества оперативных вмешательств в полости матки, а их рецидивирующее течение только усугубляет процессы, связанные с репарацией и регенерацией, приводя в дисбаланс структуры, отвечающие за нормальную архитектонику эндометрия. Изучение ВМС играет особую роль в сохранении репродуктивного потенциала женщины. Дальнейшие исследования, направленные не только на лечение, но и на прогнозирование и профилактику, позволят нам своевременно предотвратить развитие тяжелых форм ВМС, а также увеличат эффективность выполняемых манипуляций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. https://www.who.int/ru
2. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2019 год. Санкт-Петербург: Российская Ассоциация Репродукции Человека, 2021; с. 54.
   Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. Registr VRT Rossiiskoi assotsiatsii reproduktsii cheloveka. Otchet za 2019 god. Sankt-Peterburg: Rossiiskaia Assotsiatsiia Reproduktsii Cheloveka, 2021; s. 54 (in Russian).
3. Козаченко И.Ф. и др. Рецептивность эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием до и после оперативного лечения. Акушерство и гинекология. 2020; 11: 147–58.
   Kozachenko I.F. et al. Retseptivnost' endometriia u bol'nykh dobrokachestvennymi zabolevaniiami matki v sochetanii s besplodiem do i posle operativnogo lecheniia. Akusherstvo i ginekologiia. 2020; 11: 147–58 (in Russian).
4. Lee WL, Liu CH, Cheng M et al. Focus on the Primary Prevention of Intrauterine Adhesions: Current Concept and Vision. Int J Mol Sci 2021; 22 (10): 5175. DOI: 10.3390/ijms22105175. PMID: 34068335; PMCID: PMC8153321.
5. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Исмаилзаде С.Я. Внутриматочные спайки: от патогенеза к эффективным технологиям преодоления. Медицинский совет. 2023; 5: 72–80.
   Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B., Ismailzade S.Ia. Vnutrimatochnye spaiki: ot patogeneza k effektivnym tekhnologiiam preodoleniia. Meditsinskii covet. 2023; 5: 72–80 (in Russian).
6. Smikle C, Yarrarapu SNS, Khetarpal S. Asherman Syndrome. [Updated 2022 Jun 27]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448088/
7. Kou L, Jiang X, Xiao S et al. Therapeutic options and drug delivery strategies for the prevention of intrauterine adhesions. J Controlled Release 2019.
8. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я. и др. Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь? Гинекология. 2022; 2.
   Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Ismailzade S.Ia. et al. Vnutrimatochnye sinekhii i khronicheskii endometrit – est' li prichinno-sledstvennaia sviaz'? Ginekologiia. 2022; 2 (in Russian).
9. Owusu-Akyaw A, Krishnamoorthy K, Goldsmith LT, Morelli SS. The role of mesenchymal-epithelial transition in endometrial function. Hum Reprod Update 2019; 25 (1): 114–33. DOI: 10.1093/humupd/dmy035
10. Marconi GD, Fonticoli L, Rajan TS et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): the type-2 EMT in wound healing, tissue regeneration and organ fibrosis. Cells 2021; 10 (7): 1587. DOI: 10.3390/cells10071587
11. Cao J, Liu D, Zhao S et al. Estrogen attenuates TGF-β1-induced EMT in intrauterine adhesion by activating Wnt/β-catenin signaling pathway. Braz J Med Biol Res 2020; 53 (8): e9794.
12. Kanlaya R, Peerapen P, Nilnumkhum A et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents TGF-b1-induced epithelial-mesenchymal transition and fibrotic changes of renal cells via GSK-3b/b-catenin/Snail1 and Nrf2 pathways. J Nutr Biochem 2020; 76.
13. Hooker AB, de Leeuw RA, Twisk JWR et al. Reproductive performance of women with and without intrauterine adhesions following recurrent dilatation and curettage for miscarriage: long-term follow-up of a randomized controlled trial. Hum Reprod 2021; 36 (1): 70–81. DOI: 10.1093/humrep/deaa289
14. Puente Gonzalo E, Alonso Pacheco L, Vega Jimenez A et al. Intrauterine infusion of platelet-rich plasma for severe asherman syndrome: A cutting-edge approach. Updat Surg 2021; 73 (6): 2355–62. DOI: 10.1007/s13304-020-00828-0
15. Marofi F, Alexandrovna KI, Margiana R et al. MSCs and their exosomes: A rapidly evolving approach in the context of cutaneous wounds therapy. Stem Cell Res Ther 2021; 12 (1): 597. DOI: 10.1186/s13287-021-02662-6
16. Kanlaya R, Kapincharanon C, Fong-Ngern K, Thongboonkerd V. Induction of mesenchymal-epithelial transition (met) by epigallocatechin-3-gallate to reverse epithelial-mesenchymal transition (EMT) in SNAI1-overexpressed renal cells: A potential anti-fibrotic strategy. J Nutr Biochem 2022; 107: 109066. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2022.109066
17. Grant CM, Kyprianou N. Epithelial mesenchymal transition (EMT) in prostate growth and tumor progression. Transl Androl Urol 2013; 2 (3): 202–11. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2013.09.04
18. Kwak G, Cheng J, Kim H et al. Sustained exosome-guided macrophage polarization using hydrolytically degradable PEG hydrogels for cutaneous wound healing: identification of key proteins and MiRNAs, and sustained release formulation. Small 2022; 18 (15): e2200060. DOI: 10.1002/smll.202200060
19. Weimar CH, Macklon NS, Post Uiterweer ED et al. The motile and invasive capacity of human endometrial stromal cells: implications for normal and impaired reproductive function. Hum Reprod Update 2013; 19 (5): 542–57. DOI: 10.1093/humupd/dmt025
20. Boniakowski AE, Kimball AS, Jacobs BN et al. Macrophage-mediated inflammation in normal and diabetic wound healing. J Immunol 2017; 199 (1): 17–24. DOI: 10.4049/jimmunol.1700223

21. Hu J, Zhang L, Liechty C et al. Long noncoding RNA GAS5 regulates macrophage polarization and diabetic wound healing. J Invest Dermatol 2020; 140 (8): 1629–38. DOI: 10.1016/j.jid.2019.12.030
22. Arabpour M, Saghazadeh A, Rezaei N. Anti-inflammatory and M2 macrophage polarization-promoting effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes. Int Immunopharmacol 2021; 97: 107823. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107823
23. Chen JM, Huang QY, Zhao YX et al. The latest developments in immunomodulation of mesenchymal stem cells in the treatment of intrauterine adhesions, both allogeneic and autologous. Front Immunol 2021; 12: 785717. DOI: 10.3389/fimmu.2021.785717
24. Johary J, Xue M, Zhu X et al. Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions: systematic review. J Minim Invasive Gynecol 2014; 21 (1): 44–54. DOI: 10.1016/j.jmig.2013.07.018
25. Zhang L, Wang M, Zhang Q et al. Estrogen therapy before hysteroscopic adhesiolysis improves the fertility outcome in patients with intrauterine adhesions. Arch Gynecol Obstet 2019; 300 (4): 933–9. DOI: 10.1007/s00404-019-05249-y
26. Yang L, Ma N, Song D et al. The effect of estrogen in the prevention of adhesion reformation after hysteroscopic adhesiolysis: A prospective randomized control trial. J Minim Invasive Gynecol 2022; 29 (7): 871–8. DOI: 10.1016/j.jmig.2022.04.004
27. Long S, Colson L. Intrauterine device insertion and removal. Prim. Care 2021; 48 (4): 531–44. DOI: 10.1016/j.pop.2021.07.001
28. Benor A, Gay S, DeCherney A. An update on stem cell therapy for Asherman syndrome. J Assist Reprod Genet 2020; 37 (7): 1511–29. DOI: 10.1007/s10815-020-01801-x
29. Rungsiwiwut R, Virutamasen P, Pruksananonda K. Mesenchymal stem cells for restoring endometrial function: an infertility perspective. Reprod Med Biol 2021; 20 (1): 13–9. DOI: 10.1002/rmb2.12339
30. Gharibeh N, Aghebati-Maleki L, Madani J et al. Cell-based therapy in thin endometrium and Asherman syndrome. Stem Cell Res Ther 2022; 13 (1): 33. DOI: 10.1186/s13287-021-02698-8
31. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. Science 2020; 367 (6478): eaau6977. DOI: 10.1126/science.aau6977
32. Wang J, Yang C, Xie Y et al. Application of Bioactive Hydrogels for Functional Treatment of Intrauterine Adhesion. Front Bioeng Biotechnol 2021; 9: 760943.
33. Seving F, Oskovi-Kaplan ZA, Qelen S et al. Identifying the risk factors and incidence of Asherman Syndrome in women with post-abortion uterine curettage. J Obstet Gynaecol Res 2021; 47 (4): 1549–55.
34. Zou J, Yang W, Cui W et al. Therapeutic potential and mechanisms of mesenchymal stem cell-derived exosomes as bioactive materials in tendon-bone healing. J Nanobiotechnology 2023; 21 (1): 14. DOI: 10.1186/s12951-023-01778-6
35. Wu F, Lei N, Yang S et al. Treatment strategies for intrauterine adhesion: focus on the exosomes and hydrogels. Front Bioeng Biotechnol 2023; 11: 1264006. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1264006

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: sevka_monika@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Союнов Мухаммедназар Аманович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач акушер-гинеколог ООО «ПРИОР КЛИНИКА». E-mail: msoiunov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9156-6936

Поступила в редакцию: 02.10.2023
Поступила после рецензирования: 16.10.2023
Принята к публикации: 26.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Lyudmila M. Mikhaleva – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Sevindzh Ia. Ismailzade – graduate student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: sevka_monika@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Mukhammednazar A. Soiunov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Prior-Clinic. E-mail: msoiunov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9156-6936

Received: 02.10.2023
Revised: 16.10.2023
Accepted: 26.10.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00307

Малоинвазивный метод лечения недержания мочи при напряжении у женщин

В.Е. Балан✉, Е.В. Тихомирова, М.А. Чечнева, О.В. Капитанова, С.А. Орлова, А.С. Журавель, Е.В. Кручинина, В.А. Петрухин

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия
✉*balanmed@gmail.com*

Аннотация
Недержание мочи (НМ) – это сложная медико-социальная проблема. Хирургические методы, предназначенные для лечения стрессового НМ (СНМ), дорогостоящи и имеют ряд осложнений, а существующие альтернативные хирургические методы малоэффективны и вызывали осложнения из-за самой природы применяемых наполнителей. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке появился гель на основе гиалуроновой кислоты (ГК) DELIGHT® G®, который вводится в парауретральную область с целью кооптации уретры.
Цель. Разработка показаний для парауретрального введения геля на основе ГК DELIGHT® G® при СНМ и оценка его эффективности и безопасности.
Материалы и методы. В исследовании участвовали 35 пациенток в возрасте 45–55 лет с НМ при напряжении легкой степени тяжести.
Результаты. Эффективность терапии НМ составила 97,1% (n=34). Всем пациенткам проведены функциональные пробы, урофлоуметрия, профилометрия и ультразвуковое исследование парауретральной области до и после парауретрального введения геля на основе ГК. Данные урофлоуметрии: до введения геля среднее значение максимальной скорости потока мочи (Q_{max}) 27±1,5 мл/с и средней скорости потока мочи ($Q_{ср}$) 13,5±2,7 мл/с, сразу после парауретрального введения геля введения геля Q_{max} 19±2,1 мл/с и $Q_{ср}$ 12,6±1,6 мл/с и через 1 мес – Q_{max} 20±2,3 мл/с и $Q_{ср}$ 11,9±1,9 мл/с. Данные профилометрии: средние значения длины и функциональной длины уретры составили 34±0,9 мм и 31±0,8 мм соответственно, что свидетельствует о неинформативности данного исследования. По данным ультразвукового исследования парауретральной области после введения геля на основе ГК в парауретральную область нивелируются признаки гипермобильности уретры и сфинктерной недостаточности.
Выводы. Парауретральное введение геля на основе ГК можно рассматривать как терапию первой линии при СНМ для пациенток с начальными проявлениями (легкой степенью выраженности) НМ при напряжении.
Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, недержание мочи при напряжении, парауретральное введение, филлеры, гиалуроновая кислота, гипермобильность уретры, кооптация слизистой оболочки уретры.
Для цитирования: Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Чечнева М.А., Капитанова О.В., Орлова С.А., Журавель А.С., Кручинина Е.В., Петрухин В.А. Малоинвазивный метод лечения недержания мочи при напряжении у женщин. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 41–48. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00307

The minimally invasive method for treatment of stress urinary incontinence in women

Vera E. Balan✉, Elena V. Tikhomirova, Marina A. Chechneva, Olga V. Kapitanova, Svetlana A. Orlova, Anastasiya S. Zhuravel , Elena V. Kruchinina, Vasilii A. Petrukhin

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia
✉*balanmed@gmail.com*

Abstract
Urinary incontinence is a complex medical and social problem. Surgical methods designed to treat stress urinary incontinence are expensive and have a number of complications, and existing alternative surgical methods have been ineffective and caused complications due to the very nature of the fillers used. Today, a gel based on hyaluronic acid, DELIGHT® G®, has appeared on the pharmaceutical market, which is injected into the paraurethral area for the purpose of co-opting the urethra.
Aim. To develop indications for paraurethral administration of DELIGHT® G® hyaluronic acid-based gel for stress urinary incontinence and to evaluate its effectiveness and safety.
Materials and methods. The study involved 35 patients aged 45–55 with mild stress incontinence.
Results. The effectiveness of urinary incontinence therapy was 97.1% (n=34). All patients underwent functional tests, uroflowmetry, profilometry and ultrasound examination of the paraurethral area before and after paraurethral injection of hyaluronic acid-based gel. Uroflowmetry data: before the introduction of the gel, the average value of Q_{max} 27±1.5 ml/sec and Q average 13.5±2.7 ml/sec, immediately after the paraurethral injection of the gel, Q_{max} 19±2.1 ml/sec and Q average 12.6±1.6 ml/sec and after month Q_{max} 20±2.3 ml/sec and Q average 11.9±1.9 ml/sec. Profilometry data: the average length and functional length of the urethra were 34±0.9 mm and 31±0.8 mm, respectively, which indicates that this study is not informative. According to ultrasound examination of the paraurethral area, after the introduction of a gel based on hyaluronic acid into the paraurethral area, signs of urethral hypermobility and sphincter insufficiency are leveled.
Conclusions. Paraurethral injection of hyaluronic acid-based gel can be considered as first-line therapy stress urinary incontinence for patients with initial manifestations of stress urinary incontinence.
Key words: stress urinary incontinence, stress urinary incontinence, paraurethral administration, fillers, hyaluronic acid, hypermobility of the urethra, co-optation of the urethral mucosa.
For citation: Balan V.E., Tikhomirova E.V., Chechneva M.A., Kapitanova O.V., Orlova S.A., Zhuravel A.S., Kruchinina E.V., Petrukhin V.A. The minimally invasive method for treatment of stress urinary incontinence in women. Clinical analysis.. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (9): 41–48 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00307

Введение

Недержание мочи (НМ) – глобальная проблема, затрагивающая более 400 млн человек во всем мире (World continens week, 2023). По данным Всемирной организации здравоохранения, каждая 4-я женщина в мире страдает той или иной формой и степенью тяжести НМ независимо от возраста. Международное общество по проблемам недержания определяет НМ как «жалобу на любое непроизвольное истечение мочи» [1].

НМ можно разделить на три основные категории:

1. Стрессовое НМ (СНМ) – НМ при усилии или физической нагрузке, чиханье или кашле.

2. Ургентное НМ – НМ, непосредственно предшествующее позывам.

3. Смешанное НМ – как симптомы стресса, так и императивные позывы [2]. СНМ вызвано гипермобильностью уретры или слабостью сфинктера, а императивные позывы недержания часто вызваны гиперактивностью детрузора [3, 4].

Помимо различий по типу и причине степень тяжести НМ варьируется от легкой до очень тяжелой [4]. Все виды НМ оказывают огромное негативное влияние на все аспекты качества жизни, вызывая смущение, стресс, разочарование, чувство потери достоинства, депрессию, ограничивают сексуальную и социальную активность из-за неуверенности в собственной гигиене [4, 5]. НМ – это сложная проблема, не имеющая идеального решения и идеального средства для лечения. Выбор метода коррекции должен быть всегда индивидуальным!

Чаще всего эффективность лечения определяется уменьшением или нивелированием симптомов недержания и динамикой уродинамических параметров.

Между тем СНМ представляет собой огромное финансово-экономическое бремя для общества. В США примерно 13 млн женщин страдают СНМ, и в 1995 г. финансовые затраты, связанные с этой проблемой, составили 13,5 млн дол. США. Согласно статистическим данным, в США ежегодно 135 тыс. женщин подвергаются хирургическому лечению по поводу СНМ [5]. Основным фактором в генезе заболевания являются слабость мышц и связок тазового дна, поддерживающих уретру и мочевой пузырь [6]. Тренировка мышц тазового дна является терапией первой линии, при которой риск осложнений минимален, а уровень излечения, о котором сообщают пациенты, составляет 56%, однако отсутствие мотивации и недоверие к этому методу коррекции у женщин снижает его эффективность [7].

Хирургические методы, предназначенные для лечения НМ, обычно направлены на улучшение поддержки пузырно-уретрального соединения и коррекцию недостаточного закрытия уретры [8]. Существуют альтернативные хирургические методы, к которым относится кооптация слизистой оболочки уретры, т.е. расположение слизистой оболочки уретры таким образом, что происходит закрытие просвета уретры в состоянии покоя. Этому методу способствуют свойства самой слизистой оболочки, наличие подслизистых сосудистых «подушек» и активность гладкомышечных элементов, что считается важным компонентом механизма удержания мочи у женщин. Инъекция наполнителей или объемообразующих веществ (ООВ) в подслизистую оболочку уретры предназначена для создания искусственных «уретральных подушек», которые могут улучшить кооптацию уретры и, следовательно, восстановить удержание мочи [9]. Из-за небольшой длины и относительной доступности женской уретры техника инъекционного введения уретральных наполнителей для лечения СНМ относительно проста и может быть достигнута под местной анестезией. Препарат вводят в подслизистую оболочку в двух и более местах на одном уровне проксимального отдела уретры [10, 11]. При использовании местной анестезии можно немедленно проверить адекватность кооптации, попросив пациента покашлять или выполнить пробу Вальсальвы [12].

Природа используемого наполнителя также может повлиять на эффективность терапии. В идеале уретральный наполнитель должен быть неиммуногенным и биосовместимым, что приводит к минимальной воспалительной и фиброзной реакции. Частицы, составляющие агент, должны иметь достаточный размер, чтобы предотвратить миграцию от места инъекции, и достаточную прочность, чтобы сохранять свое действие с течением времени. Возможные и потенциальные местные побочные эффекты включают инфекцию мочевыводящих путей, острую задержку мочи, местную боль, образование псевдоабсцесса и эрозию уретры. Обычно доступные в настоящее время агенты состоят из частиц, суспендированных в биодеградируемом геле. Однако при сравнении с обычной хирургией при СНМ у женщин введение ООВ обнаруживает более низкий уровень осложнений, большинство из которых являются незначительными и слабовыраженными.

В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании при сравнении хирургии и инъекций коллагена J. Corcos и соавт. продемонстрировали, что только у 36% пациенток возникли какие-либо неблагоприятные эффекты, в то время как после хирургических вмешательств они могут развиваться значительно чаще (63%) [13–15]. Инъекция ООВ в парауретральную область является менее инвазивной альтернативой слинговым операциям и имеет меньший риск возникновения осложнений [16–18]. Один из недавних опросов выявил интерес пациенток к менее травматичным процедурам с более низкой частотой осложнений, несмотря на более низкую эффективность методики [19–21].

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке появился гель на основе высокомолекулярного гиалуроната в дозировке 21 мг/мл – DELIGHT® G®, имеющий в действующей инструкции по применению показания для легитимного введения в парауретральную зону.

Введение геля DELIGHT® G® возмещает утраченный и создает дополнительный объем в урогенитальной и парауретральной зоне и решает не только и не столько эстетические, но прежде всего ряд функциональных проблем, в первую очередь СНМ, что зачастую позволяет избежать оперативного вмешательства.

Цель исследования – разработать показания для парауретрального введения геля на основе гиалуроновой кислоты (ГК) DELIGHT® G® при СНМ и оценить его эффективность и безопасность.

Материалы и методы

Исследование проводилось в поликлиническом отделении ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

В протокол были включены 35 пациенток в возрасте 45–55 лет (средний возраст 49,6±4,5 года) с НМ при напряжении легкой степени тяжести, подтвержденной клинически и по данным профилометрии (табл. 1).

Критерии включения в исследование:

- возраст 45–55 лет;
- наличие симптомов НМ при напряжении (потеря мочи при кашле и чиханье);
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

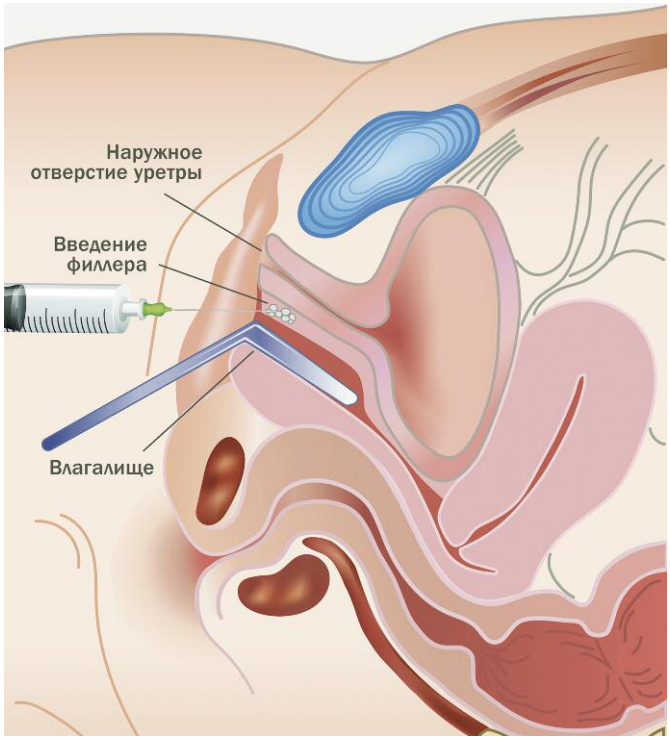
- наличие положительного ВИЧ-статуса;
- вирусные гепатиты В и С;
- злокачественное новообразование любой локализации;
- сахарный диабет;
- пролапс органов малого таза 2-й и более степени;
- любые другие клинически значимые острые и хронические заболевания.

Клинико-лабораторные исследования. Для оценки эффективности терапии всем пациенткам, включенным в исследование, проводились кашлевая проба и проба Вальсальвы, прокладочный тест, профилометрия уретры и ультразвуковое исследование (УЗИ) парауретральной области до введения, сразу после введения и через 1 мес.

Критерии эффективности терапии:

- Отсутствие эпизодов потери мочи.
- Отсутствие объективных клинических признаков: отрицательный прокладочный тест, отрицательная кашлевая проба и отрицательная проба Вальсальвы.
- Показатели профилометрии.
- Наличие по данным УЗИ в парауретральной области объемных артифициальных образований после введения геля.

Рис. 1. Точки введения геля на основе ГК.
Fig. 1. Sites of the hyaluronic acid gel administration.



Результаты

Перед введением геля всем пациенткам проводилось общеклиническое обследование, включая общий анализ мочи и флороценоз.

Методика введения. В асептических условиях под местной анестезией с помощью шприца под углом 45° введен гель на основе ГК DELIGHT® G® в объеме 0,3 мл в две точки (справа и слева) и под уретрой (параллельно уретре) в объеме 0,4 мл (рис. 1).

После введения геля проведены оценка проб Вальсальвы, кашлевой и прокладочный тест. Эффективность терапии НМ составила 97,1% (n=34), у 1 (2,9%) пациентки сохранились признаки СНМ, но следует отметить, что у нее была диагностирована средняя степень СНМ.

Всем пациенткам изучаемой когорты проведена урофлоуметрия до и после парауретрального введения геля на основе ГК DELIGHT® G® (табл. 2). У всех пациенток среднее значение максимальной скорости потока

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациенток (n=35)
Table 1. General characteristics of surveyed patients (n=35)

Признак	Обследованные пациентки
Возраст, лет	49,6±4,5
Масса тела, кг	73,2±5,7
Рост, см	164,9±3,5
Менархе, годы	12,8±1,3
Число беременностей	2,4±2,2
Число родов	0,8±0,9
Число абортов	1,3±2,3

Таблица 2. Данные урофлоуметрии (n=35)
Table 2. Uroflowmetry data (n=35)

Диагностические критерии	До введения	Сразу после введения	Через 1 мес после введения
Положение пациентки при мочеиспускании	Лежа	Лежа	Лежа
V мочеиспускания, мл	230±45	233±32	230±45
Q_{max}, мл/с	27±1,5	19±2,1	20±2,3
$Q_{ср}$, мл/с	13,5±2,7	12,6±1,6	11,9±1,9
Остаточная моча, мл	Нет	Нет	Нет

Таблица 3. Результаты профилометрии (скорость пуллера 1,00 мм/с); n=35
Table 3. Profilometry results (puller speed: 1.00 mm/s) (n=35)

Диагностические критерии	До введения		Сразу после введения		Через 1 мес после введения	
	профиль 1	профиль 2	профиль 1	профиль 2	профиль 1	профиль 2
Длина, мм	34±1,02	33±0,9	34±0,9	33±0,7	34±0,7	33±0,8
Пик, мм	33±1,01	31±0,7	33±0,8	31±0,8	33±1,1	31±0,9

Таблица 4. Показатели ультразвуковых параметров до и после парауретрального введения геля на основе ГК (n=35)
Table 4. Ultrasonography parameters before and after the hyaluronic acid gel administration (n=35)

Средние значения	До введения	После введения	Через 1 мес после введения
Высота промежности, мм	6,2±2,9	8,1±1,2	9,8±2,1
Толщина леваторов, мм	15±2,1	15±2,1	15±2,4
Пуборектальная мышца, мм	8,5±1,9	8,5±2,6	8,5±2,1
Угол α, °	17±1,7	15±2,4	15±2,4
Расстояние от шейки мочевого пузыря до нижнего края лона, мм	26±2,2	30±2,8	30±2,8
От нижней точки мочевого пузыря до нижнего края лона, мм	28±2,5	35±2,1	34±2,1
Угол α, °	45±2,1 (+28±2,3)	36±2,2 (+21±2,3)	36±2,2 (+21±2,3)
Расстояние от шейки мочевого пузыря до нижнего края лона, мм	11±2,3 (-15±1,5)	8,6±2,4 (-21±1,3)	8,6±2,4 (-21±1,3)
от нижней точки мочевого пузыря до нижнего края лона, мм	8±2,3 (-20±2,6)	9,3±2,5 (-26±2,5)	9,3±2,5 (-26±2,5)
Зоны введения филера, мм^3			
справа		0,3±0,01	0,3±0,01
слева		0,3±0,02	0,3±0,02
по задней стенке уретры		0,4±0,03	0,4±0,03
суммарный объем		1	1

Таблица 5. Результаты УЗИ до парауретрального введения геля на основе ГК (n=35)
Table 5. Ultrasonography data obtained before the paraurethral hyaluronic acid gel administration (n=35)

	Нет		Есть	
	абс.	%	абс.	%
Диастаз леваторов	33	94,3	2	5,7
В покое				
Дислокация уретры	5	14,3	30	85,7
Проба Вальсальвы				
Гипермобильность уретры	2	5,7	33	94,3
Цистоцеле (незначительное)	3	8,6	32	91,4
Признаки сфинктерной недостаточности	1	2,9	34	97,1
Ректоцеле	4	11,4	31	88,6

Таблица 6. Результаты УЗИ после парауретрального введения геля на основе ГК
Table 6. Ultrasonography data obtained after the paraurethral hyaluronic acid gel administration

	Нет		Есть	
	абс.	%	абс.	%
Диастаз леваторов	33	94,3	2	5,7
В покое				
Дислокация уретры	32	91,4	3	8,6
Проба Вальсальвы				
Гипермобильность уретры	34	97,1	1	2,9
Цистоцеле				
Признаки сфинктерной недостаточности	34	97,1	1	2,9
Ректоцеле	4	11,4	31	88,6

мочи (Q_{max}) 27±1,5 мл/с и средней скорости потока мочи ($Q_{ср}$) 13,5±2,7 мл/с, что свидетельствует об обвальном типе мочеиспускания или стремительном мочеиспускании, которое типично для НМ. Сразу после парауретрального введения геля Q_{max} 19±2,1 мл/с и $Q_{ср}$ 12,6±1,6 мл/с и через 1 мес – Q_{max} 20±2,3 мл/с и $Q_{ср}$ 11,9±1,9 мл/с, что характерно для нормального типа мочеиспускания.

По результатам профилометрии, проведенной до и после парауретрального введения геля на основе ГК, нами установлено отсутствие изменений среднего

Рис. 2. Ультразвуковая картина парауретрального пространства до введения геля.
Fig. 2. Ultrasonography features of the paraurethral space before the gel administration.

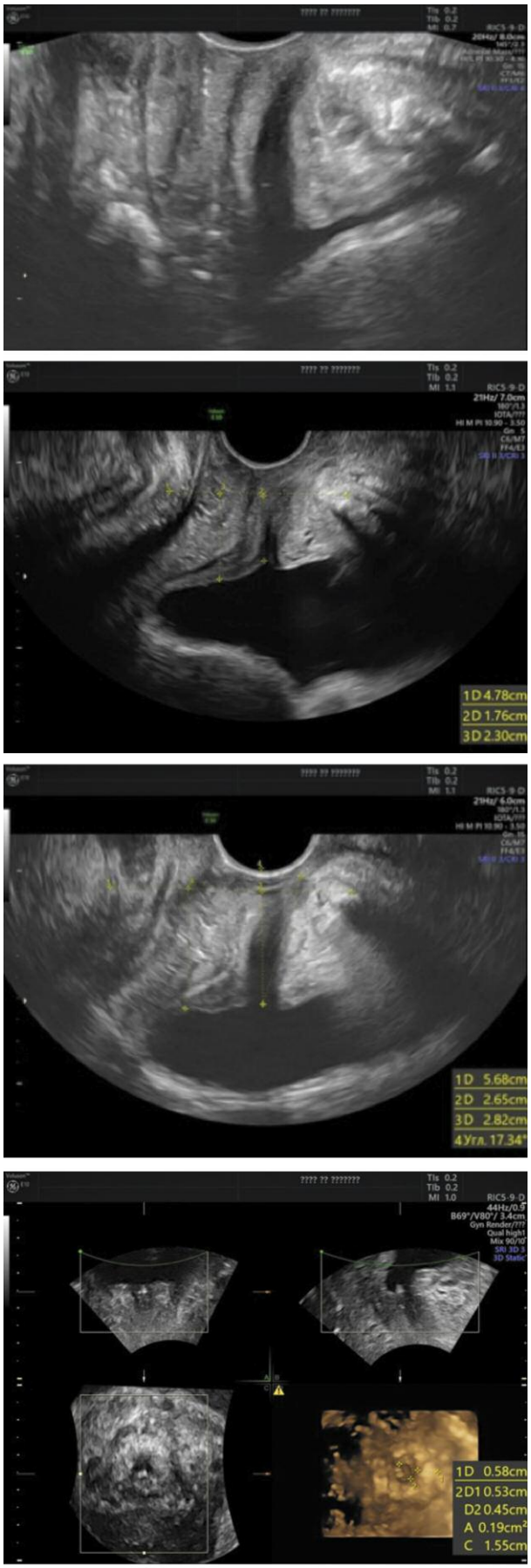
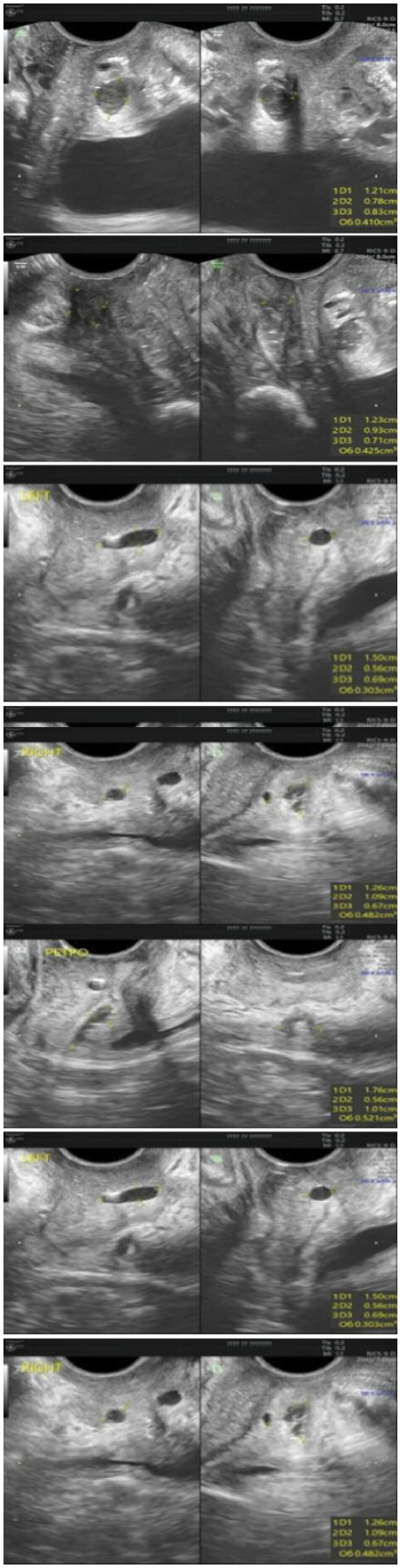


Рис. 3. Ультразвуковая картина парауретрального пространства сразу после введения геля.
Fig. 3. Ultrasonography features of the paraurethral space immediately after the gel administration.



значения длины и функциональной длины уретры, составившего 34±0,9 мм и 31±0,8 мм соответственно, что свидетельствует о неинформативности данного исследования (табл. 3).

Представленные в табл. 4 данные указывают на эффективность парауретрального введения геля сразу после введения и через 1 мес после.

Как видно из представленных в табл. 5, 6 данных, после введения геля на основе ГК в парауретральную область нивелируются признаки гипермобильности уретры и сфинктерной недостаточности.

Структура объемных образований в парауретральной области через 1 мес после введения по эхопризнакам более плотная (рис. 2–4).

Нежелательных побочных реакций ни у одной пациентки зарегистрировано не было.

Обсуждение

Тактика ведения пациенток с легкой формой СНМ до настоящего времени окончательно не определена. Предлагаемые методики: поведенческая терапия, тренировка мышц тазового дна, БОС-терапия, электростимуляция, экстракорпоральная магнитная стимуляция, фармакологическое лечение, применение локальных эстрогенов, лазерные технологии – имеют важное вспомогательное значение в до- и послеоперационном лечении СНМ.

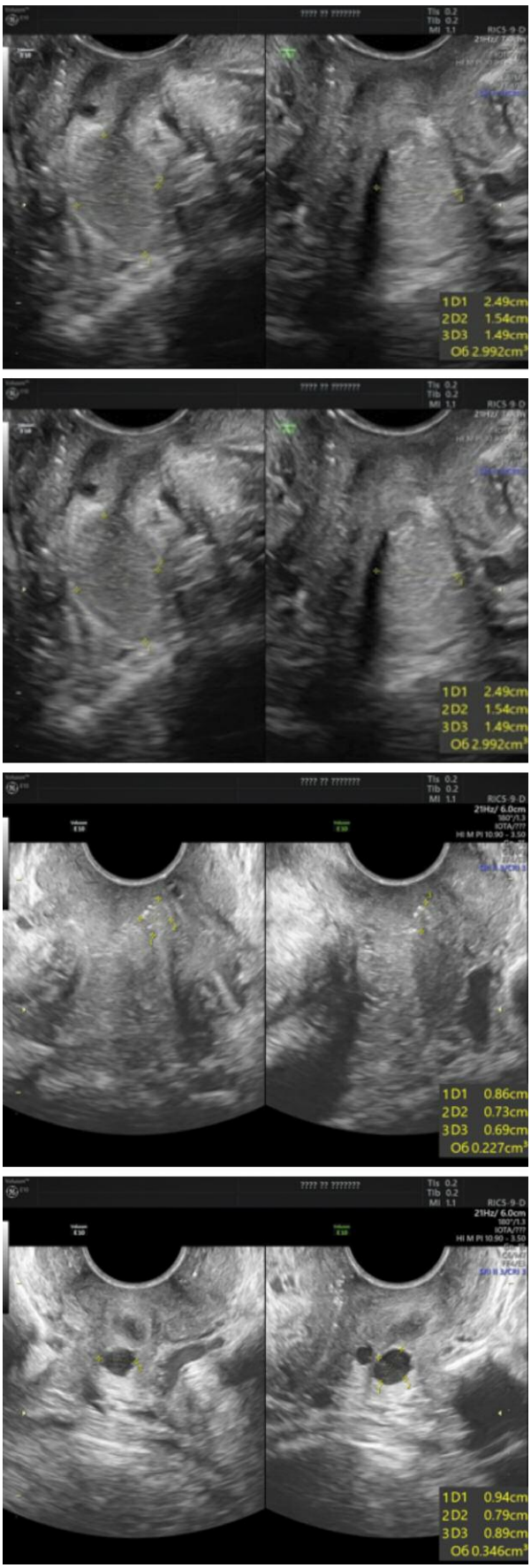
Существуют малоинвазивные хирургические методы лечения НМ при напряжении – инъекционная терапия парауретральными ООВ, назначаемыми женщинам при отсутствии выраженного пролапса тазовых органов и нейрогенных расстройств мочеиспускания. Инъекционная терапия (коллагеном, гомогенизированной субстанцией из собственной жировой ткани пациентки и др.) не нашла широкого применения в связи с миграцией частиц, возникновением гранулематозного воспаления и образованием фиброза в местах введения [19]. Однако широкое применение в комплексном лечении больных с СНМ гелей на основе ГК с оптимальным выбором концентрации, степени «сшивания» и типа «сшивающего» агента (в приоритете – 1,4-бутандиол диглицидиловый эфир) для обеспечения максимальной продолжительности действия и минимальных побочных эффектов требует дальнейшего изучения. Их лечебный эффект основан на создании дополнительного объема без явлений фиброза [20, 21]. Существует ряд работ, доказывающих эффективность введения парауретрального геля на основе ГК в коррекции СНМ, однако не установлены четкие показания для этого вида малоинвазивной терапии [21].

В силу разнородности исследований, разных методов оценки эффективности различных наполнителей в лечении СНМ сложно проводить сравнительный анализ для определения наиболее эффективного ООВ и показаний.

В результате исследования нами определены четкие показания для парауретрального введения гелей на основе ГК DELIGHT® G® в дозировке 21 мг/мл:

- женщинам любого возраста, особенно молодым, с верифицированным СНМ после родов;

Рис. 4. Ультразвуковая картина парауретрального пространства через 1 мес после введения геля.
Fig. 4. Ultrasonography features of the paraurethral space a month after the gel administration.



- пациенткам с легкой и средней степенью тяжестью СНМ (по классификации Д.В. Кан);
- с отсутствием выраженного пролапса гениталий (I стадия по POP-Q);
- при отрицательной или при невыраженной кашлевой пробе.

Выводы:

- установлены высокая эффективность и безопасность парауретрального введения геля на основе ГК DELIGHT® G® (21 мг/мл) в коррекции симптомов СНМ легкой степени выраженности;
- парауретральное введение геля на основе ГК DELIGHT® G® можно рассматривать как терапию первой линии для пациенток с начальными проявлениями НМ при напряжении, не желающих подвергаться оперативному лечению в связи отсутствием императивных показаний;
- пациенткам со средней степенью тяжести СНМ с целью повышения результативности терапии целесообразно провести курс биологической обратной связи с последующим парауретральным введением геля на основе ГК DELIGHT® G® в дозировке 21 мг/мл.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Melville JL, Delaney K, Newton K, Katon W. Incontinence severity and major depression in incontinent women. Obstet Gynecol 2005; 106 (3): 585–92.
2. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Int Urogynecol J 2010; 21 (1): 5–26.
3. Аполихина И.А., Саидова А.С. Стрессовое недержание мочи. Акушерство и гинекология. 2019; 3 (Прил.): 20–5.
Apolikhina I.A., Saidova A.S. Stressovoe nederzhanie mochi. Akusherstvo i ginekologiia. 2019; 3 (Pril.): 20–5 (in Russian).
4. Abrams P, Smith AP, Cotterill N. The impact of urinary incontinence on health-related quality of life (HRQoL) in a real-world population of women aged 45-60 years: results from a survey in France, Germany, the UK and the USA. BJU Int 2015; 115 (1): 143–52. DOI: 10.1111/bju.12852
5. Wilson L, Brown JS, Shin GP et al Annual direct cost of urinary incontinence. Obstet Gynecol 2001; 98 (3): 398–406. DOI: 10.1016/s0029-7844(01)01464-8
6. McGuire EJ. Pathophysiology of stress urinary incontinence. Rev Urol 2004; 6 (Suppl. 5): S11–S17.
7. Alouini S, Memic S, Couillandre A. Pelvic Floor Muscle Training for Urinary Incontinence with or without Biofeedback or Electrostimulation in Women: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health 2022; 19 (5): 2789. DOI: 10.3390/ijerph19052789
8. Linder BJ, Elliott DS. Synthetic midurethral slings: roles, outcomes, and complications. Urol Clin North Am 2019; 46 (1): 17–30. DOI: 10.1016/j.ucl.2018.08.013
9. Kirchin V, Page T, Keegan PE et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. Cochrane Database Sys Rev 2017; 7 (7): 1–67. DOI: 10.1002/14651858.CD003881.pub4
10. Li H, Westney OL. Injection of urethral bulking agents. Urol Clin North Am 2019; 46 (1): 1–15. DOI: 10.1016/j.ucl.2018.08.012
11. Capobianco G, Saderi L, Dessole F et al. Efficacy and effectiveness of bulking agents in the treatment of stress and mixed urinary incontinence: A systematic review and meta-analysis. Maturitas 2020; 133: 13–31. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.12.007
12. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy JAMA 1999; 281 (17): 1591–7. DOI: 10.1001/jama.281.17.1591
13. Brown JE, Gulka CP, Giordano JEM et al. Injectable silk protein microparticle-based fillers: A novel material for potential use in glottic insufficiency. J Voice 2019; 33 (5): 773–80. DOI: 10.1016/j.jvoice.2018.01.017
14. Fallacara A, Manfredini S, Durini E, Vertuani S. Hyaluronic acid fillers in soft tissue regeneration. Facial Plast Surg 2017; 33 (1): 87–96. DOI: 10.1055/s-0036-1597685
15. Parker R. The paraffin injection treatment of Gersuny with a report of cases. JAMA 1902; XXXVIII (16): 1000–3. DOI: 10.1001/jama.1902.624801600220001d
16. Murless B. The injection treatment of stress incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1938; 45 (1): 521–4. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1938.tb12430.x
17. Chaliha C, Williams G. Periurethral injection therapy for the treatment of urinary incontinence. Br J Urol 1995; 76 (2).
18. Lee PE, Kung RC, Drutz HP. Periurethral autologous fat injection as treatment for female stress urinary incontinence: a randomized double-blind controlled trial. J Urol 2001; 165 (1): 153–8. DOI: 10.1097/00005392-200101000-00037
19. Currie I, Drutz HP, Deck J, Oxorn D. Adipose tissue and lipid droplet embolism following periurethral injection of autologous fat: case report and review of the literature. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1997; 8 (6): 377–80. DOI: 10.1007/BF02765599
20. Sokol ER, Karram MM, Dmochowski R. Efficacy and safety of polyacrylamide hydrogel for the treatment of female stress incontinence: a randomized, prospective, multicenter North American study. J Urol 2014; 192 (3): 843–9. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.109
21. Gorton E, Stanton S, Monga A et al. Periurethral collagen injection: a long-term follow-up study. BJU Int 1999; 84 (9): 966–71. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1999.00321

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Балан Вера Ефимовна – д-р мед. наук, проф., ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: balanmed@gmail.com

Тихомирова Елена Владиславовна– канд. мед. наук, ГБУЗ МО МОНИИАГ

Чечнева Марина Александровна – д-р мед. наук, проф., ГБУЗ МО МОНИИАГ

Капитанова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, ГБУЗ МО МОНИИАГ

Орлова Светлана Анатольевна – канд. мед. наук, ГБУЗ МО МОНИИАГ

Журавель Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, ГБУЗ МО МОНИИАГ

Кручинина Елена Владимировна – канд. мед. наук, ГБУЗ МО МОНИИАГ

Петрухин Василий Алексеевич – д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ МО МОНИИАГ

Поступила в редакцию: 01.11.2023
Поступила после рецензирования: 06.11.2023
Принята к публикации: 09.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vera E. Balan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: balanmed@gmail.com

Elena V. Tikhomirova – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Marina A. Chechneva – Cand. Sci. (Med.), Professor, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Olga V. Kapitanova – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Svetlana A. Orlova – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Anastasiya S. Zhuravel – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Elena V. Kruchinina – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Vasilii A. Petrukhin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Received: 01.11.2023
Revised: 06.11.2023
Accepted: 09.11.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00308

Патогенетические особенности формирования несостоятельности тазового дна у женщин репродуктивного возраста

Л.Р. Токтар✉[1], М.Р. Оразов[1], В.Е. Пак[1], Р.Ф. Гайфуллин[1], Л.М. Михалева[2], К.Ю. Мидибер[1], И.А. Самсонова[1], З.Н. Камарова[1], Ш.М. Достиева[1]

[1] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;
[2] Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия
✉*toktarly@yandex.ru*

Аннотация
Актуальность. На сегодня проблема пролапса гениталий остается в центре внимания во всем мире. Данное состояние встречается в 30–40% случаев в структуре всех гинекологических заболеваний. Стоит отметить, что 1/3 женщин – это женщины репродуктивного возраста. Проблема понимания истинной распространенности пролапса тазовых органов (ПТО) в разных возрастных группах состоит в том, что на начальных этапах заболевание протекает без выраженной клинической симптоматики, что затрудняет диагностику и, как следствие, оценку распространенности пролапса гениталий. Именно поэтому в мировой литературе частота встречаемости пролапса гениталий у женщин репродуктивного возраста мало изучена. Другой особенностью диагностики ПТО у женщин молодого возраста является проблема верификации несостоятельности тазового дна (НТД) до развития манифестированного ПТО. Зачастую пациентки не обращаются за медицинской помощью, поскольку предъявляемые жалобы нехарактерны для представления о НТД. Чаще всего предъявляемые жалобы оказываются связаны с нарушением биоценоза влагалища и даже воспалительными заболеваниями органов малого таза, сексуальными дисфункциями. При отсутствии коррекции данных состояний происходят нарушение анатомо-топографических взаимоотношений стенок влагалища, снижение барьерной функции introitus vaginae и изменение микробиологического состава влагалища, в связи с чем женщину беспокоят рецидивирующие бели, что существенно снижает качество жизни.
Цель. Изучить состояние тканей промежности при формировании НТД.
Материалы и методы. В когортном проспективном рандомизированном сравнительном исследовании приняли участие 155 женщин, обратившихся в гинекологическое отделение для планового оперативного лечения. Всем пациенткам было проведено стандартное клинико-инструментальное обследование гинекологических больных: сбор анамнеза, объективный осмотр, специальное гинекологическое исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза. Программа данного исследования была расширена комплексным перинеологическим исследованием, включающим оценку тазового дна по методике Л.Р. Токтар, манометрию промежности с помощью перинеометра iEase XFT-0010 (согласно инструкции по применению прибора), трансперинеальную сонографию. Дополнительно проводились оценка биотопа влагалища и морфологическое исследование леваторного комплекса.
Результаты. Согласно полученным данным, основным «нетипичным» симптомом при НТД является нарушение биотопа влагалища. Данное состояние носит рецидивирующий характер. Потеря эластических свойств стенки влагалища и нарушение ее коллагенизации приводят к более глубоким изменениям тканей промежности. При морфологическом исследовании тканей промежности воспаление леваторов было обнаружено в 20% случаев, а фиброзные изменения – в 100%.
Выводы. Рецидивирующие нарушения биоценоза влагалища являются клиническим симптомом НТД. Дисбиоз влагалища приводит к морфологическим изменениям структуры стенки влагалища, а далее, вероятно, и всего леваторного комплекса.
Ключевые слова: недостаточность мышц тазового дна, пролапс гениталий, тазовое дно, биоценоз влагалища.
Для цитирования: Токтар Л.Р., Оразов М.Р., Пак В.Е., Гайфуллин Р.Ф., Михалева Л.М., Мидибер К.Ю, Самсонова И.А., Камарова З.Н., Достиева Ш.М. Патогенетические особенности формирования недостаточности тазового дна у женщин репродуктивного возраста. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 49–58. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00308

Pathogenetic features of pelvic floor dysfunction development in women of child-bearing age

Liliya R. Toktar✉[1], Mekan R. Orazov[1], Veranika E. Pak[1], Rustam F. Gaifullin[1], Lyudmila M. Mikhaleva[2], Konstantin Yu. Midiber[1], Irina A. Samsonova[1], Zarina N. Kamarova[1], Shakhlo M. Dostieva[1]

[1] Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
[2] Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia
✉*toktarly@yandex.ru*

Abstract
Background. Today, the issue of genital prolapse remains in the spotlight all over the world. This condition accounts for 30–40% of all cases of gynecological diseases. It should be noted that a third of women are women of child-bearing age. The problem of understanding true prevalence of pelvic organ prolapse (POP) in various age groups is that there are no severe clinical symptoms during early stages of the disease, which hampers the diagnosis and, consequently, assessment of the prevalence of genital prolapse. That is why the prevalence of genital prolapse in women of child-bearing age has been little studied in the world literature. The other feature of the POP diagnosis in young women is that it is difficult to verify pelvic floor dysfunction (PFD) before POP manifestation. Patients often do not seek medical care, since the complaints they present with are not typical for the concept of PFD. The patients' complaints most often turn out to be related to abnormal vaginal biocenosis or even inflammatory diseases of the pelvis, sexual dysfunctions. No treatment of such conditions results in abnormal anatomic and topographic interaction between vaginal walls, reduced barrier function of introitus vaginae and altered vaginal microbiota composition, therefore, the woman suffers from recurrent pain that significantly reduces her quality of life.

Aim. To study the perineal tissue state during the development of PFD.
Methods. The prospective randomized comparative cohort study involved 155 women, who contacted the Department of Gynecology for elective surgical treatment. All patients underwent standard clinical and instrumental assessment for gynecological patients: history taking, physical examination, advanced gynecological assessment, pelvic ultrasound. The assessment program was expanded to complex perineological examination including pelvic floor evaluation according to the method by L.R. Toktar, perineal manometry using the iEase XFT-0010 perineometer (according to the unit user manual), transperineal ultrasound. In addition, evaluation of vaginal biotope and morphological assessment of the levator complex were performed.
Results. According to the data obtained, abnormal vaginal biotope is the major atypical PFD symptom. This condition is recurrent. The vaginal wall loss of elasticity and abnormal collagenization result in the more profound perineal tissue alterations. Morphological assessment of perineal tissues has revealed levator ani inflammation in 20% of cases and fibrosis in 100% of cases.
Conclusions. Recurrent vaginal biocenosis abnormality is a clinical symptom of PFD. Vaginal dysbiosis results in morphological alterations in the vaginal wall structure and probably in the entire levator complex.
Key words: pelvic floor dysfunction, genital prolapse, pelvic floor, vaginal biocenosis.
For citation: Toktar L.R., Orazov M.R., Pak V.E., Gaifullin R.F., Mikhaleva L.M., Midiber K.Yu., Samsonova I.A., Kamarova Z.N., Dostieva Sh.M. Pathogenetic features of pelvic floor dysfunction development in women of child-bearing age. *Clinical review for general practice.* 2023; 4 (9): 49–58 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00308

Введение

Пролапс тазовых органов (ПТО) – это хроническое гинекологическое заболевание, возникающее в результате опущения тазового дна (ТД) и органов малого таза. ТД представляет собой сложный анатомический комплекс, состоящий из мышц и фасций, которые поддерживают органы малого таза в правильном положении, обеспечивая нормальное их функционирование. Мышцы ТД динамично поддерживают внутренние органы снизу. Таким образом, именно дисфункция ТД – состояние, при котором работа мышц по каким-либо причинам нарушается. При этом появляется характерная симптоматика (зияние половой щели, недержание мочи, анальная инконтиненция) и в конце концов – ПТО [1–3]. Таким образом, в начале всех случаев пролапса гениталий лежит синдром несостоятельности ТД (НТД), который может длительно существовать до клинически явного ПТО. Именно этот синдром следует считать продромом выпадения тазовых органов [2]. Бытует ошибочное мнение, что пролапс гениталий характерен только для пациенток старшей возрастной группы. Действительно, менопауза, старший возраст являются значимыми факторами риска ПТО [4]. В мировой литературе частота встречаемости ПТО у женщин репродуктивного возраста мало изучена, поскольку трудно диагностировать ранние стадии у молодых женщин, в том числе в силу малой обращаемости и малого внимания к нетипичным проявлениям НТД.

Врачи, в свою очередь, не имеют четких представлений о синдроме НТД и его клинических критериях, действующие клинические рекомендации «Выпадение женских половых органов» (2021 г.) закономерно регулируют работу врача только с пациентками с ПТО, а не его продромом. Оба этих обстоятельства затрудняют диагностику и способствуют ухудшению состояния ТД женщин, которым не оказывается должной медицинской помощи.

Одним из основных симптомов НТД является зияние половой щели, свидетельствующее уже о серьезных дегенеративно-деструктивных изменениях в структуре вульвовагинальных тканей, повышая вероятность дисбиоза половых путей [2]. Зияющая половая щель приводит к рецидивирующему течению вульвовагинитов и цервицитов, бактериального вагиноза, поскольку приводит к ухудшению состояния биоценоза влагалища, повышению pH и ухудшению эластических свойств тканей влагалища.

Среди прочих факторов риска НТД к доказанным относится травматизация в родах. Дефект смыкания половой щели, наблюдаемый после родов у большинства женщин, становится основной причиной рецидивирующих нарушений биотопа влагалища. Нарушение биоценоза влагалища не только является фактором риска травматизации мягких тканей промежности в последующих родах, но и ведет к увеличению числа женщин, страдающих НТД в последующем. Изучение морфологической структуры мышц промежности у пациенток с НТД может ответить на главный вопрос: насколько значим вклад деструкции мышечной ткани ТД в патогенез формирования ПТО.

Цель исследования – изучить состояние тканей промежности при формировании НТД.

Дизайн исследования: когортное проспективное рандомизированное сравнительное исследование.

Контингент, материалы и методы

Исследование было выполнено в период с сентября 2020 по ноябрь 2023 г. на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (заведующий кафедрой – В.Е. Радзинский) в гинекологическом отделении ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» (заведующий отделением – Д.Г. Арютин). В исследование были включены 155 женщин, обратившихся по направлению из женской консультации в консультативно-диагностический центр ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана» для планового хирургического лечения гинекологических болезней. Отобранные случайной выборкой пациентки соответствовали критериям включения и исключения. Пациентки были разделены на две группы: основная группа – с НТД, контрольная (КГ) – без НТД.

Критерии включения в основную группу: репродуктивный возраст (18–45 лет), роды через естественные родовые пути в анамнезе (временной интервал после родов ≥2 года), подтвержденный диагноз «Недостаточность мышц тазового дна, старые разрывы мышц тазо-

вого дна» (N81.8 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), пролапс гениталий не более 0–II стадии по POP-Q, отсутствие эффекта от консервативной терапии, наличие информированного согласия на участие в исследование.

Критерии включения в КГ: репродуктивный возраст (18–45 лет), роды через естественные родовые пути в анамнезе (временной интервал после родов ≥2 года), отсутствие НТД, хирургическое лечение, наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: беременность и период лактации на момент исследования, пролапс гениталий III–IV стадии по POP-Q, наличие острых воспалительных заболеваний нижнего отдела мочеполового тракта, наличие злокачественных опухолей и тяжелых экстрагенитальных заболеваний, отказ от участия в исследовании.

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование были отобраны 127 женщин репродуктивного возраста, перенесшие роды через естественные родовые пути с верифицированным диагнозом НТД (N81.8) и пролапсом гениталий 0–II стадий по POP-Q. Для более точного понимания клинической картины НТД мы разделили основную выборку на две группы: 1-я – НТД и II стадия по POP-Q (n=78); 2-я – НТД и 0–I стадия POP-Q (n=48) в зависимости от способа хирургической коррекции дисфункций ТД. В 1-й группе (с НТД и II стадией по POP-Q) операцией выбора послужила перинеолеваторопластика, у пациенток 2-й группы (с НТД и 0–I стадией POP-Q) – перинеовагинальный лифтинг. КГ (3-я группа) составили 29 женщин репродуктивного возраста, перенесших роды через естественные родовые пути, но не имеющих признаков НТД.

Всем пациенткам было проведено стандартное клинико-инструментальное обследование гинекологических больных (по приказу Минздрава России от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология"» [5]): сбор анамнеза, объективный осмотр, специальное гинекологическое исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза. Программа данного исследования была расширена комплексным перинеологическим исследованием, включающим оценку ТД по методике Л.Р. Токтар [2], манометрию промежности с помощью перинеометра iEase XFT-0010 (согласно инструкции по применению прибора), трансперинеальную сонографию. Далее проводилась оценка биотопа влагалища для выявления диагнозов по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: N89 «Другие невоспалительные болезни влагалища: бактериальный вагиноз» (клинические рекомендации «Бактериальный вагиноз», 2022) и N76 «Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы: неспецифический вагинит, вульвовагинальный кандидоз» (клинические рекомендации «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин», 2019) [6]. Дополнительно нами было проведено морфологическое исследование биоптатов тканей ТД, а именно: задней стенки влагалища, m. levator ani (m. puborectalis). У пациенток, в анамнезе которых было указание за акушерскую травму промежности, дополнительно бралась мышечная ткань в перирубцовой зоне. Во время оперативного вмешательства с помощью инструмента для панч-биопсии по специальной авторской технике иссекали биоптаты тканей диаметром 3 мм. Биопсийный материал фиксировали в автоматическом гистопроцессоре Leica ASP 30. Далее полученные срезы обрабатывали в 10% формалине, ксилоле и горячем парафине. После заливки материала парафином в станции Leica EG 1150 готовили гистосрезы толщиной 4 мкм с последующей их окраской гематоксилином и эозином и по Маллори в автоматических станциях Leica ST 5010 и CV 5030. Микроскопическое исследование выполняли на триокулярном микроскопе Leica DMLB (окуляры с увеличением ×10) с использованием цифровой камеры Leica DFC 420. В полученных фрагментах оценивали степень фиброзных изменений и воспалительной реакции. Статистический анализ полученных данных и построение гистограмм осуществляли с использованием программы StatTech v. 2.6.5 (номер регистрации 2020615715, дата регистрации 29.05.2020, разработчик – ООО «Статтех», Россия), SPSS Statistics v. 26 (IBM Analytics, США).

Результаты и обсуждение

Пациентки основных групп не различались с КГ по возрасту: 38,9±2,8 года (с НТД) против 38,8±4,8 года (без НТД); p=0,877. Антропометрические показатели женщин также были сопоставимы: масса тела пациенток основных групп составила 71±10 и 68±9 кг, а у КГ – 68±9 (p=0,168); рост – 164±8 и 165±8 против 163±6 см соответственно (p=0,511). При оценке социального статуса статистически значимых различий в группах выявлено не было. Большинство женщин основных групп с НТД – рабочие (n=54; 42,8%) и служащие (n=49; 38,8%), КГ – также рабочие (n=11; 37,9%) и служащие (n=9; 31,0%). Клинико-анамнестическая оценка исследованных женщин показала, что группы были сопоставимы по основным изучаемым параметрам.

При сборе анамнеза в первую очередь уделялось тщательное внимание оценке предъявляемых жалоб. Стоит отметить, что большинство жалоб удалось выявить только путем целенаправленного опроса с помощью специальных анкет. Как правило, основные жалобы пациенток были связаны с дискомфортными ощущениями в области промежности: ощущением припухлости, депонированием воздуха во влагалище, что приводило к снижению полового влечения, и в последующем – к сексуальному расстройству. Но, что не менее важно, пациентки умалчивали о жалобах на патологические выделения из половых путей, требующие периодического и регулярного лечения, так как не связывали эти нарушения с поводом данного обращения к врачу. Сводные данные по жалобам пациенток представлены в табл. 1.

Таблица 1. Жалобы при поступлении
Table 1. Complaints at admission

Группы	Число пациенток	Патологические выделения из половых путей	Зуд, жжение в области влагалища	Сексуальная дисфункция	Депонирование воздуха во влагалище	Чувство «емкого» влагалища	Снижение полового влечения	Дискомфорт в области промежности
1-я	78	55 (70,5%)	58 (74,4%)	71 (91,0%)	64 (82,1%)	71 (91,0%)	64 (82,1%)	66 (84,6%)
2-я	48	31 (64,6%)	35 (72,9%)	44 (91,7%)	39 (81,2%)	46 (95,8%)	40 (83,3%)	42 (87,5%)
Всего с НТД	126	86 (68,3%)	93 (73,8%)	115 (91,3%)	103 (81,7%)	117 (92,9%)	104 (82,5%)	108 (85,7%)
3-я (КГ, без НТД)	29	0 (0,0%)*	3 (10,3%)*	6 (20,7%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	3 (10,3%)*	0 (0,0%)*

*Статистически значимые различия при сравнении 1 и 2-й групп с 3-й (p<0,001).

Таблица 2. Состояние половой щели в покое и при напряжении
Table 2. State of genital hiatus at rest and during exertion

Группы	Зияет в покое		Зияет в напряжении		Не зияет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n=78)	70	89,7	75	96,1	7	8,9
2-я (n=48)	47	95,9	49	100	2	4,0
Всего с НТД (n=126)	117	92,1*	124	97,6	9	7,1
3-я (КГ, без НТД; n=29)	0	0	0	0	11	100

*Статистически значимые различия при сравнении 1 и 2-й групп с 3-й (p≤0,05).

Основные жалобы: дискомфорт в области промежности (каждая 5–7-я пациентка с НТД); патологические выделения из половых путей (более 1/2 женщин с НТД и ни одна женщина без НТД). При целенаправленном опросе снижение полового влечения чаще встречалось у пациенток с НТД и у меньшей части пациенток без НТД. Основной жалобой у пациенток с НТД и 0–I стадией по POP-Q (2-я группа) было чувство «емкого» влагалища (p<0,001).

Всем женщинам мы проводили стандартный гинекологический осмотр, особое внимание уделялось состоянию стенок влагалища, оценивались количество и характер выделений из половых путей, далее проводили фундаментальное перинеологическое исследование.

При гинекологическом осмотре всем пациенткам проводилась оценка состояния промежности по методике Л.Р. Токтар (2005). Во время осмотра оценивали состояние половой щели в покое и при натуживании (табл. 2).

У подавляющего числа пациенток с НТД половая щель зияла в покое и практически у всех – при натуживании. Статистически значимых различий при сравнении групп с НТД не наблюдалось (p≤0,05), однако ни у одной пациентки из КГ половая щель не зияла ни в покое, ни при напряжении. Обращает на себя внимание, что у некоторых пациенток с НТД выявить диагноз можно было, только если попросить женщину потужиться и имел место факт отсутствия зияния половой щели у некоторых женщин с подтвержденным НТД.

Далее нами оценивались стояние ножек m. levator ani (пучок m. pubococcygeus) и расстояние от задней спайки влагалища до анального отверстия (оценка «высоты» промежности). Ожидаемо результат КГ статистически значимо отличался от основных групп (p<0,001). Нормальное расположение ножек m. levator ani у женщин без НТД наблюдалось в 100% (n=29) и в 12,7% (n=16) у женщин с НТД (p<0,001). При межгрупповом сравнении «высоты» промежности также выявлены статистически значимые различия: расстояние от задней спайки до анального отверстия у пациенток без НТД составило 2,6±0,23 см (95% доверительный интервал – ДИ 2,51–2,69), у пациенток из 1-й группы (II стадия по POP-Q) – 1,17±0,82 см (95% ДИ 0,9–1,35), что в два раза меньше, чем во 2-й группе (0–I стадия по POP-Q) – 2,23±0,25 см (95% ДИ 2,16–2,31 см), т.е. топографические характеристики промежности у женщин с НТД II стадии по POP-Q были значимо хуже, чем при НТД 0–I стадии по POP-Q (p<0,001).

Далее производилась пальпация промежности. При оценке толщины промежности в покое было выявлено, что у подавляющего большинства женщин имеются отклонения от нормальных значений. Нормальная толщина промежности наблюдалась у 21,4% (n=27) пациенток с НТД. В межгрупповом сравнении также выявлены значимые различия (p<0,001). Только у пациенток из 1-й группы наблюдалась промежность, представляющая собой кожно-слизистую пластину – 57,6% (n=45), и ни у одной пациентки из 2-й группы (p<0,001).

Дополнительно проводилась пальпаторная оценка тонуса промежности путем введения указательного пальца в область задней спайки половых губ, при этом большой палец производящего исследование расположен справа или слева от задней спайки, а пациентку

Таблица 3. Манометрическое исследование ТД (мм рт. ст.)
Table 3. Pelvic floor manometry, mmHg

Группы	Mean±SD	95% ДИ
1-я (n=78)	64,62±2,87	63,97–65,26
2-я (n=48)	72,96±5,70**	71,30–74,61
Всего с НТД (n=126)	67,79±5,82	66,77–68,82
3-я (КГ, без НТД; n=29)	79,76±2,26*	78,90–80,62

*Статистически значимые различия при сравнении 1 и 2-й групп с 3-й (p<0,001);
**статистически значимые различия при сравнении 1 и 2-й группы (p<0,001).

Таблица 4. Характеристика сухожильного центра промежности
Table 4. Characteristics of the central tendon of the perineum

Группы	Высота сухожильного центра промежности, мм	Асимметрия сухожильного центра		Деформация сухожильного центра	
	Me (Q1–Q3)	абс.	%	абс.	%
1-я (n=78)	5,3 (4,6–6,0)**	12	15,4	12	15,4
2-я (n=48)	6,9 (6,4–7,4)	8	16,7	9	18,8
Всего с НТД (n=126)	6,0 (5,0–6,9)	20	15,9	21	16,7
3-я (КГ, без НТД; n=29)	11,2 (10,8–12,4)*	0	0,0	0	0,0

*Статистически значимые различия при сравнении 1 и 2-й групп с 3-й (p<0,001); **статистически значимые различия при сравнении 1 и 2-й группы (p<0,001).

Таблица 5. Сонографическая перинеометрия (мм)
Table 5. Sonographic perineometry, mm

Группы	Толщина m. bulbocavernosus	Расстояние между пучками m. bulbocavernosus	Толщина m. puborectalis
	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	Mean±SD
1-я (n=78)	0,78 (0,73–0,89) **	1,40 (1,31–1,56) **	0,67±0,18**
2-я (n=48)	0,98 (0,89–1,02)	1,72 (1,6–1,83)	0,85±0,14
Всего с НТД (n=126)	0,87 (0,76–1,70)	1,56 (1,39–1,73)	0,74±0,19
3-я (КГ, без НТД; n=29)	1,70 (1,60–1,70)*	2,1 (2,0–2,3)*	1,84±0,20*

*Статистически значимые различия при сравнении 1 и 2-й групп с 3-й (p<0,001); **статистически значимые различия при сравнении 1 и 2-й группы (p<0,001).

просили напрячь мышцы промежности. Смещение сокращающейся мышцы под пальцами оценивали как достаточное (норма), ослабленное (сниженный тонус) и отсутствие произвольного сокращения.

Нормальный тонус промежности встречался ожидаемо преимущественно в КГ (p<0,001). Практически отсутствовал тонус промежности только у женщин из 1-й группы – 42,4% (n=33). У большинства пациенток с НТД выявлен сниженный тонус промежности – 50,7% (n=64). Важно, что нормальный тонус промежности выявлен у 26 женщин с НТД (22,2%).

Степень дистопии мышц ТД определяли физикально по оригинальной методике путем введения пальцев в introitus vaginae и разведения их аналогично исследованию маточного зева в родах, но в этом случае – до значимого сопротивления дистопированных мышц промежности, замыкающих вход во влагалище. У подавляющего числа женщин с НТД тонус промежности ощущался при разведении пальцев на 2 см (n=118; 93,6%), что статистически значимо отличается от женщин с нормальным ТД (p<0,05). При межгрупповом сравнении у пациенток с НТД тонуса промежности при разведении пальцев на 1 см статистической значимой разницы выявлено не было (p>0,05).

Таблица 6. Уровень pH влагалищной среды
Table 6. Vaginal pH

Группы	Mean±SD	95% ДИ
1-я (n=78)	4,96±0,51	4,85–5,08
2-я (n=48)	5,11±0,36	5,01–5,21
Всего с НТД (n=126)	5,02±0,46	4,94–6,10
3-я (КГ, без НТД; n=29)	4,33±0,38*	4,18–4,47

*Статистически значимые различия при сравнении 1 и 2-й групп с 3-й (p<0,001).

После каждой оценки промежностного показателя мы суммировали баллы по каждому параметру, тем самым меньшее количество баллов (значение PI) соответствует лучшему состоянию промежности. Так, у КГ среднее значение составило 2,2±1,5, наихудшие показатели получились у пациенток из 1-й группы – 20,5±1,8 (p<0,001). При межгрупповом сравнении статистически значимых различий выявлено не было (p>0,05).

Для верификации диагноза НТД нами была оценена сила сокращения мышц ТД с помощью манометра (табл. 3).

Таблица 7. Микроскопическая характеристика отделяемого из влагалища
Table 7. Microscopic characteristics of vaginal discharge, n (%)

Группы	1-я (n=78)		2-я (n=48)		Всего с НТД (n=126)		3-я (КГ, без НТД; n=29)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эпителий плоский								
Немного	22	28,0	12	25	34	26,9	13	44,8
Умеренно	41	52,5	28	58,3	69	54,7	12	41,3
Значительно	15	19,2	8	16,6	23	18,2	4	13,7
Лейкоциты								
0–10	26	33,3	28	58,3	54	42,8	15	51,7
11–30	23	29,4	14	29,1	37	29,3	10	34,4
>30	29	37,1	6	12,5	35	27,7	4	13,7
Микрофлора								
Палочковая	27	34,6	24	50,0	51	40,4	10	34,4
Коккобациллярная	13	16,6	2	4,1	15	11,9	0	0
Кокковая	18	23,0	8	16,6	26	20,6	7	24,1
Смешанная флора	20	25,6	13	27,0	33	26,1	12	41,3
Ключевые клетки	19	24,3	16	33,3	35	27,7	4	13,7
Элементы грибов	17	21,7	11	22,9	28	22,2	2	6,8
Морфотипы строгих анаэробов	0	0	0	0	0	0	0	0
Эритроциты	0	0	0	0	0	0	0	0

По результатам манометрического исследования сила сокращений мышц характеризовалась как очень слабая и слабая, что соответствует 1–2 баллам по шкале Оксфорда и подтверждает НТД. При сравнении 1 и 2-й группы были выявлены статистические значимые различия (p<0,001).

Для верификации диагноза НТД все пациентки были направлены на сонографическое исследование промежности, при котором в первую очередь учитывают такие параметры, как состояние сухожильного центра промежности, наличие или отсутствие асимметрии и деформации сухожильного центра промежности (табл. 4).

У всех обследованных женщин с НТД высота сухожильного центра была меньше по сравнению с КГ (p<0,001). При межгрупповом сравнении у пациенток из 1-й группы высота сухожильного центра в 1,5 раза меньше по сравнению со 2-й группой (p<0,001). Статистически значимых различий между группами не было выявлено по таким параметрам, как асимметрия и деформация сухожильного центра (p=0,007; p=0,053).

Далее были оценены мышечные структуры ТД, а именно: толщина m. puborectalis; расстояние между пучками m. bulbocavernosus; толщина m. bulbocavernosus (табл. 5). Оценка данных параметров проводилась для выявления признаков перенесенной травмы промежности и ее рубцовых изменений.

Сонографически мышечные дефекты (рубцовые изменения) были представлены как гиперэхогенные включения в гипоэхогенной структуре мышц. Важно отметить, что рубцовые изменения были выявлены у меньшей части женщин из КГ (без НТД). У женщин из 1-й группы показатели несколько хуже по сравнению со 2-й группой (p<0,001).

По завершении комплексного перинеологического исследования у всех пациенток был определен уровень pH влагалищной среды с помощью индикаторных полосок (табл. 6).

Нормальные значения pH достоверно чаще были обнаружены у женщин КГ (p<0,001). Значения pH>5,0 встречались у женщин с НТД по сравнению с КГ. При сравнении двух основных групп статистически значимых различий не наблюдалось (p>0,05).

Для оценки биоценоза влагалища всем пациенткам были выполнены микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, бактериологическое исследование отделяемого из заднего свода влагалища, ПЦР-диагностика в режиме real-time (Фемофлор Скрин); табл. 7.

При сравнении групп статистически значимой разницы выявлено не было (p>0,05). Однако обращает на себя внимание, что у каждой 3-й женщины с НТД преобладало большее количество лейкоцитов (более 30), при этом смешанная флора чаще встречалась у женщин КГ без НТД. При сравнении двух основных групп у женщин из 1-й группы выявлена грамположительная флора (коккобациллярная и кокковая), ключевые клетки и элементы дрожжеподобных грибов распространены у женщин 2-й группы.

Для более детальной оценки состояния микрофлоры влагалища проанализирована бактериологическая характеристика отделяемого из влагалища и проведена скрининговая оценка методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени для выявления патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (табл. 8, 9).

Бактериологическое исследование биоматериала, целью которого было выделение условно-патогенных микроорганизмов (возбудителей неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний), показало,

Таблица 8. Бактериологическая характеристика микрофлоры влагалища
Table 8. Bacteriological characteristics of vaginal flora

Группы	1-я (n=78)		2-я (n=48)		Всего с НТД (n=126)		3-я (КГ, без НТД; n=29)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рост микрофлоры не выявлен	48	61,5	32	66,7	80	63,4	25	86,2
Candida albicans	10	12,8	6	12,5	16	12,6	3	10,3
Klebsiella pneumoniae	3	3,8	1	2,1	4	3,1	0	0,0
Escherichia coli	6	7,7	4	8,3	10	7,9	0	0,0
Escherichia faecalis	2	2,6	2	4,2	4	3,1	0	0,0
Staphyllococcus haemolyticus	3	3,8	1	2,1	4	3,1	0	0,0
Staphylococcus aureus	6	7,7	1	2,1	7	5,5	0	0,0
Streptococcus agalacticae	0	0,0	1	2,1	1	0,8	0	0,0

Таблица 9. Количественная структура микробиоценоза влагалища у обследованных женщин (гэ/мл)
Table 9. Quantitative structure of vaginal microbiocenosis in surveyed women, gEq/mL

Микроорганизмы	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=21)	3-я группа (n=11)
	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)
Lactobacillus spp.	6,8 (6,1–8,1)	7,5 (6,5–8,1)	7,7 (7,3–8,2)
Gardnerella vaginalis + *Prevotella bivia* + *Porphyromanas* spp.	7,5 (7,1–7,8)	5,1 (3,6–7,1)	3,4 (3,6–4,6)*
Candida spp.	3,7 (3,2–4,9)	4,1 (3,2–5,8)	3,8 (3,1–4,5)
Ureaplasma spp.	4,1 (3,3–4,5)	4,4 (4–5,3)	4,1 (3,6–5,5)
Mycoplasma hominis	4,5 (1,8–5,3)	5,6 (3,6–6,2)	1,4 (1,4–1,4)
Mycoplasma genitalium/Trichomonas vaginalis/ Chlamydia trachomatis/Cytomegalovirus/Herpes simplex virus 1/2	0	0	0

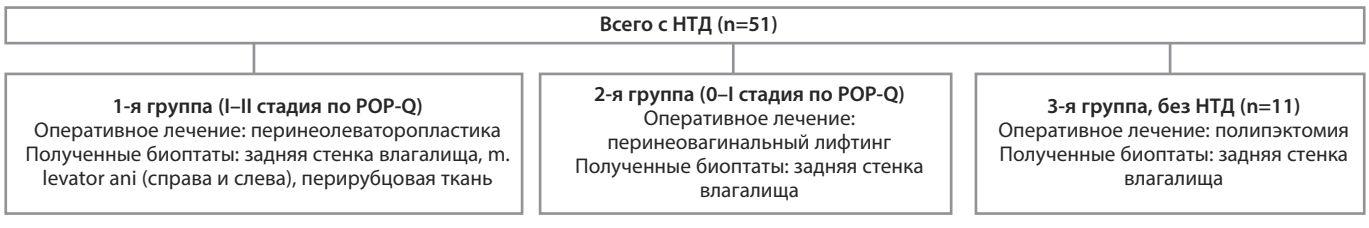
*Статистически значимые различия при сравнении 1 и 3-й группы (p=0,0004).

Таблица 10. Верификация дисбиоза влагалища
Table 10. Vaginal dysbiosis verification

Группы	Бактериальный вагиноз		Неспецифический вагинит		Вульвовагинальный кандидоз	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n=78)	32	41,0	29	37,1	10	12,8
2-я (n=48)	16	33,3	6	12,5	6	12,5
Всего с НТД (n=126)	48	38,0*	35	27,7*	16*	12,6
3-я (КГ, без НТД; n=29)	0	0	1	3,4	1	3,4

*Статистически значимые различия при сравнении 1 и 2-й групп с 3-й (p<0,001).

Рис. 1. Схема получения биоптатов тканей промежности.
Fig. 1. Scheme of perineal tissue biopsy sample collection.



что разнообразный спектр выявленных микроорганизмов наблюдается у женщин с НТД, в то время как у женщин из КГ в большинстве случаев роста микрофлоры выявлено не было. При межгрупповом сравнении статистически значимых различий выявлено не было (p>0,05).

Исследование количественной составляющей вагинальной микробиоты методом ПЦР показало интересную особенность: у пациенток с НТД преобладали облигатно-анаэробные микроорганизмы, в частности *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromanas* spp., над лактобактериями. Условный нормоценоз зарегистрирован у пациенток КГ.

На основе жалоб пациенток, объективного осмотра и результатов микроскопического исследования, отделяемого из влагалища, был выставлен соответствующий диагноз (табл. 10).

Бактериальный вагиноз был выявлен почти у каждой четвертой пациентки с НТД по сравнению с КГ (p<0,001). При межгрупповом сравнении статистически значимой разницы выявлено не было, однако неспецифический вагинит и бактериальный вагиноз

Таблица 11. Морфологическое исследование ткани задней стенки влагалища
Table 11. Morphological assessment of posterior vaginal wall tissue

Группы	Нормальная ткань		Фиброз ткани		Воспалительная инфильтрация	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n=30)	13	43,3	12	40,0	5	16,7
2-я (n=21)	12	57,1	3	14,2	6	28,6
Всего с НТД (n=51)	25	49	15	29,4*	11	21,5*
3-я (КГ, без НТД; n=11)	11	100	0	0,0	0	0,0

*Статистически значимые различия при сравнении 1 и 2-й групп с 3-й (p=0,013).

Рис. 2. Стенка влагалища с выраженной воспалительной инфильтрацией в сочетании с мелкими фокусами фиброза (окраска гематоксилином и эозином, ув. 10).
Fig. 2. Vaginal wall with severe inflammatory infiltration and small foci of fibrosis (hematoxylin and eosin stain), 10x magnification.

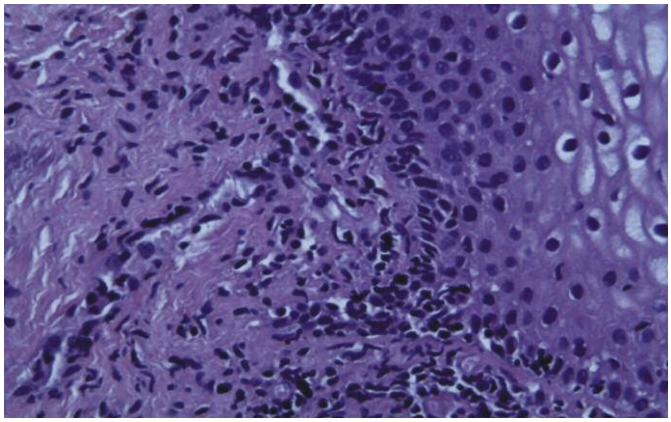


Рис. 3. Стенка влагалища с выраженной воспалительной инфильтрацией в сочетании с мелкими фокусами фиброза (окраска по Маллори, ув. 10).
Fig. 3. Vaginal wall with severe inflammatory infiltration and small foci of fibrosis (Mallory stain), 10x magnification.

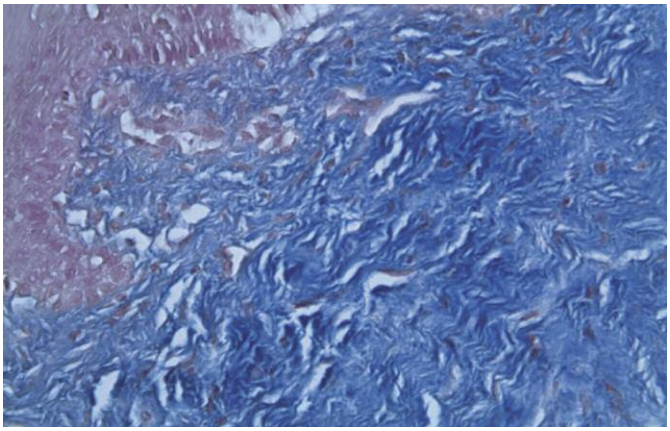


Таблица 12. Морфологическое исследование m. levator ani
Table 12. Morphological assessment of m. levator ani

	Фиброз m. levator ani, Me (Q1–Q3), %		Воспаление m. levator ani	
	слева	справа	абс.	%
1-я группа (n=30)	50,0 (30–60)	50,0 (50–70)	6	20

Таблица 13. Морфологическая картина m. levator ani и околорубцовой зоны мышц у пациенток с акушерской травмой в анамнезе
Table 13. Morphological features of m. levator ani and the scarred area of muscles in patients having a history of obstetric trauma.

	Акушерская травма		Фиброз, Me (Q1–Q3), %		
			Перирубцовая зона	m. levator ani слева	m. levator ani справа
1-я группа (n=30)	да	12 (40)	60 (58–70)	70 (70–90)	50 (30–70)
	нет	18 (60)	–	50 (30–80)	30 (10–90)

чаще выявляли у пациенток 1-й группы (НТД I–II стадии по POP-Q).

Учитывая полученные данные, мы сделали предположение о влиянии рецидивирующего/длительно существующего дисбиоза влагалища на подлежащие ткани. Для подтверждения теории о морфологических изменениях тканей промежности у женщин с НТД мы исследовали биоптаты четырех локализаций: задняя стенка влагалища, мышца, поднимающая задний проход с двух сторон, и у части пациенток – перирубцовая ткань. В зависимости от вида оперативного вмешательства были взяты доступные биоптаты тканей (рис. 1). Результаты обобщены в табл. 11.

Интересно то, что изменения в стенке влагалища зафиксированы только у пациенток с НТД. При сравнении групп выявлено: в 1-й группе фиброз стенки встречался у каждой 4-й женщины, при этом воспалительная инфильтрация встречалась чаще у женщин 2-й группы.

Морфологические изменения задней стенки влагалища по типу воспалительной инфильтрации и фиброза стенки встречались у пациенток 1 и 2-й групп (рис. 2, 3).

При микроскопическом исследовании фрагмента стенки влагалища, покрытого многослойным плоским эпителием, в собственной пластинке слизистой обнаружены полнокровные сосуды, мелкоочаговая воспалительная инфильтрация, состоящая из лимфоцитов,

плазмоцитов (рис. 2). Мелкий фокус фиброза окрашен в более насыщенный синий цвет и имеет характерную морфологическую картину (рис. 3).

Интересный факт, что при исследовании мышечной ткани фиброз разной степени выраженности был выявлен у всех исследованных пациенток. В среднем фиброз в изученных биоптатах занимал 1/2 площади мышечной ткани. Выраженность процесса с одинаковой частотой встречалась слева и справа. Удивительным оказалось выявление воспалительной реакции в мышечной ткани, при этом воспалительные изменения были обнаружены у пациенток с большей степенью фиброза в исследованных материалах (табл. 12).

У 40% пациенток с указанием на акушерскую травму промежности была оценена доля фиброза в области рубца, данные представлены в табл. 13.

Доля фиброза околорубцовой области была ожидаема у пациенток с большей степенью фиброза, при этом процентное соотношение в самой области было сопоставимо с долей фиброза в удаленных от рубца биоптатах, что говорит о равномерных процессах замещения нормальной ткани.

Заключение

Анализируя полученные результаты, следует считать, что помимо «классических» жалоб ведущей жалобой у женщин с НТД являются состояния, связанные с нарушением биоценоза влагалища. Таким образом, начальные проявления НТД протекают с невыраженной, но характерной симптоматикой, являются пусковым фактором прогрессирования течения заболевания вплоть до ПТО. Воспалительные изменения в стенке влагалища приводят к нарушению коллагенизации и потере эластических свойств, а это, в свою очередь, усугубляет зияние половой щели. В результате снижается барьерная функция входа влагалища и изменяется микробиоценоз, который невозможно восстановить, пока сомкнутое состояние половой щели анатомически не будет восстановлено.

При стандартной микроскопической оценке отделяемого из влагалища статистической разницы между женщинами, страдающими НТД, и женщинами КГ (без НТД) выявлено не было, поэтому для оценки состояния биоценоза влагалища целесообразно проведение комплексного обследования урогенитального тракта, включающее помимо стандартного микроскопического исследования отделяемого из влагалища количественной оценки состава микрофлоры с помощью ПЦР в режиме реального времени для правильной постановки диагноза. Можно сделать вывод, что рецидивирующие нарушения микрофлоры влагалища при НТД не только клинически проявляют синдром, но и, вероятно, включаются в патогенез его формирования. Нарушение биотопа влагалища, по всей видимости, приводит к морфологическим изменениям тканей промежности. Поскольку воспалительные процессы встречались не только в стенке влагалища, но и в мышцах ТД, мы предполагаем, что именно этот аспект является основой для нарушений трофики последующей фиброзной деградации мышечной ткани, включаясь в патогенез дальнейшего ПТО. По всей вероятности, грамотная оценка состояния биоценоза, ранняя диагностика НТД и своевременная коррекция дисбиотических расстройств могут отсрочить прогрессирование ПТО.

Вклад авторов. Все авторы внесли значительный вклад в разработку концепции, проведение исследования, подготовку статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р. и др. Перинеология. Эстетическая гинекология. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020; с. 416.
   Radzinskii V.E., Orazov M.R., Toktar L.R. et al. Perineologiia. Esteticheskaia ginekologiia. Pod red. V.E. Radzinskogo. M.: Redaktsiia zhurnala StatusPraesens, 2020; p. 416 (in Russian).
2. Токтар Л.Р. Женская пролаптология: от патогенеза к эффективности профилактики и лечения. Акушерство и гинекология. 2017; 3: 101–10.
   Toktar L.R. Zhenskaia prolaptologiia: ot patogeneza k effektivnosti profilaktiki i lecheniia. Akusherstvo i ginekologiia. 2017; 3: 101–10 (in Russian).
3. Weintraub AY, Glinter H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. Int Braz J Urol 2020; 46 (1): 5–14. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581
4. Zhang YH, Lu YX, Liu X et al. [A five-year analysis of effect on transvaginal high uterosacral ligament suspension with or without native-tissue repair for middle compartment defect]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2019; 54 (7): 445–51. [Chinese.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2019.07.003. PMID: 31365956.
5. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология"».
   Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.10.2020 №1130n «Ob utverzhdenii Poriadka okazaniia meditsinskoi pomoshchi po profiliu "Akusherstvo i ginekologiia"» (in Russian).
6. Клинический протокол «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин». 2019.
   Klinicheskii protokol «Diagnostika i lechenie zabolevanii, soprovozhdaiushchikhsia patologicheskimi vydeleniiami iz polovykh putei zhenshchin». 2019 (in Russian).
7. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия v. 2.0. М.: StatusPraesens, 2017.
   Radzinskii V.E. Akusherskaia agressiia v. 2.0. M.: StatusPraesens, 2017 (in Russian).
8. Barber MD, Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J 2013; 24 (11): 1783–90. DOI: 10.1007/s00192-013-2169-9
9. Pushkar DY, Kasyan GR, Popov AA. Robotic sacrocolpopexy in pelvic organ prolapse: a review of current literature. Curr Opin Urol 2021; 31 (6): 531–6. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000932. PMID: 34506336.
10. Dietz HP, Chavez-Coloma L, Friedman T, Turel F. Pelvic organ prolapse in nulliparae. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2022; 62 (3): 420–5. DOI: 10.1111/ajo.13481. PMID: 35048356; PMCID: PMC9305753.
11. Schulten SFM, Claas-Quax MJ, Weemhoff M et al. Risk factors for primary pelvic organ prolapse and prolapse recurrence: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2022; 227 (2): 192–208. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.04.046. PMID: 35500611.
12. Deprest JA, Cartwright R, Dietz HP et al. International Urogynecological Consultation (IUC): pathophysiology of pelvic organ prolapse

(POP). Int Urogynecol J 2022; 33 (7): 1699–710. DOI: 10.1007/s00192-022-05081-0. PMID: 35267063.
13. Dieter AA, Balk EM, Kanter G et al. Sexual function after pelvic organ prolapse surgery: a systematic review comparing different approaches to pelvic floor repair. Am J Obstet Gynecol 2021; 225 (5): 475.e1-475.e19. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.05.042. PMID: 34087227.
14. Li Y, Nie N, Gong L et al. Structural, functional and molecular pathogenesis of pelvic organ prolapse in patient and Loxl1 deficient mice. Aging (Albany NY) 2021; 13 (24): 25886–902. DOI: 10.18632/aging.203777. PMID: 34923484; PMCID: PMC8751609.
15. Hickman LC, Tran MC, Davidson ERW et al. Pelvic organ prolapse recurrence in young women undergoing vaginal and abdominal colpopexy. Int Urogynecol J 2020; 31 (12): 2661–7. DOI: 10.1007/s00192-019-04139-w. PMID: 31828397.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Токтар Лилия Равильевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: toktarly@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4363-3620

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536; SPIN-код: 1006-8202

Пак Вероника Евгениевна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: pve2609@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5485-3883

Гайфуллин Рустам Фатихович – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: rustam_gaifulin1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2485-3994

Михалева Людмила Михайловна – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», засл. деят. науки РФ. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X; SPIN-код: 2086-7513

Мидибер Константин Юрьевич — науч. сотр. лаб. клинической морфологии НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», ассистент каф. патологической анатомии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: midiberkonst@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1426-968X; SPIN-код: 6891-6636

Самсонова Ирина Алексеевна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: Iris.samsonova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9403-2921

Камарова Зарина Нозимовна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: zarinakamarova3396@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8800-1467

Достиева Шахло Мохмадалиевна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: dushanbinka_93@mail.ru

Поступила в редакцию: 10.10.2023
Поступила после рецензирования: 18.10.2023
Принята к публикации: 26.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Liliya R. Toktar – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: toktarly@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4363-3620

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536; SPIN code: 1006-8202

Veranika E. Pak – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: pve2609@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5485-3883

Rustam F. Gaifullin – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: rustam_gaifulin1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2485-3994

Lyudmila M. Mikhaleva – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X; SPIN code: 2086-7513

Konstantin Yu. Midiber – Research Officer, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Assistant, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: midiberkonst@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1426-968X; SPIN code: 6891-6636

Irina A. Samsonova – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: Iris.samsonova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9403-2921

Zarina N. Kamarova – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: zarinakamarova3396@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8800-1467

Shakhlo M. Dostieva – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: dushanbinka_93@mail.ru

Received: 10.10.2023
Revised: 18.10.2023
Accepted: 26.10.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00309

Клинико-анамнестический портрет пациентки с генитальным пролапсом

Л.Р. Токтар✉, М.Р. Оразов, М.С. Лологаева, Д.Г. Арютин, И.А. Самсонова, Р.Ф. Гайфуллин, Ш.М. Достиева, З.Н. Камарова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
✉*toktarly@yandex.ru*

Аннотация

Введение. Пролапс тазовых органов (ПТО) – это одно из самых распространенных и неизученных заболеваний гинекологии, которое регистрируют у 60% женщин, и этот показатель не имеет тенденции к снижению. Единого мнения об этиологии и патогенезе генитальных пролапсов (ГП) до сих пор нет, несмотря на многочисленные исследования и выдвигаемые гипотезы. Определение предикторов развития ПТО, формирование групп высокого риска являются одним из ключевых пунктов превентивной стратегии менеджмента пациенток с ПТО.

Цель. Расширить представление о возможных факторах риска ПТО, определить клинико-анамнестический портрет женщины с ГП.

Материалы и методы. Проспективное когортное исследование выполнено в период с 2018–2020 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы». В исследование включены 110 пациенток, которые были распределены в группы в зависимости от выраженности ГП (1-я группа – опущение стенок влагалища, 2-я группа – неполное выпадение матки, 3-я группа – полное выпадение матки).

Результаты. При изучении клинико-анамнестических характеристик обследованных пациенток было выявлено, что группы сопоставимы по всем основным параметрам. Отмечались статистически значимые различия пациенток по возрасту (p<0,05): женщины пожилого возраста чаще встречались в группе с полным выпадением матки (3-я группа). Не выявлено статистически значимых различий (p>0,05) во всех группах по социальному статусу, табакокурению, аллергическим реакциям на лекарственные вещества, индексу массы тела, возрасту, менархе, продолжительности менструации. При оценке паритета группы были сопоставимы. При оценке экстрагенитальных заболеваний наблюдалось ожидаемо большее число пациенток в 3-й группе с гипертонической болезнью, что проявилось в статистически значимых различиях при сравнении групп (p<0,05). Также при анализе сопутствующих заболеваний отмечалась сравнительно малая доля женщин с варикозной болезнью, остеохондрозом, бронхиальной астмой и хроническим бронхитом, что подтвердилось отсутствием статистически значимых различий (p>0,05).

Заключение. Наиболее важным аспектом профилактики и прогнозирования ГП является формирование групп высокого риска по развитию тяжелых форм ПТО на основе клинико-анамнестических предикторов. Подобный таргетный подход позволяет предотвращать прогрессирование опущения до запущенных стадий, а также улучшить исходы консервативного и оперативного лечения пациенток.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, генитальный пролапс, опущение стенок влагалища, факторы риска развития пролапса тазовых органов.

Для цитирования: Токтар Л.Р., Оразов М.Р., Лологаева М.С., Арютин Д.Г., Самсонова И.А., Гайфуллин Р.Ф., Достиева Ш.М., Камарова З.Н. Клинико-анамнестический портрет пациентки с генитальным пролапсом. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 59–64. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00309

Clinical and anamnestic portrait of patient with genital prolapse

Liliya R. Toktar✉, Mekan R. Orazov, Milana S. Lologaeva, Dmitrii G. Ariutin, Irina A. Samsonova, Rustam F. Gaifullin, Shakhlo M. Dostieva, Zarina N. Kamarova

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
✉*toktarly@yandex.ru*

Abstract

Background. Pelvic organ prolapse (POP) is one of the most common and poorly understood gynecological diseases that is reported in 60% of women, and this indicator shows no downward trend. There is still no consensus on etiology and pathogenesis of genital prolapse (GP), despite numerous studies and hypotheses. Determining predictors of POP, allocating groups at high risk are among the key links of preventive strategy for management of patients with POP.

Aim. To expand the knowledge about the risk factors of POP, determine the clinical and anamnestic portrait of woman with genital GP.

Methods. The prospective cohort study was carried out in 2018–2020 at the Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology Course, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia. The study involved 110 patients divided into groups based on the GP severity (group I – vaginal prolapse, group II – incomplete uterine prolapse, group III – complete uterine prolapse).

Results. When studying the patients' clinical and anamnestic characteristics, it was found that the groups were comparable based on all major parameters. There were significant age differences between patients (p<0.05): elderly women were most often found in the group with complete uterine prolapse (group III). There were no significant differences (p>0.05) in social status, tobacco smoking, allergic reactions to medication, BMI, menarche, menstruation duration in all groups. Assessment of parity showed that the groups were comparable. Evaluation of extragenital diseases showed that there was a predictably larger number of patients with hypertension in group III, which was reflected by significant intergroup differences (p<0.05). The analysis of comorbidities also revealed a relatively small share of women with varicose veins, osteochondrosis, bronchial asthma and chronic bronchitis, which was confirmed by the lack of significant differences (p>0.05).

Conclusion. Allocation of groups at high risk of severe POP based on clinical and anamnestic predictors is the most important aspect of prevention and prediction of GP. Such targeted approach will make it possible to prevent prolapse progression to advanced stages and improve the outcomes of conservative and surgical treatment of patients.

Key words: pelvic organ prolapse, genital prolapse, vaginal prolapse, risk factors of pelvic organ prolapse.
For citation: Toktar L.R., Orazov M.R., Samsonova I.A., Gaifulin R.F., Dostieva Sh.M., Kamarova Z.N. Clinical and anamnestic portrait of patient with genital prolapse. *Clinical review for general practice.* 2023; 4 (9): 59–64 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00309

Введение

Пролапс тазовых органов (ПТО) – это одно из самых распространенных и неизученных заболеваний гинекологии, которое регистрируют у 60% женщин [1].

Частота возникновения данного заболевания не имеет тенденции к снижению [2, 3] ввиду не только общего старения популяции, но и «омоложения» недостаточности тазового дна (НТД). Подобная ситуация в мире влечет за собой увеличение количества оперативных вмешательств по поводу пролапса. Важно отметить, что оперативное лечение на сегодняшний день рекомендуют только при значимом снижении качества жизни в связи с пролапсом [4], а частота рецидивов после оперативного вмешательства достигает 30% [5]. Финансирование лечения генитального пролапса (ГП), а также многочисленных исследований, посвященных изучению данного недуга, занимает значимое место в расходах здравоохранения развитых стран [6].

ГП не является жизнеугрожающим состоянием, но при этом влияет не только на физическое, но и психоэмоциональное состояние женщины: нарушение физиологических отправлений, социальная изоляция и снижение качества жизни, сексуальная дисфункция на фоне пролапса приводят к низкой самооценке женщины, страдающей от опущения тазовых органов.

ПТО, как грыжа тазового дна, имеет длительный бессимптомный период, до явной анатомической манифестации порой проходят годы, а иногда и десятилетия [7]. Предшественником ГП по праву считается синдром НТД [8]. При НТД в ходе ряда дистрофических и дегенеративных процессов происходит формирование грыжевых ворот с последующей манифестацией НТД в симптомный ПТО.

Исследователи всего мира на протяжении многих лет ведут дискуссию о причинах возникновения опущения и выпадения женских половых органов. Единого мнения об этиологии и патогенезе ГП до сих пор нет [9]. Существующие представления о возможных факторах риска весьма разнообразны, среди них: беременность и роды, в том числе осложнившиеся акушерской травмой промежности, особенности конституции женщины и недостаточность параметральной клетчатки, патология связочного аппарата матки, хроническое повышение внутрибрюшного давления, гипоэстрогения, системная дисплазия соединительной ткани, нарушения иннервации и кровообращения тазового дна, биохимические изменения в тканях промежности, генетическая обусловленность. Разрозненность мнений по поводу этиологии, патогенеза НТД и ПТО, отсутствие патогенетически обоснованных методов прогнозирования, а также полного понимания всех стадий процесса десценции тазовых органов и осознанного подбора методов лечения определяют актуальность данного исследования.

Цель исследования – расширить представление о возможных факторах риска ПТО, определить клинико-анамнестический портрет женщины с ГП.

Методы исследования

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Работа выполнена в период 2018–2020 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (заведующий кафедрой – В.Е. Радзинский) в гинекологическом отделении (заведующий отделением – Д.Г. Арютин) ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» г. Москвы, в которое обратились женщины по направлению из женской консультации для планового хирургического лечения гинекологических болезней. Выборка формировалась случайно, согласно предварительно сформированным критериям включения и исключения в исследование, во время амбулаторной подготовки женщин к поступлению в стационар.

Критерии включения в исследование:
- НТД;
- пролапс гениталий (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – N81.8, N81.2, N81.3);
- роды в анамнезе (одни и более);
- информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения:
- рецидив пролапса гениталий;
- гистерэктомия в анамнезе;
- злокачественные заболевания различного генеза.

Для исследования были обследованы и отобраны 110 пациенток разных возрастных групп (от репродуктивного до постменопаузального).

Пациентки были распределены на группы в соответствии с диагнозами по Международной классификации болезней 10-го пересмотра после оценки стадий ПТО по классификации POP-Q:
- 1-я группа – 40 пациенток с опущением стенок влагалища (36,36%);
- 2-я группа – 37 пациенток с неполным выпадением матки (33,63%);
- 3-я группа – 33 пациентки с полным выпадением матки (30%).

В ходе проведения исследования оценивались жалобы пациенток, их соматический, социальный и гинекологический анамнез, антропометрические данные.

Статистическая обработка производилась с помощью программного пакета SPSS 7.5 для Windows (IBM Analytics, США) и Microsoft Excel v. 11.8 (Microsoft, США). Рассчитывали средние арифметические (M) и стандарт-

Таблица 1. Характер жалоб пациенток
Table 1. Patients' complaints

	Дискомфорт и тяжесть в области промежности		Нарушение мочеиспускания		Боли и дискомфорт при половом акте	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я группа – опущение стенок влагалища (n=40)	27*	67,5	17**	42,5	22	48,9
2-я группа – неполное выпадение матки (n=37)	31	83,8	6	16,2	17	45,9
3-я группа – полное выпадение матки (n=33)	31	93,9	2	6,1	6***	18,2
Всего с ПТО (n=110)	89	80,9	25	22,7	45	40,9

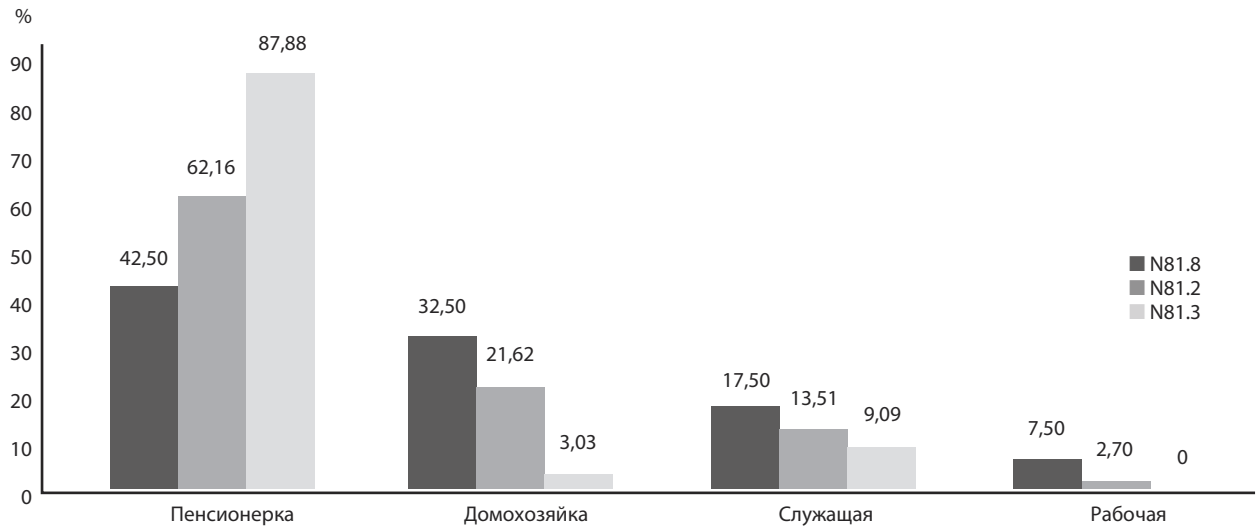
*Статистически значимые различия при сравнении 1 и 3-й групп (p<0,05); **статистически значимые различия при сравнении 1-й группы со 2 и 3-й (p<0,05); ***статистически значимые различия при сравнении 1 и 2-й групп с 3-й (p<0,05).

Таблица 2. Возраст обследованных женщин (лет)
Table 2. Age of surveyed women, years

	min	max	Mean±SD
1-я группа – опущение стенок влагалища (n=40)	29	74	54,3±11,6
2-я группа – неполное выпадение матки (n=37)	37	77	61,3±9,8
3-я группа – полное выпадение матки (n=33)	59	82	69,0±6,7
Всего с ПТО (n=110)	29	82	61,0±11,3*

*Выявлены значимые различия при сравнении всех групп (p<0,05).

Рис. 1. Распределение социального статуса пациенток (%).
Fig. 1. Distribution of patients by social status (%).



ное отклонение (SD). За критическое значение уровня значимости принимали p<0,05. Для непараметрических характеристик использовались показатели частоты признака (%). Для проверки статистических различий долей (%) выраженности анализируемого признака в сравниваемых группах применялся многофункциональный критерий углового преобразования Фишера или критерий согласия Пирсона χ^2.

Результаты

Жалобы

Наиболее частыми жалобами был дискомфорт и тяжесть в области промежности. Более 1/3 пациенток (40,9%) испытывали боли и дискомфорт при половом акте. На учащенные позывы к мочеиспусканию и недержание мочи жаловалась 22,7% обследованных пациенток (при этом подавляющее большинство из 1-й

Таблица 3. Число пациенток в постменопаузе
Table 3. Number of postmenopausal patients

	Половая жизнь у обследованных пациенток	
	абс.	%
1-я группа – опущение стенок влагалища (n=40)	26	65,0
2-я группа – неполное выпадение матки (n=37)	31	83,8
3-я группа – полное выпадение матки* (n=33)	32	96,9
Всего с ПТО (n=110)	89	80,9
*Выявлены значимые различия при сравнении 1 и 3-й групп (p<0,05).		

группы – 17 из 25, 68%). Подробные данные о характере жалоб и распределении по группам представлены в табл. 1.

Социальный анамнез

При анализе возраста группы значимо отличались между собой (табл. 2). Ожидаемо, наиболее молодые пациентки оказались в 1-й группе, а большинство женщин пожилого возраста вошли в 3-ю группу. При оценке социального статуса не было выявлено достоверных отличий между группами исследования (рис. 1)

Следует отметить, что большинство пациенток были пенсионерками. Обращает на себя внимание также низкая доля женщин рабочих профессий.

Соматический анамнез

Соматический анамнез отягощен у большинства опрошенных женщин – 72 (65,5%). Основная часть экстрагенитальных заболеваний касалась сердечно-сосудистой системы – 61,4%, остальные группы заболеваний – не более 10%. Хронические заболевания легких, клинически проявляющимся кашлем, отмеченные как один из факторов риска прогрессирования ГП, выявлены не были. Каждая пятая пациентка страдала варикозной болезнью, однако статически достоверных различий не найдено (p>0,05). Остеохондроз в анамнезе был указан у небольшого числа пациенток, но при его анализе были выявлены статистически достоверные различия между группами (p<0,05). Заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, щитовидной железы, нервной системы встречались одинаково редко и не показали статистически значимых различий (p>0,05).

При анализе наличия вредных привычек у пациенток с ПТО и НТД было выявлено, что все опрошенные практически не употребляли алкоголь и редко курили (всего 11,8% от всей выборки). Нами не выявлено влияния курения на степень ПТО при сравнении групп (p>0,05).

Аллергическая реакция на прием лекарственных средств наблюдалась у 16 (14,5%) пациенток из всей выборки. Влияния аллергических реакций на лекарственные средства на степень ПТО при сравнении групп также не выявлено (p>0,05).

Гинекологический анамнез

При изучении анамнестических данных гинекологического анамнеза (возраст менархе, длительность менструального цикла, продолжительность менструаций, возраст начала половой жизни) значимых различий не выявлено. Из 110 пациенток 21 (19,1%) находилась в репродуктивном периоде, остальные пациентки были в постменопаузе (табл. 3).

Таблица 4. Паритет
Table 4. Parity

	min	max	Mean±SD
1-я группа – опущение стенок влагалища (n=40)	1	4	2±1
2-я группа – неполное выпадение матки (n=37)	1	4	2±1
3-я группа – полное выпадение матки (n=33)	1	3	2±1
Всего с ПТО (n=110)	1	4	2±1

Отмечались значимые различия между 1 и 3-й группами обследованных пациенток (p<0,05) ввиду большего числа пациенток репродуктивного возраста в 1-й группе.

При сравнении продолжительности постменопаузы у обследованных пациенток отмечались статистически значимые различия во всех группах (p<0,05): средняя продолжительность постменопаузы в 1-й группе составила 6,6±8,2 года, во 2-й – 11,5±8,0 года, а в 3-й – 19,3±8,6 года. Однако ввиду различного возраста исследуемых пациенток во всех группах наблюдались женщины с наличием или отсутствием половой жизни (см. табл. 3).

В 3-й группе пациенток, живущих половой жизнью, было значительно меньше, чем в 1 и 2-й группах, что подтверждается статистически значимыми различиями при сравнении 1 и 2-й групп с 3-й (p>0,05).

При анализе числа беременностей в анамнезе у исследуемых пациенток статистически значимых различий не выявлено (p<0,05). При оценке паритета у женщин с ПТО и в 1, и во 2-й группах максимальное число родов незначительно преобладало по сравнению с 3-й группой, что подтвердилось статистически значимыми различиями при сравнении 1 и 2-й групп с 3-й (p<0,05); табл. 4.

У 15 (13,6%) из 110 пациенток с ПТО наблюдались самопроизвольные аборты, но не более двух. При анализе репродуктивного анамнеза пациенток не было выявлено статистически значимых различий по количеству медицинских абортов и самопроизвольных прерываний беременности (p>0,05).

Таблица 5. Травматические повреждения промежности в родах
Table 5. Perineal trauma in labor

	Пациентки с травмой промежности	
	абс.	%
1-я группа – опущение стенок влагалища (n=40)	16	40,0
2-я группа – неполное выпадение матки (n=37)	17	45,9
3-я группа – полное выпадение матки (n=33)	16	48,5
Всего с ПТО (n=110)	49	44,5

Примечание. Статистически значимых различий при сравнении групп нет (p>0,05).

Таблица 6. Период от первых родов до манифестации ПТО (лет)
Table 6. Time between the first delivery and POP manifestation, years

	min	max	Mean±SD
1-я группа – опущение стенок влагалища (n=40)	0	47	26,2±13,2
2-я группа – неполное выпадение матки (n=37)	1	48	31,0±12,3
3-я группа – полное выпадение матки (n=33)	20	56	41,3±8,9*
Всего с ПТО (n=110)	0	56	32,3±13,2

*Выявлены статистически значимые различия при сравнении 3-й группы с 1 и 2-й (p<0,05).

Таблица 7. ИМТ (кг/м^2)
Table 7. Body mass index (kg/m^2)

	min	max	Mean±SD
1-я группа – опущение стенок влагалища (n=40)	19,9	42,6	28,2±4,1
2-я группа – неполное выпадение матки (n=37)	18,7	39,8	37,9±3,9
3-я группа – полное выпадение матки (n=33)	23,1	39,7	28,1±3,0
Всего с ПТО (n=110)	18,7	42,6	28,8±3,7

Примечание. Статистически значимых различий при сравнении групп нет (p>0,05).

У всех пациенток с травматическими повреждениями промежности в анамнезе при гинекологическом осмотре отмечались старые рубцовые изменения промежности, особенно в области задней спайки (табл. 5).

Однако при анализе данных о травматических повреждениях промежности в родах не выявлено статистически значимых различий (p>0,05), акушерские травмы встречались с одинаковой частотой во всех исследованных группах.

При анализе данных по гинекологическим заболеваниям также не выявлено статистически значимых различий. Стоит отметить, что каждая третья пациентка в анамнезе перенесла невоспалительные заболевания шейки матки (31,8%), а каждая четвертая (22,7%) – доброкачественные заболевания тела матки. Доброкачественные заболевания яичников, гиперпластические процессы эндометрия и эндометриоз встречались достаточно редко (7,2, 11,8 и 3,6% пациенток соответственно). Среди обследованных пациенток не было отмечено воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе.

Во всех группах встречались женщины, обратившиеся как сразу при проявлении жалоб, так и в отдаленные периоды от манифестации заболевания. Статистически значимых различий между группами по поводу продолжительности периода манифестации не выявлено (p>0,05): в 1-й группе среднее значение составило 4,2±3,2 года, во 2-й – 5,6±4,8 года, а в 3-й – 4,2±4,0 года.

При оценке периода от первых родов в анамнезе (табл. 6) выявлены статически значимые различия при сравнении групп (p<0,05).

Наибольший период манифестации от первых родов до первых жалоб отмечался в группе пациенток с полным выпадением матки.

Объективный статус

При изучении объективного статуса нами были оценены антропометрические данные пациенток в группах и рассчитан индекс массы тела (ИМТ). Данные представлены в табл. 7.

Распределение по ИМТ в каждой из групп и в общей выборке в целом было нормальным. Данные указывают, что у пациенток с опущением стенок влагалища (1-я группа) и полным выпадением матки (3-я группа) наблюдалось предожирение. В группе пациенток с неполным выпадением матки (2-я группа) отмечалось большее число женщин с 1–3-й степенью ожирения. Пациенток с дефицитом массы тела среди исследуемых не выявлено.

Обсуждение

Таким образом, клинико-анамнестический портрет пациентки с опущением тазовых органов весьма разнообразен. Отличительные характеристики пациенток с ГП: постменопаузальный период, продолжительность постменопаузы более 11 лет, наличие родов через естественные родовые пути в анамнезе, акушерская травма промежности, более 20 лет с момента первых родов, невоспалительные болезни шейки и тела матки в анамнезе, нарушение жирового обмена. Стоит отметить малую распространенность среди пациенток хронических заболеваний легких, которые зачастую называются среди предикторов развития тяжелых форм ГП.

Заключение

На сегодняшний день ПТО является одной из нерешенных и нерешаемых проблем современной гинекологии. Длительное бессимптомное течение НТД, отсутствие полноценного понимания патогенеза, а также четкой тактики менеджмента женщин с ГП приводят к зачастую запоздалому и неэффективному лечению.

В современной медицине наибольшую важность имеют стратификация рисков и профилактика дебюта заболевания до его манифестации. Именно поэтому наиболее важным аспектом профилактики и прогнозирования ГП является формирование групп высокого риска по развитию тяжелых форм ПТО на основе клинико-анамнестических предикторов. В нашем исследовании мы попытались определить ключевые характеристики пациенток групп высокого риска с целью оптимизации работы врача акушера-гинеколога при выявлении пациенток с НТД и начальными стадиями ГП. Подобный таргетный подход позволит предотвращать прогрессирование опущения до запущенных стадий, а также улучшить исходы консервативного и оперативного лечения пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Wu JM, Hundley AF, Fulton RG, Myers ER. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. Women: 2010 to 2050. Obstet Gynecol 2009; 114 (6): 1278–83.
2. Cheon C, Maher C. Economics of pelvic organ prolapse surgery. Int Urogynecol J 2013; 24 (11): 1873–6.
3. Horst W, Do Valle JB, Silva JC, Gascho CLL. Pelvic organ prolapse: prevalence and risk factors in a Brazilian population. Int Urogynecol J 2017; 28 (8): 1165–70.
4. Weintraub AY, Glinter H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. Int Braz J Urol 2020; 46 (1): 5–14. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581
5. Weintraub AY, Glinter H, Marcus-Braun N. Narrative Review of the Epidemiology, Diagnosis and Pathophysiology of Pelvic Organ Prolapse. International Braz J Urol 2020; 46 (1): 5–14.
6. Lua LL, Vicente ED, Pathak P et al. Comparative analysis of overall cost and rate of healthcare utilization among apical prolapse procedures. Int Urogynecol J 2017; 28 (10): 1481–8.
7. Barber MD, Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J 2013; 24 (11): 1783–90. DOI: 10.1007/s00192-013-2169-9
8. Tegerstedt G, Maehle-Schmidt M, Nyrén O, Hammarström M. Prevalence of symptomatic pelvic organ prolapse in a Swedish population. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2005; 16 (6): 497–503. DOI: 10.1007/s00192-005-1326-1
9. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р. и др. Перинеология. Эстетическая гинекология. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020.
Radzinskii V.E., Orazov M.R., Toktar L.R. et al. Perineologiia. Esteticheskaia ginekologiia. Pod red. V.E. Radzinskogo. M.: Redaktsiia zhurnala StatusPraesens, 2020 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лилия Р. Токтар – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: toktarly@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4363-3620

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536; SPIN-код: 1006-8202

Лологаева Милана Султановна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог гинекологического отд-ния ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана», ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: willin.41@mail.ru; ORCID:0000-0001-7468-0924

Арютин Дмитрий Геннадьевич — канд. мед. наук., ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; зав. гинекологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана». E-mail: aryutin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0258-8445; SPIN: 8235-5040

Самсонова Ирина Алексеевна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: Iris.samsonova@gmail.com; ORCID:0000-0002-9403-2921

Гайфуллин Рустам Фатихович – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: rustam_gaifulin1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2485-3994

Достиева Шахло Мохмадалиевна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: dushanbinka_93@mail.ru

Камарова Зарина Нозимовна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: zarinakamarova3396@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8800-1467

Поступила в редакцию: 09.10.2023
Поступила после рецензирования: 18.10.2023
Принята к публикации: 26.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Liliya R. Toktar – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: toktarly@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4363-3620

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536; SPIN code: 1006-8202

Milana S. Lologaeva – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: willin.41@mail.ru; ORCID:0000-0001-7468-0924

Dmitrii G. Ariutin – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: aryutin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0258-8445; SPIN code: 8235-5040

Irina A. Samsonova – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: Iris.samsonova@gmail.com; ORCID:0000-0002-9403-2921

Rustam F. Gaifullin – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: rustam_gaifulin1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2485-3994

Shakhlo M. Dostieva – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: dushanbinka_93@mail.ru

Zarina N. Kamarova – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: zarinakamarova3396@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8800-1467

Received: 09.10.2023
Revised: 18.10.2023
Accepted: 26.10.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00310

Факторы риска ректоцеле у женщин репродуктивного возраста

М.Р. Оразов✉[1], Л.М. Михалева[2], М.В. Крестинин[1], М.А. Союнов[1]

[1] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;
[2] Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия
✉*omekan@mail.ru*

Аннотация
В данной статье проведен систематический анализ данных современной литературы, касающихся паттернов возникновения опущения стенок влагалища с формированием ректоцеле. На данный момент несостоятельность тазового дна занимает одну из ведущих позиций в структуре гинекологических заболеваний. Однако исследования последних лет не дают четкого ответа о роли отдельных факторов риска и их сочетаний в развитии пролапса тазовых органов с формированием ректоцеле.
Ключевые слова: пролапс тазовых органов, опущение стенок влагалища, несостоятельность мышц тазового дна, ректоцеле.
Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Крестинин М.В., Союнов М.А. Факторы риска ректоцеле у женщин репродуктивного возраста. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 65–67. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00310

Intrauterine adhesions: old problem, new vision

Mekan R. Orazov✉[1], Lyudmila M. Mikhaleva[2], Michael V. Krestinin[1], Mukhammednazar A. Soiunov[1]

[1] Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
[2] Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia
✉*omekan@mail.ru*

Abstract
This article systematically analyses the data available in the current literature regarding the patterns of vaginal wall prolapse with rectocele formation. Pelvic floor insufficiency currently occupies one of the leading positions in the structure of gynaecological diseases. However, recent studies do not provide a clear answer on the role of individual risk factors and their combinations in the development of pelvic organ prolapse with rectocele formation.
Key words: pelvic organ prolapse, vaginal wall prolapse, pelvic floor muscle failure, rectocele.
For citation: Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Krestinin M.V., Soiunov M.A. Risk factors of rectocele in women of child-bearing age. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (9): 65–67 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00310

Введение

Несостоятельность мышц тазового дна до сих пор остается труднодиагностируемым заболеванием относительно других гинекологических проблем. В литературе связывают это с тем, что нет четких критериев диагностики, профилактики и прогнозирования, а также отсутствием жалоб у таких пациенток [1].

Пролапс тазовых органов (ПТО) – это опущение одной или более частей влагалища и матки [2]. Ректоцеле представляет собой грыжеподобное выпячивание прямой кишки через ректовагинальную перегородку [3].

ПТО в структуре гинекологических заболеваний занимает отнюдь не последнее место. Однако выявить точную распространенность трудно. Это может быть связано с разными факторами, но чаще всего с тем, что у многих женщин ПТО протекает бессимптомно [4]. По данным литературы, в зависимости от различных исследований распространенность ПТО составляет от 3 до 50% [3, 5]. Так, согласно анкетированию, распространенность ПТО колеблется от 2,9 до 8,3%, однако при гинекологическом обследовании достигает 50%. У данных пациенток наблюдался ПТО 1 или 2-й степени, а частота встречаемости 3-й степени составляла 2–3% [6].

Выпадение органов малого таза наблюдается среди женщин разной возрастной когорты: от 20 до 39 лет – у 20–50% пациенток, 50–59 лет – 31% и почти 50% – в возрасте 80 лет и старше [7]. Согласно прогнозам национального исследования, которое проводилось в США, к 2050 г. распространенность женщин, имеющих ПТО, увеличится до 46%, что будет соответствовать числу женщин более 5 млн. В связи с увеличением продолжительности жизни и изменением демографического состава с преобладанием женщин старше 65 лет в скорейшем времени ПТО станут серьезной проблемой для здоровья, снижающей качество жизни женщин [8]. Считается, что в женской популяции старше 50 лет распространенность ПТО составляет около 60% [9].

Частота проводимых реконструктивных операций по поводу ПТО увеличивается с каждым годом, однако в разных странах статистические данные варьируют. Так, в США она составляет 6,3%, а риск повторной операции – 30% [2]. В Австралии риск оперативных вмешательств в три раза выше и составляет около 19% [10]. Такая разница может быть объяснена разной оценкой степени ПТО, тактикой ведения, различиями в хирургической практике, внедрением но-

вых хирургических методов, оценкой качества жизни пациентки [3].

Факторы риска пролапса гениталий

На данный момент выделяют несколько паттернов развития ПТО, однако все они в той или иной степени ведут к изменению соединительнотканных структур тазового дна [11]. Выделяют [1, 3, 10, 12]:

- предрасполагающие немодифицируемые факторы: раса, этническая принадлежность, семейный анамнез, возраст, менопауза, генетическая предрасположенность;
- модифицируемые: профессия, ожирение, курение, инфекции;
- провоцирующие факторы, вызывающие повреждение мышц, соединительной ткани, сосудов, нервной системы: беременность, роды через естественные родовые пути, травмы промежности.

Высокий индекс массы тела напрямую влияет на развитие ПТО в связи с хроническим повышением внутрибрюшного давления, повреждением нервов и сопутствующими заболеваниями у людей, страдающих ожирением [13]. Метаболический синдром способствует ухудшению характеристик тканей из-за невропатии, генетического фона и дисплазии соединительной ткани [14].

Известно, что имеется генетическая предрасположенность к развитию ПТО. У женщин с отягощенным семейным анамнезом частота встречаемости пролапса в 2,5 раз выше, чем в общей популяции. Также развитие ПТО в молодом возрасте связывают с наличием пролапсов у родственников первой степени родства [15, 16].

Западными коллегами была найдена связь между нарушением качества коллагена и развитием ПТО, что также указывает на генетическую предрасположенность. Прочность коллагена, который является компонентом соединительной ткани организма, а также тип коллагена и способность организма заменять поврежденный коллаген определяются генетическими детерминантами [17–19]. Коллаген 1-го типа – основной коллаген связочного аппарата – является самым прочным. Основой экстрацеллюлярного матрикса служит коллаген 3 и 4-го типа. По данным исследования, при развитии ПТО у женщин преобладает коллаген 3 и 4-го типа, а содержание коллагена 1-го типа ниже, чем у пациенток с нормальным состоянием тазового дна [20]. Сохранность структур коллагеновых фибрилл требует нормальную экспрессию генов, отвечающих за его биосинтез. Все изменения, которые происходят на генетическом уровне, в результате образования или разрушения коллагена могут ухудшать или ускорять клиническое течение ПТО [21].

Отягощенный акушерский анамнез, наличие двух и более родов, травматизация родовых путей являются одним из основных факторов развития ПТО [3]. Первые и вторые роды считаются наиболее травматичными для женщины. В результате исследования, у женщин после первых родов вероятность развития ПТО в четыре раза выше, а после повторных – в 8,4 раза выше, чем у нерожавших женщин [22].

Рецепторы эстрогена могут быть обнаружены среди других тканей, в ядрах клеток соединительной ткани, в слизистой оболочке влагалища, в мышце, поднимающей задний проход, и в маточно-крестцовых связках, из которых маточно-крестцовая и кардинальные связки являются важными компонентами поддержки органов [15]. Концентрация коллагена во влагалище определяется равновесием между метаболизмом и катаболизмом. Состояния, связанные с гипоэстрогенией, изменяют состав и прочность коллагена и способствуют развитию ПТО. По литературным данным, воздействие эстрогена на ткани зависит не только от концентрации эстрогена, но и от экспрессии рецепторов эстрогена и соотношения их морфотипов [3]. У женщин с ПТО отмечено изменение соотношения альфа- и бета-рецепторов эстрогенов. Женщины, страдающие ПТО, имеют снижение в 1,5–2,5 раза альфа-рецепторов эстрогенов. Более того, у женщин, не имеющих ПТО, было выявлено увеличение количества рецепторов бета-эстрогена по сравнению с женщинами с ПТО [3, 23].

Заключение

Проанализировав литературные данные, можно выделить основные моменты:

1. За последние несколько лет расширились представления об этиологии и патогенезе развития ПТО в его задней стенке.

2. Как и другие ПТО, ректоцеле – полиэтиологичная болезнь, поэтому иногда достаточно сложно выявить ведущую причину его возникновения.

3. Основными факторами риска ректоцеле считают вагинальные роды, ожирение и пожилой возраст.

В заключение хотелось бы добавить, что на данный момент, когда медицина становится пациентоориентированной, более детальное, комплексное изучение факторов риска может стать важной частью прогнозирования заболевания, что в дальнейшем поможет выявить группу риска, выбрать правильную тактику ведения пациенток. Появится возможность разработки мер профилактики, уменьшения объемов хирургического вмешательства, а также снижения числа рецидивов ПТО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Funding. The authors received no financial support.

Литература / References

1. Ladd M, Tuma F. Rectocele. StatPearls [Internet], 2022. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546689/
2. American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Urogynecologic Society. Pelvic Organ Prolapse. Female Pelvic Med Reconstr Surg 2019; 25 (6): 397–408. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000794
3. Weintraub AY, Glinter H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. Int

Braz J Urol 2020; 46 (1): 5–14. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581. PMID: 31851453; PMCID: PMC6968909.
4. Swift S, Woodman P, O'Boyle A et al. Pelvic Organ Support Study (POSST): the distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 795–806.
5. Barber MD, Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J 2013; 24: 1783–90.
6. Aigmueller T, Dungl A, Hinterholzer S et al. An estimation of the frequency of surgery for posthysterectomy vault prolapse. Int Urogynecol J 2010; 21: 299–302.
7. Wu JM, Vaughan CP, Goode PS et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. Obstet Gynecol 2014; 123: 141–8.
8. Wu JM, Hundley AF, Fulton RG, Myers ER. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. Women: 2010 to 2050. Obstet Gynecol 2009; 114: 1278–83.
9. Campeau L, Gorbachinsky I, Badlani GH, Andersson KE. Pelvic floor disorders: linking genetic risk factors to biochemical changes. BJU Int 2019; 108 (8): 1240–7.
10. Smith FJ, Holman CD, Moorin RE, Tsokos N. Lifetime risk of undergoing surgery for pelvic organ prolapse. Obstet Gynecol 2010; 116: 1096–100.
11. Hallock JL, Handa VL. The Epidemiology of Pelvic Floor Disorders and Childbirth: An Update. Obstet Gynecol Clin North Am 2016; 43: 1–13.
12. Blomquist JL, Carroll M, Muñoz A, Handa VL. Pelvic floor muscle strength and the incidence of pelvic floor disorders after vaginal and cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2020; 222 (1): 62–5.
13. Ward RM, Velez Edwards DR, Edwards T et al. Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 2014; 211 (4): 326–35.
14. De Sam Lazaro S, Nardos R, Caughey AB. Obesity and Pelvic Floor Dysfunction: Battling the Bulge. Obstet Gynecol Surv 2016; 71: 114–25.
15. Li L, Sun Z, Chen J et al. Genetic polymorphisms in collagen-related genes are associated with pelvic organ prolapse. Menopause 2020; 27 (2): 223–9.
16. Alcalay M, Stav K, Eisenberg VH. Family history associated with pelvic organ prolapse in young women. Int Urogynecol J 2015; 26: 1773–6.
17. Ferrari MM, Rossi G, Biondi ML et al. Type I collagen and matrix metalloproteinase 1, 3 and 9 gene polymorphisms in the predisposition to pelvic organ prolapse. Arch Gynecol Obstet 2018; 285 (6): 1581–6.
18. Qiu J, Qin M, Fan B, Chen X. Klotho protein reduced the expression of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in fi broblasts from patients with pelvic organ prolapse (POP) by down-regulating the phosphorylation of ERK1/2. Med Sci Monit 2019; 25: 3815–24.
19. Veit-Rubin N, Cartwright R, Singh AU et al. Association between joint hypermobility and pelvic organ prolapse in women: a systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J 2016; 27: 1469–78.
20. Batista NC, Bortolini MAT, Silva RSP et al. Collagen I and collagen III polymorphisms in women with pelvic organ prolapse. Neurourol Urodyn 2020; 39 (7): 1977–84.
21. Gong R, Xia Z. Collagen changes in pelvic support tissues in women with pelvic organ prolapse. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019; 234: 185–9.
22. Vergeldt TF, Weemhoff M, IntHout J, Kluivers KB. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. Int Urogynecol J 2015; 26: 1559–73.
23. Zbucka-Kretowska M, Marcus-Braun N, Eboue C et al. Expression of estrogen receptors in the pelvic floor of pre- and post-menopausal women presenting pelvic organ prolapse. Folia Histochem Cytobiol 2011; 49: 521–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Крестинин Михаил Владимирович – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

Союнов Мухаммедназар Аманович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач акушер-гинеколог ООО «ПРИОР КЛИНИКА». E-mail: msoiunov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9156-6936

Поступила в редакцию: 02.10.2023
Поступила после рецензирования: 14.10.2023
Принята к публикации: 26.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Lyudmila M. Mikhaleva – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Michael V. Krestinin – Graduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia

Mukhammednazar A. Soiunov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Prior-Clinic. E-mail: msoiunov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9156-6936

Received: 02.10.2023
Revised: 14.10.2023
Accepted: 26.10.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00311

Филлеры на основе гиалуроновой кислоты на страже женского здоровья

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

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

Аннотация
Сегодня одним из наиболее актуальных вопросов современной гинекологии является несостоятельность тазового дна (НТД). Ключевым фенотипом НТД у пациенток с отсутствием макроскопических дефектов миофасциального компартмента тазового дна является синдром вагинальной релаксации (СВР), широко распространенный среди сексуально активных пациенток фертильного возраста. Одним из наиболее важных этиологических факторов СВР, обуславливающих высокий показатель распространенности, являются беременность и роды через естественные родовые пути. Кроме того, к развитию НТД приводит возрастиндуцированная гипоэстрогения у пациенток в пери- и постменопаузе. В данном случае также могут развиваться СВР и зияние половой щели как ранние предвестники НТД. Исходя из сказанного, важно рассмотреть интимную контурную пластику как один из наиболее доступных и эффективных методов коррекции СВР для восстановления гинекологического здоровья, повышения качества жизни в целом и сексуальной функции в частности.
Ключевые слова: несостоятельность тазового дна, синдром вагинальной релаксации, интимная контурная пластика, филлеры, гиалуроновая кислота.
Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Филлеры на основе гиалуроновой кислоты на страже женского здоровья. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 68–72. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00311

Hyaluronic acid fillers safeguarding women's health

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinskii, Evgenii D. Dolgov

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
✉*omekan@mail.ru*

Abstract
Today, pelvic floor dysfunction (PFD) is one of the most pressing issues of modern gynecology. In patients with no macroscopic defects of the pelvic floor myofascial compartment, vaginal relaxation syndrome (VRS) that is highly prevalent among sexually active patients of child-bearing age represents the major PFD phenotype. Pregnancy and vaginal delivery constitute one of the most important etiological factors of VRS determining high prevalence of the disorder. Furthermore, PFD results from the age-induced hypoestrogenism observed in peri- and postmenopausal patients. In such cases VRS and gaping vaginal opening may occur as early precursors of PFD. Based on the foregoing, it is important to consider the intimate contouring surgery as one of the most accessible and effective VRS correction methods for pelvic health restoration, improvement of the quality of life in general and sexual function in particular.
Key words: pelvic floor dysfunction, vaginal relaxation syndrome, intimate contouring surgery, fillers, hyaluronic acid.
For citation: Orazov M.R., Radzinskii V.E., Dolgov E.D. Hyaluronic acid fillers safeguarding women's health. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (9): 68–72 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00311

Несостоятельность тазового дна – вызов эстетической гинекологии

В настоящее время одной из самых актуальных тем современной гинекологии является изучение особенностей клинического менеджмента пациенток с несостоятельностью тазового дна (НТД). Важно отметить, что данное патологическое состояние на сегодняшний день характеризует целый пул гинекологических проблем, начиная с синдрома вагинальной релаксации (СВР) и зияния половой щели и заканчивая сформировавшимся пролапсом тазовых органов. Однако эти противоположные стороны одной проблемы разграничены важным условием, определяющим тактику ведения данных пациенток: наличие дефектов тазовой фасции и мышечного компартмента тазового дна является строгим и нерушимым показанием для проведения реконструктивной операции. Однако если вопрос ведения пациенток с видимыми миофасциальными дефектами на сегодняшний день имеет конкретное решение – хирургическую операцию, хоть и изобилующую вариациями методик, то особенности менеджмента пациенток с признаками НТД без верифицированного дефекта миофасциального компартмента попрежнему обсуждаются.

Необходимо упомянуть, что наиболее значимыми группами риска развития НТД являются пациентки с предшествующей беременностью и родами через естественные родовые пути (акушерские травмы промежности), а также женщины в пери- и постменопаузе, находящиеся в состоянии прогрессирующей гипоэстрогении. Безусловно, механика реализации микродефектов миофасциальных структур тазового дна при этих состояниях существенно различается (в первом случае имеет место механическое перерастяжение тканей, а во втором – нарушение молекулярно-биологических соотношений, способствующее изменению гистоархитектоники тканей тазового дна), однако конечная точка у этих контингентов пациенток совпадает и характеризуется клинической манифестацией НТД при отсутствии верифицированного дефекта миофасциального компартмента.

Важно отметить, что актуальность обсуждения данной проблемы у возрастных пациенток с каждым годом растет благодаря непрерывному повышению среднего показателя продолжительности жизни. Только в периоде с 2012 по 2017 г. прирост данного показателя лишь в Российской Федерации достиг 2,5 года, при этом прогнозируемый показатель 2024 г. уже стремится к 78 годам [1]. Не менее интересным демографическим парадоксом остается повышение численности населения планеты, которое в ноябре 2022 г. перевалило отметку в 8 млрд. При этом прогнозы аналитиков говорят о том, что к 2030 и 2050 г. эта цифра увеличится на 0,5 и 1,6 млрд человек соответственно [2, 3]. Однако столь существенный прирост населения возникает не за счет повышения рождаемости, а именно благодаря повышению продолжительности жизни. Кроме того, по сей день сохраняется (и укрепляется) сформировавшаяся демографическая тенденция: численность женской части населения превышает мужскую. В этой связи важно отметить, что уже сейчас женщина проживает около 30–40% своей жизни в состоянии дефицита эстрогенов, способствующего развитию ряда молекулярно-биологических изменений, в том числе в урогенитальной зоне, способствующих развитию так называемому НТД. Резюмируя все сказанное, важно отметить, что конечной точкой клинического менеджмента любой пациентки фертильного возраста в целом, и в постменопаузе в частности, должны являться восстановление гинекологического здоровья, повышение качества жизни, которое при наличии менопаузальных расстройств неизбежно страдает.

Однако кроме физиологической возраст-ассоциированной гипоэстрогении не менее весомой причиной развития НТД, а именно СВР, являются беременность и роды через естественные родовые пути, способствующие в дальнейшем снижению сексуальной удовлетворенности и реализации диспареунии [14, 26, 27]. При этом одной из причин развития дисфункции тазового дна на фоне неосложненных родов является нарушение проводимости по нервным пучкам, иннервирующим тазовое дно, которое отмечается у 20% пациенток и иногда является необратимым [5].

В этой связи важно отметить, что нередко у пациенток после родов через естественные родовые пути могут отмечаться скрытые дефекты миофасциального компартмента тазового дна, без макроскопических проявлений. Аналогичные дефекты на гистологическом уровне отмечаются и у пациенток в постменопаузе ввиду прогрессирующего эстрогенового дефицита, у которых манифестируют лишь начальные признаки НТД. Не менее важным является вклад данных патологических изменений в реализацию рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовых путей за счет редукции первичного барьера – нарушения архитектоники промежности (сомкнутой половой щели). Исходя из этого необходимо рассмотреть возможности нехирургических методов коррекции начальных проявлений НТД с целью восстановления гинекологического здоровья, повышения качества жизни пациенток в целом и сексуальной функции в частности.

НТД – краеугольный камень современной гинекологии

Статистические данные последних лет демонстрируют высокую актуальность проблемы НТД у женщин фертильного возраста. По мнению В.И. Краснопольского, пролапс тазовых органов и НТД (как предвестник пролапса) имеют общую этиологическую подоплеку, а именно посттравматическое повреждение тазового дна, приводящее к нарушению ключевых механизмов гомеостаза и гистоархитектоники в тканях урогенитальной зоны [5]. Однако данный этиологический аспект наиболее актуален для женщин после родов. В отношении пациенток в постменопаузе наиболее актуальной причиной развития НТД является возрастиндуцированная гипоэстрогения, которая приводит к нарушению молекулярно-биологических процессов во всех тканевых компартментах тазового дна. Доказано, что у пациенток в постменопаузе нарушается соотношение коллагена I и III типов, снижается экспрессия коллагена IV типа, составляющего основу базальной мембраны эпителия, снижаются экспрессия коллагена, гиалуроновой кислоты (ГК), показателей ангиогенеза, а также нарушается архитектоника мышечного компартмента за счет снижения экспрессии ряда миофиламентов [7–10].

Все описанные изменения способствуют нарушению гистоархитектоники тазового дна, однако иногда эти изменения, как было выше отмечено, происходят на микро-/ультраструктурном уровне, не провоцируя развитие клинически выраженного пролапса тазовых органов. Однако у пациентки может отмечаться зияние половой щели на фоне сохраненных миофасциальных компартментов, которое предшествует развитию пролапса. И в данном случае легитимно констатировать наличие СВР. Данный синдром является одним из ключевых фенотипов НТД и характеризуется снижением тонуса и эластичности мышечного компартмента тазового дна, а также обусловлен возраст-ассоциированными изменениями в женском организме и/или гестацией и травматичными родами. Важно отметить, что основным критерием СВР является макроскопическая целостность миофасциального компартмента тазового дна, включая отсутствие дефектов леваторного комплекса и фасции Денонвилье [11]. Важно отметить, что у возрастных пациенток отмечаются дистрофические изменения вульвовагинальной зоны, включая липодистрофию половых губ, также потенцирующие обусловленные СВР симптомы.

На настоящий момент отсутствует точная статистика распространенности СВР, однако, по различным оценкам, данный синдром затрагивает от 25 до 63% сексуально активных женщин по всему миру [12]. Согласно результатам опроса Международной ассоциации урогинекологов в Европе, США, Южной Америке, Азии, Австралии и Африке, 83% пациенток жаловались на сла-

бость мышц тазового дна и 95% из них отмечали снижение качества сексуальной жизни [13]. Вместе с тем важно отметить, что сексуальная дисфункция – это один из главных атрибутов СВР, способствующий развитию ментального дистресса у пациенток.

Как мы выше отметили, на настоящий момент не разработано хирургических методик восполнения дефицита объема тканей вульвы у пациенток, страдающих СВР. Исходя из этого сегодня наиболее актуальным в отношении лечения НТД и СВР, кроме тренинга мышц тазового дна и БОС-терапии, является использование методов так называемого нехирургического дизайна промежности, одним из которых является интимная контурная пластика с введением объемобразующего геля/филлера на основе ГК.

Филлеры на основе ГК: особенности строения и использования

В последнее десятилетие одним из наиболее актуальных направлений современной косметологии, а в последующем – и эстетической гинекологии, стало изучение возможностей использования объемобразующих гелей на основе ГК с целью восполнения дефицита объема мягких тканей. ГК – это биологический полимер, встречающийся в большинстве органов и тканей человеческого организма, включая кожу, синовиальную жидкость, пуповину и др. Важно отметить, что ГК является уникальным гликозаминогликаном ввиду отсутствия ковалентных связей с так называемым белковым кором. По химическому строению ГК представляет себой полимер из чередующихся D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина [22, 23].

Важно отметить ключевые физико-химические свойства ГК. Доказано, что ГК, находясь в растворе, приобретает свернутую и плотноупакованную трехмерную структуру с низким потенциалом подвижности. Важно отметить, что ГК является чрезвычайно гидрофильным биохимическим агентом, а ее гигроскопический потенциал позволяет связывать до 500 молекул воды и увеличиваться в объеме в 1000 раз! Однако все же в данной макромолекуле присутствуют гидрофобные участки, позволяющие взаимодействовать с клеточными мембранами и белками. Данное свойство является важным для использования ГК в медицине, поскольку она обладает рядом важных свойств: участие в репаративной регенерации, клеточной дифференцировке, ангиогенезе и воспалении [24]. Не менее важным свойством ГК является своеобразная податливость, поскольку приложение физического усилия на раствор (а именно давления в ходе инъекции) способствует разрушению части водородных связей, из-за чего гель на основе ГК становится более текучим. Данное свойство позволяет ввести гель на основе ГК в любую анатомическую область, а затем надежно ей там «зафиксироваться» за счет образования прочных химических связей de novo. Таким образом, все отмеченные свойства характеризуют ГК как наиболее удачный агент для восполнения объема тканей, обладающий увлажняющим эффектом за счет высокого потенциала гидрофильности и поддерживающий локальный гомеостаз в тканях.

Однако ГК в чистом виде является достаточно быстро биодеградируемым веществом, из-за чего встал вопрос о возможности стабилизации ее в растворе. И в этой связи современные препараты ГК производятся с добавлением стабилизирующего или ретикулярного агента – бутандиелового диглицедилового эфира (BDDE). Данный химический агент образует своеобразные дополнительные сшивки между молекулами ГК, из-за чего период ее биодеградации существенно пролонгируется: с 3–14 дней для нативной ГК до 6–18 мес для стабилизированной [25]. Следует признать, что на сегодняшний день BDDE является наиболее распространенным и безопасным агентом в составе филлеров на основе ГК.

Важно отметить, что для интимной контурной пластики возможно использование двух основных типов гелей на основе ГК: монофазных (содержат молекулы одинакового размера) и двухфазных (содержат молекулы разных размеров). При этом первые (монофазные) обладают большей пластичностью, достаточной интеграцией материала, что способствует более равномерному распределению объемобразующего геля, у них отмечается более прогнозируемый результат. В свою очередь, бифазные филлеры являются существенно менее пластичными, из-за высокой плотности могут фрагментироваться, в последующем мигрировать и ассоциироваться другими нежелательными эффектами. В силу большей однородности частиц и большей упругости бифазные филлеры в целом несколько труднее проходят через иглу. Следует признать, что для придания материалу пластичности и облегчения прохождения через тонкую инъекционную иглу к нему добавляют некоторое минимальное количество нестабилизированной ГК. Необходимо помнить о том, что первичная деградация бифазных филлеров начинается именно с несшитых фрагментов. Важно отметить, что, исходя из трудностей использования бифазных филлеров, для использования в аногенитальной области наиболее предпочтительны монофазные варианты [25].

Важно упомянуть о технике введения объемобразующих гелей на основе ГК. На настоящий момент, кроме антеградной техники, известны три основных способа введения филлеров:

1. Линейно-ретроградный – филлер вводят на всю длину в дермальный слой кожи.
2. Точечный – филлер вводят в дермальный слой точечно вдоль линии корректируемой области.
3. Болюсный – используют с целью доставки большого объема филлера, при этом препарат вводят глубоко до фасции и подкожно-жировой клетчатки.

Эффективность использования филлеров на основе ГК в эстетической гинекологии

Выше мы отметили ключевые физико-химические преимущества и современные инъекционные методики введения филлеров на основе ГК. Однако важно отме-

тить, что еще буквально несколько лет назад практически отсутствовала доказательная база использования объемобразующих гелей с целью коррекции дефицита объема мягких тканей вульвы у женщин, страдающих СВР. Но к настоящему моменту сформировано достаточное доказательное досье для их использования с целью лечения пациенток данной когорты.

Весьма позитивными оказались результаты недавнего исследования E. Guisantes (2023 г.), в котором изучалась эффективность использования филлеров на основе ГК у пациенток с атрофией больших половых губ и несомкнутой половой щелью. Было доказано, что инъекции филлеров на основе ГК успешно восполняют утраченный объем тканей, редуцируют зияние половой щели, обеспечивают эстетическое восстановление архитектоники вульвы и снижают симптомы зуда и трения [28].

Вместе с тем важно отметить результаты недавнего исследования P. Kolczewski и соавт. (2022 г.), в которое вошли 20 женщин с верифицированной вульвовагинальной атрофией и/или СВР, направленного на изучение эффективности комплексной терапии данных нозологий с использованием лазерного ремоделирующего воздействия и интимной контурной пластики больших половых губ с использованием филлера на основе ГК. Было выявлено, что в ходе комплексной терапии у пациенток значимо улучшились следующие показатели: индекс вагинального здоровья (p=0,006), индекс женской сексуальности (p<0,0001) и качества жизни согласно оценке по шкале Лайкерта (p<0,0001). Кроме того, в ходе иммуногистохимического анализа было выявлено повышение экспрессии эластина и коллагена в вагинальной стенке и тканях вульвы (на 11,4 и 61%; на 26 и 27%, соответственно). В ходе исследования было установлено, что пациентки отмечали более высокую эстетическую удовлетворенность и значительное улучшение качества сексуальной жизни [29].

Нельзя не отметить результаты нашего исследования, включавшего 63 пациенток с НТД и СВР. В 1-й группе (n=31) пациенткам выполняли умеренную волюметрическую коррекцию мягких тканей вульвы и интроитальной ямки филлером на основе ГК (DELIGHT G), а пациенткам 2-й группы (n=32) выполнили максимальную волюметрическую коррекцию тем же препаратом. В результате оказалось, что после проведенной процедуры у 80% пациенток была восстановлена архитектоника промежности и был восполнен утраченный объем мягких тканей вульвы. При этом эффект в течение 12 мес сохранялся у 71 и 75% пациенток в 1 и 2-й группах соответственно (p>0,05). Было выявлено, что у пациенток после введения филлера статистически значимо снизилась выраженность диспареунии в 4 раза и существенно улучшились показатели качества сексуальной жизни (p<0,05). Кроме того, было доказано, что коррекция НТД и СВР способствует нормализации вагинального микробиома с восстановлением степени колонизации *Lactobacillus* spp. до 10^7, что способствует снижению частоты рецидивов неспецифических вагинитов в 4 раза (p<0,05) [30].

В заключение доказательного досье важно отметить результаты исследования М.Р. Оразова и Д.А. Геворгян (2021 г.), направленного на изучение эффективности парауретральных инъекций филлера на основе ГК (DELIGHT G) у 31 рожавшей пациентки с НТД и недержанием мочи. По результатам трансперинеальной сонографии оказалось, что парауретральное введение филлеров на основе ГК у пациенток способствовало уменьшению ключевых параметров в 2,2 раза сразу после инъекции (10,95±1,38 мм против 4,98±1,38 мм; p<0,05) [31].

Таким образом, на настоящий момент доказана высокая эффективность использования обьемобразующих препаратов на основе ГК (DELIGHT G) с целью коррекции дефицита объема при НТД (при условии сохранного миофасциального компартмента), а также СВР.

Клинический случай

Пациентка Н., 33 года, жалобы на дискомфорт в области промежности, обильные выделения из половых путей, боли во время коитуса, снижение качества сексуальной жизни.

Анамнез заболевания: указанные жалобы отмечает в течение 3 лет, наблюдалась у акушера-гинеколога, неоднократно лечилась по поводу неспецифического вагинита и проходила курсы по тренировке мышц тазового дна.

Анамнез жизни: замужем, не курит, соматических заболеваний нет.

Гинекологический анамнез: менархе с 13 лет, менструальный цикл регулярный, половая жизнь с 19 лет, двое родов (при первых родах была проведена эпизиотомия), абортов не было. Урогенитальных инфекций не было.

Результаты обследования при обращении: лейкоциты до 20; флора смешанная, pH 4,7; ключевые клетки отсутствуют; PAP-тест – NILM; ВПЧ-тест отрицательный; инфекции, передающиеся половым путем, не выявлены.

Гинекологический осмотр: наружные половые органы сформированы правильно, отмечаются перинеальный птоз, зияние половой щели, слизистая оболочка вульвы розовой окраски, эластичность и складчатость снижены, шейка матки визуально не изменена, зона трансформации 2-го типа. Матка не увеличена, придатки без особенностей.

Цели лечения: восполнение дефицита объема в области мягких тканей вульвы, устранение зияния половой щели, не требующего хирургической коррекции.

Диагноз: N81.8 «Недостаточность мышц тазового дна» (с условием отсутствия дефекта мышц и фасций) и L57.4 «Инволютивные изменения кожи аногенитальной зоны».

Лечение: выполнена волюметрическая коррекция мягких тканей вульвы филлером на основе ГК (DELIGHT G) в объеме 2,0 мл с концентрацией ГК 21 мг/мл в линейно-ретроградной и болюсной технике.

Результаты лечения. Ключевым результатом лечения у данной пациентки стало восстановление

Результаты коррекции зияющей половой щели с помощью филлеров на основе ГК (DELIGHT G): *а* – до волюметрической коррекции, *б* – после волюметрической коррекции (фото из личного архива М.Р. Оразова).
Outcome of the gaping vaginal opening correction using the HA fillers (DELIGHT G): a – before volumetric correction, b – after volumetric correction (image from the personal archive of M.R. Orazov).

утраченного объема и архитектоники промежности (смкнутая половая щель); рис. 1. У пациентки отмечалась нормализация pH до 4,3. Кроме того, в течение 1 года наблюдения у пациентки не отмечались рецидивы неспецифического вагинита, была успешно купирована коитальная боль и существенно улучшилось качество сексуальной жизни.

Заключение

Исходя из сказанного, необходимо отметить, что проблема НТД и СВР на настоящий момент не теряет актуальности. В данном контексте наиболее уязвимы две основные когорты женщин: пациентки в пери- и постменопаузе, находящиеся в состоянии гипоэстрогении, и рожавшие женщины фертильного возраста. При этом весьма часто клиницист сталкивается с ситуацией, когда у женщины отсутствуют макроскопические миофасциальные дефекты тазового дна, но при этом имеются признаки его несостоятельности (зияние половой щели). Еще одним фенотипом НТД является так называемый СВР, способствующий существенному снижению качества сексуальной жизни женщины. На настоящий момент наиболее актуальными являются нехирургические методы коррекции НТД, одним из которых является интимная контурная пластика с введением филлеров на основе ГК. На сегодняшний день доказано, что филлеры на основе ГК обладают высокой эффективностью и безопасностью, что характеризует их как один из наиболее удачных вариантов коррекции дефицита объема (при условии сохранного миофасциального компартмента) и СВР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

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

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

Поступила в редакцию: 28.09.2023
Поступила после рецензирования: 05.10.2023
Принята к публикации: 26.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.
E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Viktor E. Radzinskii – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-7428-0469

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

Received: 28.09.2023
Revised: 05.10.2023
Accepted: 26.10.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00312

Нитевой перинеальный лифтинг в эстетической гинекологии: путь от компромиссов к золотому сечению

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

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

Аннотация
Одним из наиболее противоречивых вопросов современной гинекологии долгое время остается несостоятельность тазового дна у женщин вне зависимости от возраста. Большое количество методов коррекции, начиная с объемных хирургических вмешательств и заканчивая малоинвазивными подходами, часто противопоставлялись друг другу. Однако сейчас нами сформулирована четкая рекомендация: наличие дефектов тазовой фасции и мышечного компартмента тазового дна является безальтернативным императивным показанием к реконструктивной операции. Между тем по сей день остается дискуссионным вопрос коррекции начальных проявлений несостоятельности тазового дна при отсутствии миофасциальных дефектов, ведь хирургическая коррекция в данном случае часто невозможна и еще чаще не оправдана. В этой связи необходимо рассмотреть нитевой перинеальный лифтинг как один из наиболее современных и эффективных методов лечения зияющей половой щели, не требующей хирургической коррекции.
Ключевые слова: несостоятельность тазового дна, зияние половой щели, синдром вагинальной релаксации, нитевой перинеальный лифтинг, нитевая имплантация тазового дна.
Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Нитевой перинеальный лифтинг в эстетической гинекологии: путь от компромиссов к золотому сечению. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 73–77. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00312

Perineal thread lifting in aesthetic gynecology: on the way from compromise to the golden mean

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinskii, Evgenii D. Dolgov

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
✉*omekan@mail.ru*

Abstract
Pelvic floor dysfunction found in women regardless of their age has long been and remains one of the most controversial issues of modern gynecology. Numerous correction methods, from extensive surgical interventions to minimally invasive approaches, have been often opposed one another. However, to date we have formulated a clear recommendation: defects of the pelvic fascia and pelvic floor muscle compartment are the uncontested imperative indications for reconstructive surgery. Meanwhile, the issue of correcting early signs of pelvic floor dysfunction in patients with no myofascial defects is still a matter of debate, since surgical correction is often impossible or even more often not feasible in such cases. In this regard, it is necessary to consider perineal thread lifting as one of the most advanced and effective methods for treatment of the gaping vaginal opening that does not require surgical correction.
Key words: pelvic floor dysfunction, gaping vaginal opening, vaginal relaxation syndrome, perineal thread lifting, pelvic floor threading.
For citation: Orazov M.R., Radzinskii V.E., Dolgov E.D. Perineal thread lifting in aesthetic gynecology: on the way from compromise to the golden mean. *Clinical review for general practice.* 2023; 4 (9): 73–77 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00312

Несостоятельность тазового дна: многоликое понятие, единая проблема

Понятие красоты и эстетики в современном мире стало крайне размытым. Человечество разделилось на своеобразные «лагеря», в каждом из которых свои идеалы красоты. Безусловно, главным символом эстетики еще с античных времен является женское тело, плавные линии и изгибы которого по сей день вдохновляют художников и скульпторов современности. Однако не менее вдохновляющим является такое понятие, как женская сексуальность, конкретное определение которой до сих пор является предметом дискуссий. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (2002 г.), сексуальность – это «основной аспект человеческого бытия на всем протяжении жизни индивида, от его рождения и до смерти. Структура сексуальности включает в себя: пол, гендерные идентичности и роли, сексуальную ориентацию, эротизм, удовольствие, интимность и репродукцию» [1]. В свою очередь, понятие сексуального здоровья является обособленным и подразумевает комплекс соматических, эмоциональных, интеллектуальных и социальных аспектов сексуального бытия человека, который позитивно обогащает и развивает личные качества и способность к общению и любви (Всемирная организация здравоохранения, 1972) [2]. В этой связи важно отметить, что в контексте современной гинекологии понятие женской сексуальности объединяет понятия сексуальности как таковой и сексуального здоровья.

Исходя из современных модных тенденций, пациентки нередко прибегают к оперативным вмешательствам на наружных половых органах с целью коррекции их внешнего вида и достижения определенного эстетического показателя. И многие полагают, что данные вмешательства составляют основу эстетической гинекологии, однако это в корне не так. Эстетическая гинекология, по нашему глубокому убеждению, – это современный раздел медицинской науки о женском здоровье, подразумевающий изучение подходов к нивелированию ряда патологических состояний со стороны тазового дна (ТД)/половых органов при наличии определенных показаний и направленный на восстановление гинекологического здоровья и повышение качества жизни женщины [3, 4]. Исходя из этого, становится очевидно, что достижение столь субъективного и нередко надуманного эстетического показателя вовсе не является целью проводимых вмешательств. Главная цель эстетической гинекологии – восстановление женского здоровья и улучшение качества жизни пациентки в целом, в том числе сексуальной функции [4]. И данный аспект необходимо учитывать клиницисту, поскольку мода на проведение эстетических оперативных вмешательств на вульвовагинальной зоне растет не по дням, а по часам [4].

Однако не менее быстро растет спрос на манипуляции в рамках классического понимания эстетической гинекологии. Так, уже к 2026 г. прогнозируется рост рынка эстетической гинекологии на 33,7%, что демонстрирует повышение осведомленности пациенток о проблемах репродуктивного здоровья и смещение от принципа «терпеть до предела» в сторону стремления к восстановлению женского здоровья и достижению удовлетворенности качеством своей жизни [5].

Одной из наиболее актуальных проблем современной эстетической гинекологии является несостоятельность ТД (НТД). Важно отметить, что данный термин обобщающий, поскольку включает в себя две основных группы нозологий: первая сопровождается нарушением целостности мышечного и фасциального компартментов ТД (сформировавшийся пролапс тазовых органов), а вторая подразумевает клиническую манифестацию НТД при отсутствии миофасциальных дефектов (зияние половой щели – ЗПЩ, синдром вагинальной релаксации – СВР). Основными контингентами пациенток, у которых наиболее часто возникает НТД в различных ее проявлениях (от ЗПЩ и до СВР), являются рожавшие женщины как фертильного возраста, так и в пери- и постменопаузе.

Важно отметить, что в основе патогенеза НТД лежит нарушение молекулярно-биохимического гомеостаза тканей ТД: нарушение соотношения типов коллагена, дефекты базальной мембраны эпителия, нарушения ангио- и васкулогенеза, а также нарушение архитектоники мышечного компартмента за счет снижения экспрессии миофиламентов [6–10]. Распространенность начальных проявлений НТД у пациенток репродуктивного возраста на настоящий момент наиболее актуальна. Важно отметить, что травмирование структур ТД, в том числе и скрытое, отмечается у 70% пациенток с предшествующими вагинальными родами [11]. Кроме того, по данным Международной ассоциации урогинекологов, как минимум 83% пациенток по всему миру отмечали у себя признаки СВР, 95% из которых отметили существенное снижение качества жизни [12]. Полученные данные превышают общемировые, согласно которым СВР верифицируется у 25–64% сексуально активных пациенток [13]. Важно отметить, что у беременных и рожавших женщин патогенез НТД не подразумевает инволюционных изменений ТД, он основан на перерастяжении тканей/деструктуризации ТД и их микротравматизации. Развивающиеся гистологические дефекты являются основой для прогрессирования нарушений биомеханики сокращений мышечного компартмента и развития в дальнейшем пролапса тазовых органов.

И здесь необходимо упомянуть, что на настоящий момент наличие верифицированного дефекта тазовой фасции или мышечного компартмента ТД (леваторного комплекса) является строгим и безальтернативным показанием для проведения реконструктивной операции. Однако в отношении второй группы пациенток (без верифицированных миофасциальных дефектов, но с наличием клинических симптомов НТД, например ЗПЩ) наиболее актуальными являются консервативные методы коррекции НТД, в группу которых кроме тренинга мышц ТД дна и БОС-терапии входит и нитевая имплантация ТД или нитевой перинеальный лифтинг, речь о котором пойдет ниже.

Нитевой перинеальный лифтинг: суть метода

Нитевая имплантация ТД является одной из самых современных методик мини-инвазивной коррекции начальных проявлений НТД, таких как ЗПЩ, не требующее хирургического лечения, и СВР. В отличие от интимной контурной пластики, целью которой является волюметрическая коррекция мягких тканей вульвы и коррекция ЗПЩ с помощью «объема», основой эффекта перинеального лифтинга является сближение тканей с помощью специальных нитей, которые надежно их фиксируют. Важно понимать, что никакие (!) консервативные методы коррекции НТД не могут устранить дефекты тазовой фасции и мышечного компартмента. Они могут лишь скорректировать ЗПЩ у пациенток с НТД при условии сохранных миофасциальных структур ТД. И данная особенность является ключевым ограничением использования любых консервативных методик у пациенток с пролапсом тазовых органов и НТД, обусловленной нарушением целостности тазовой фасции и мышц.

На настоящий момент используется несколько основных видов нитей с целью перинеального лифтинга: из полидиоксанона, поликапролактона/полилактида и полимолочной кислоты. Важно отметить, что полидиоксаноновые нити являются рассасывающимся материалом, однако это не значит, что сразу после их резорбции (через 4–6 мес) у пациентки будет отмечаться

рецидив. Нити на основе полидиаксанона – один из наиболее прочных, гибких и эластичных материалов. Кроме того, в ходе нитевой имплантации запускаются ключевые молекулярные процессы, приводящие к формированию биологического каркаса для удерживания тканей вульвы в определенной точке. Проведение нитевого лифтинга ТД в первые сутки приводит к развитию локального воспаления за счет лейкоцитарной инфильтрации тканей. Однако уже к 3-му дню отмечается образование новой капиллярной сети. Параллельно этому происходит миграция тканевых макрофагов к имплантированной нити, резорбирующих ее путем ферментативного гидролиза. Следующим этапом является миграция фибробластов, которые активно начинают продуцировать коллаген, который и окажет так называемый армирующий эффект в тканях вульвы даже при физическом отсутствии самой нити. Однако заместительный эффект новообразованного коллагена со временем также будет ослабевать ввиду его постепенной биодеградации, что приводит к постепенному снижению лифтингового эффекта и необходимости повторной коррекции [3, 14]. Из всего разнообразия шовного материала, который можно использовать для технологии нитевого перинеального лифтинга, наилучшим образом зарекомендовали себя нити на основе полидиоксанона с разнонаправленными насечками (в Российской Федерации зарегистрированы Росздравнадзором нити на основе полидиоксанона Longlift, регистрационное удостоверение №ФСР 2010/08774) длиной 45 см на специальных двух хирургических цилиндрических иглах (радиусом R=1/2, 48 мм). В ходе вмешательства шовный материал проводят в двух заданных направлениях в мышцах промежности. В течение 6–7 мес (примерно от 180 до 210 дней) он рассасывается, однако за время своего существования вызывает локальную фиброзную реакцию, которая служит вторичным вектором тяги, сохраняющим эффекты пластики [3]. Таким образом, нитевой перинеальный лифтинг является крайне перспективным методом коррекции начальных проявлений НТД. В этой связи важно отметить реальные результаты использования данной методики в клинической практике.

Необходимо отметить результаты исследования T. Park и соавт. (2015 г.), в которое вошли 180 пациенток с сексуальной дисфункцией и СВР, направленного на изучение эффективности коррекции НТД с помощью эластических силиконовых нитей. Было выявлено, что после проведения нитевого лифтинга у большинства пациенток существенно повысилось качество сексуальной жизни в ходе подсчета индекса женской сексуальности – FSFI (p<0,05). При этом наибольшее улучшение у пациенток отмечалось в домене оргазмической функции (p<0,05). Кроме того, абсолютное большинство пациенток (92,8%) были удовлетворены результатами лечения и отмечали существенное улучшение в отношении коррекции СВР [15].

В заключение необходимо отметить эффективность использования перинеального лифтинга с помощью нитей на основе полидиоксанона. Доказано, что использование данного типа нитевого материала позволяет снизить частоту рецидирования неспецифических вагинитов и скорректировать начальные проявления НТД. В этой связи необходимо упомянуть об исследовании, проведенном под руководством М.Р. Оразова (2021 г.), в которое вошли 33 рожавших пациентки с начальными проявлениями НТД. После проведения перинеального лифтинга с использованием полидиоксаноновых нитей (Longlift) у пациенток были оценены результаты лечения путем трансперинеальной сонографии, по данным которой оказалось, что ключевой сонографический показатель уменьшился в 4,6 раза у пациенток сразу после лечения (0,2±0,13 см против 0,92±0,18 см, p<0,01). Более того, этот эффект сохранялся через год после перинеального лифтинга [4].

Таким образом, результаты научных исследований демонстрируют высокий профиль эффективности и безопасности нитевого перинеального лифтинга в коррекции начальных проявлений НТД, включая ЗПЩ и СВР. Ниже дан клинический портрет наблюдаемой нами пациентки с целью наглядной демонстрации использования минимально-инвазивного метода коррекции ЗПЩ на фоне НТД, не требующего хирургической коррекции.

Клинический случай

Пациентка Н., 39 лет, жалобы на чувство дискомфорта в области промежности, боли во время коитуса, обильные выделения, снижение качества сексуальной жизни.

Анамнез заболевания: указанные жалобы отмечает в течение 4 лет, наблюдалась у акушера-гинеколога, неоднократно проходила курсы тренинга мышц ТД; несколько раз назначали антибактериальную терапию в связи с рецидивирующим вагинитом.

Анамнез жизни: замужем, не курит, соматических заболеваний нет.

Гинекологический анамнез: менархе с 11 лет, менструальный цикл регулярный, половая жизнь с 18 лет, роды – трое (последние роды в 34 года), абортов не было. Урогенитальных инфекций не было.

Результаты обследования при обращении: лейкоциты до 17–20 в поле зрения; флора смешанная, pH 4,6; гонококки, трихомонады и ключевые клетки отсутствуют; PAP-тест – NILM; ВПЧ-тест отрицательный; инфекций, передаваемых половым путем, не выявлено.

Гинекологический осмотр: наружные половые органы сформированы правильно, отмечается перинеальный птоз, половая щель зияет (D=1,0 см), тонус мышц ТД – по гипокинетическому типу, слизистая оболочка вульвы бледно-розовой окраски, эластичность и складчатость снижены, шейка матки цилиндрической формы, визуально не изменена, зона трансформации 1-го типа. Матка не увеличена, придатки без особенностей.

Результаты трансперинеальной сонографии: на момент осмотра сонографических признаков дефектов тазовой фасции и мышц не обнаружено.

Рис. 1. Результаты коррекции ЗПЩ с помощью нитей на основе полидиоксанона Longlift: *а* – до имплантации; *б* – после имплантации (фото из личного архива М.Р. Оразова).
Fig. 1. Outcome of the gaping vaginal opening correction using polydioxanone threads (Longlift): a – before implantation; b – after implantation (image from the personal archive of M.R. Orazov).

а б

Цели лечения: устранение ЗПЩ, не требующего хирургической коррекции.

Диагноз: N81.8 «Недостаточность мышц тазового дна» (с условием отсутствия дефекта мышц и фасций); N94.1 «Диспареуния вторичная».

Лечение: выполнен перинеальный лифтинг с использованием нитей на основе полидиоксанона (Longlift) согласно классическим канонам нитевого лифтинга (рис. 1).

Результаты лечения. Через 1 нед после нитевой имплантации при осмотре отмечена положительная динамика: половая щель сомкнута, выделения умеренные слизистые, pH 4,2. Боли во время коитуса пациентка не отмечает. По результатам микроскопического исследования влагалищного отделяемого поддерживается нормоценоз и pH.

Заключение

Таким образом, необходимо отметить, что нитевая имплантация ТД является одним из наиболее перспективных методов коррекции начальных проявлений НТД, включая ЗПЩ и СВР, не требующей хирургического лечения. Важным условием для использования данной методики является целостность тазовой фасции и мышечного компартмента ТД. Нити на основе полидиоксанона с разнонаправленными насечками Longlift одобрены Росздравнадзором и демонстрируют высокие показатели эффективности и безопасности при коррекции ЗПЩ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. WHO. Defining sexual health. Report of a technical consultation on sexual health, 28–31 January, 2002, Geneva. 2006.
2. WHO. Education and treatment in human sexuality. The training of health professionals. Report of a WHO Meeting. WHO Technical Report Series 1975; 572.
3. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р. и др. Перинеология. Эстетическая гинекология. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020.
Radzinskii V.E., Orazov M.R., Toktar L.R. i dr. Perineologiia. Esteticheskaia ginekologiia. Pod red. V.E. Radzinskogo. M.: Redaktsiia zhurnala StatusPraesens, 2020 (in Russian).
4. Orazov MR, Gevorgian DA. The Effectiveness of Two–Dimensional (2D) Transperineal Ultrasonography in the Diagnosis and Dynamics of Therapy in Women with Pelvic Floor Disorder. Ann Roman Soc Cell Biol 2021; 490–500.
5. Global Market Insights. Vaginal Rejuvenation Market Size By Treatment (Labioplasty, Vaginoplasty, Hymenoplasty, Perineoplasty, Hoodectomy, g-spot Amplification), By End-use (Hospitals, Plastic Surgery Centers), Industry Analysis Report, Regional Outlook, Application Potential, Price Trends, Competitive Market Share & Forecast, 2020–2026. Available from: https://www.gminsights.com/industry-analysis/vaginal-rejuvenation-market
6. Orazov MR, Radzinskiy VE, Silantyeva ES et al. Clinical and morphological efficacy and safety of laser remodeling therapy in patients with GSM. HIV Nursing 2023; 23 (3): 1945–50.
7. Farrell Am E. Genitourinary syndrome of menopause. Aust Fam Physician 2017; 46: 7: 481–4.
8. Hulmes DJ. Building collagen molecules, fibrils, and suprafibrillar structures. J Struct Biol 2002; 137 (1-2): 2–10. DOI: 10.1006/jsbi.2002.4450
9. Deshmukh SN, Dive AM, Moharil R, Munde P. Enigmatic insight into collagen. J Oral Maxillofac Pathol 2016; 20 (2): 276–83. DOI: 10.4103/0973-029X.185932
10. Briggs P. Genitourinary syndrome of menopause. Post Reprod Health 2020; 26 (2): 111–4. DOI: 10.1177/2053369119884144
11. Diez-Itza I, Arrue M, Ibañez L et al. Influence of mode of delivery on pelvic organ support 6 months postpartum. Gynecol Obstet Invest 2011; 72 (2): 123–9.
12. Pauls RN, Fellner AN, Davila GW. Vaginal laxity: A poorly understood quality of life problem; a survey of physician members of the International Urogynecological Association (IUGA). Int Urogynecol J 2012; 23: 1435–48.
13. Addis IB, Van Den Eeden SK, Wassel-Fyr CL et al. Sexual activity and function in middle-aged and older women. Obstet Gynecol 2006; 107: 755–64.
14. Майскова И.Ю., Сергейчук О.В., Шарапова О.В. Опыт применения малоинвазивного метода лечения начальных стадий пролапса тазовых органов среди женщин репродуктивного возраста. Трудный пациент. 2018; 4. Режим доступа: maloinvazivnogo-metoda-lecheniya-nachalnyh-stadiy-prolapsa-tazovyh-organov-sredi-zhenschin-reproduktivnogo-vozrasta (дата обращения: 27.09.2023).
Maiskova I.Iu., Sergeichuk O.V., Sharapova O.V. Opyt primeneniia maloinvazivnogo metoda lecheniia nachal'nykh stadii prolapsa tazovykh organov sredi zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Trudnyi patsient. 2018; 4. Available at: maloinvazivnogo-metoda-lecheniya-nachalnyh-stadiy-prolapsa-tazovyh-organov-sredi-zhenschin-reproduktivnogo-vozrasta (27.09.2023) (in Russian).
15. Park TH, Park HJ, Whang KW. Functional vaginal rejuvenation with elastic silicone threads: a 4-year experience with 180 patients. J Plast Surg Hand Surg 2015; 49 (1): 36–9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

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

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

Поступила в редакцию: 28.09.2023
Поступила после рецензирования: 10.10.2023
Принята к публикации: 26.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Viktor E. Radzinskii – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

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

Received: 28.09.2023
Revised: 10.10.2023
Accepted: 26.10.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00313

Коморбидность в гинекологии: в фокусе – предменструальный синдром и синдром раздраженного кишечника

Д.И. Трухан✉[1], В.В. Голошубина[1], Л.В. Белкина[2]

[1] ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;
[2] БУ ДПО «Омский областной центр повышения квалификации работников здравоохранения», Омск, Россия
✉*dmitry_trukhan@mail.ru*

Аннотация
По разным данным, от 50 до 80% женщин репродуктивного возраста отмечают те или иные предменструальные симптомы. По результатам недавнего эпидемиологического исследования, распространенность предменструального синдрома (ПМС) в Российской Федерации составляет 95%. Распространенность синдрома раздраженного кишечника (СРК) составляет 15–20%, притом что 2/3 лиц, испытывающих симптомы СРК, к врачам не обращаются («феномен айсберга»). В рамках клинической практики мы отметили, что достаточно часто у пациенток с функциональными гастроинтестинальными расстройствами, прежде всего с СРК, определенное ухудшение клинической симптоматики совпадало по времени с лютеиновой фазой менструального цикла. Нами проведен обзор литературы в информационных базах данных, касающихся возможной связи функциональных гастроинтестинальных расстройств и ПМС. Отмечена схожесть этиологии и патогенеза СРК и ПМС. О наличии возможной коморбидности СРК и ПМС свидетельствуют результаты целого ряда исследований и обзоры, посвященные исследованию этой взаимосвязи, что определяет необходимость сотрудничества между гинекологами и гастроэнтерологами/интернистами в курации женщин с ПМС и СРК, а также определяет целесообразность проведения дополнительных исследований взаимосвязи этих двух расстройств.
Ключевые слова: предменструальный синдром, синдром предменструального напряжения, функциональные гастроинтестинальные расстройства, синдром раздраженного кишечника, этиология, патогенез, коморбидность.
Для цитирования: Трухан Д.И., Голошубина В.В., Белкина Л.В. Коморбидность в гинекологии: в фокусе – предменструальный синдром и синдром раздраженного кишечника. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 78–84. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00313

Comorbidity in gynecology: focus on premenstrual syndrome and irritable bowel syndrome

Dmitry I. Trukhan✉[1], Victoria V. Goloshubina[1], Larissa V. Belkina[2]

[1] Omsk State Medical University, Omsk, Russia;
[2] Omsk Regional Center for the Advanced Training of Health Care Workers, Omsk, Russia
✉*dmitry_trukhan@mail.ru*

Abstract
According to various sources, from 50 to 80% of women of reproductive age note certain premenstrual symptoms. According to the results of a recent epidemiological study, the prevalence of premenstrual syndrome (PMS) in the Russian Federation is 95%. The prevalence of irritable bowel syndrome (IBS) is 15–20%, while 2/3 of people experiencing IBS symptoms do not go to the doctor ("iceberg phenomenon"). As part of clinical practice, we noted that quite often in patients with functional gastrointestinal disorders, primarily with IBS, a certain worsening of clinical symptoms coincided in time with the luteal phase of the menstrual cycle. We reviewed the literature in information databases regarding the possible relationship between functional gastrointestinal disorders and PMS. The similarity of the etiology and pathogenesis of IBS and PMS was noted. The presence of a possible comorbidity of IBS and PMS is evidenced by the results of a number of studies and reviews devoted to the study of this relationship, which determines the need for cooperation between gynecologists and gastroenterologists/internists in the management of women with PMS and IBS, and also determines the feasibility of additional studies of the relationship between these two disorders.
Key words: premenstrual syndrome, premenstrual tension syndrome, functional gastrointestinal disorders, irritable bowel syndrome, etiology, pathogenesis, comorbidity.
For citation: Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Belkina L.V. Comorbidity in gynecology: focus on premenstrual syndrome and irritable bowel syndrome. *Clinical review for general practice.* 2023; 4 (9): 78–84 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00313

Предменструальный синдром (ПМС), или синдром предменструального напряжения, – циклический симптомокомплекс, возникающий в предменструальном периоде (за 2–3 и более дней до наступления менструации) и характеризующийся соматическими, нейропсихическими, вегетососудистыми, обменно-эндокринными нарушениями, отрицательно сказывающийся на привычном образе жизни и чередующийся с периодами ремиссии (продолжающимся не менее 7–12 сут), связанной с наступлением менструации. Синдром предменструального напряжения – наиболее тяжелая форма ПМС, сопровождающаяся внутренней напряженностью и проявляющаяся приступами раздражительности, гнева [1–3].

Об актуальности проблемы ПМС свидетельствуют опубликованные в последние годы обзоры в отечественной [2–6] и зарубежной литературе [7–9]. По разным данным, от 50 до 80% женщин репродуктивного

возраста отмечают те или иные предменструальные симптомы [2, 3]. Проведено эпидемиологическое исследование, включающее 1326 женщин репродуктивного периода в возрасте 15–45 лет из различных регионов Российской Федерации. Участницы исследования были опрошены с помощью анкеты, учитывающей:

1) наличие ПМС (один и/или более из 7 соматических и 9 эмоционально-мотивационных симптомов, появлявшихся в предменструальном периоде);
2) социодемографические данные;
3) наличие в анамнезе функциональных соматических расстройств;
4) наследственную отягощенность по ПМС и нервно-психическим заболеваниям;
5) гинекологический, репродуктивный и сексуальный анамнез.

По результатам исследования авторы делают заключение, что распространенность ПМС в РФ составляет 95% [10].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра ПМС является самостоятельной нозологической единицей (код N94.3) – «Синдром предменструального напряжения».

Ключевая характеристика ПМС: симптомы возникают четко в лютеиновую фазу менструального цикла (МЦ) и подвергаются регрессу в течение менструации. Главные проявления ПМС – эмоциональные и поведенческие симптомы. Выделяют психовегетативную, отечную, цефалгическую и кризовую (синдром панических атак) формы заболевания [1, 2]. Однако чаще всего эти симптомы перекрещиваются и носят комплексный характер.

Непосредственно к гастроэнтерологическим симптомам у пациентки с ПМС можно отнести часто отмечаемое вздутие живота, в некоторых случаях возможны изменения стула (запор, диарея), нарушения аппетита (анорексия, булимия) и смена вкусовых пристрастий. Возможные стоматологические проявления – язвенный гингивит и стоматит – также можно рассматривать в аспекте гастроэнтерологических проявлений ПМС.

ПМС может вызывать предменструальную магнификацию – обременение или обострение имеющихся соматических заболеваний в предменструальный период, иногда рассматриваемые как атипичные формы ПМС [3].

Клиническая сущность ПМС заключается в появлении во второй половине МЦ разнообразных расстройств нервно-психического, вегетативно-сосудистого и обменно-эндокринного характера. С точки зрения интерниста, ПМС заслуживает внимания потому, что подчас «симулирует» заболевания внутренних органов и заметно ухудшает течение экстрагенитальной патологии.

При всех плюсах специализации в медицинской деятельности, безусловно, она имеет и отрицательные моменты. Так, один из авторов данной статьи столкнулся с возможной связью между ПМС и гастроэнтерологическими проблемами при написании обзорной статьи, посвященной дифференциальной диагностике боли в правом подреберье [11]. В рамках обзора мы отметили, что ухудшение течения заболеваний печени и желчевыводящих протоков, проявляющееся усилением боли в правом подреберье, горечью во рту, тошнотой, при котором неэффективен прием желчегонных и обезболивающих средств, связано с развивающейся под влиянием избытка эстрогенов дисфункцией и отеком желчевыводящих протоков и желчного пузыря. В связи с этим в предменструальном периоде у женщин возможно появление гипербилирубинемии. Не последнюю роль играет и нарушение вегетативной регуляции функции этих органов [12, 13].

В дальнейшем в рамках клинической практики мы отметили, что достаточно часто у пациенток с функциональными гастроинтестинальными расстройствами (ФГИР), прежде всего с синдромом раздраженного кишечника (СРК), определенное ухудшение клинической симптоматики совпадало по времени с лютеиновой фазой МЦ. Нами проведен обзор литературы в информационных базах данных, касающихся возможной связи ФГИР и ПМС. Найденных источников оказалось немного, и в большинстве своем они указывают на наличие возможной связи фаз МЦ и СРК.

СРК – хроническое функциональное заболевание кишечника, при котором боль в животе связана с дефекацией, изменением частоты и характера стула [14]. Ближе в аспекте наличия возможной связи СРК и ПМС определение СРК, предложенное отечественной гастроэнтерологической школой: СРК – биопсихосоциальное заболевание, при котором у пациентов с определенным складом личности под влиянием социального стресса или перенесенной кишечной инфекции формируются висцеральная гиперчувствительность и нарушения моторики кишки, проявляющиеся кишечными симптомами заболевания, такими как боль в животе, метеоризм и нарушения стула [15].

Оба синдрома относятся к числу широко изучаемых. Так, на запрос «Irritable Bowel Syndrome» в электронной базе PubMed на 18.01.2023 найдено 17 145 источников, а на запрос «Premenstrual tension syndrome/premenstrual syndrome» – 5115 источников.

Распространенность СРК составляет 15–20%, притом что 2/3 лиц, испытывающих симптомы СРК, к врачам не обращаются («феномен айсберга»). Средний возраст пациентов составляет 24–41 год. Распространенность СРК у женщин в сравнении с мужчинами достигает соотношения 4:1 [16–18].

В международном консенсусе по ФГИР «Римские критерии IV» (2016 г.) [19, 20] отмечается, что причины и механизмы формирования СРК до настоящего времени окончательно не изучены. Часто одномоментно действуют не один, а несколько причинных факторов, запускающих, соответственно, несколько патофизиологических механизмов. Среди них сегодня особой актуальностью обладают: социально-экономический статус, генетическая предрасположенность, фенотипическая предрасположенность (возможность формирования заболевания у ребенка родителями, страдающими СРК);

психологические аспекты, висцеральная гиперчувствительность, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, изменения в нейроэндокринной системе (ось головной мозг – кишка), субклиническое low-grade-воспаление, концепция постинфекционного СРК, нарушения кишечного микробиоценоза, диетические факторы [18, 19].

Основные факторы риска:

- женский пол (риск в 4 раза выше);
- возраст (до 30–40 лет);
- место проживания (мегаполисы);
- образование (высшее);
- профессиональная принадлежность (работники умственного труда и работники культуры);
- социальная среда обитания (неполные семьи, детские дома);
- низкий уровень социальной поддержки [21, 22].

Согласно современной концепции патогенеза СРК в формировании данного заболевания важную роль играют генетическая предрасположенность, а также психосоциальные факторы, включающие в себя стрессовые ситуации, нарушение копинга (способности преодолевать стресс) и недостаточную социальную поддержку. Сочетание данных составляющих приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности и нарушению моторики кишки [14, 19].

Роль психоэмоциональных расстройств

Доказана прямая зависимость возникновения симптомов СРК от наличия стрессовых ситуаций в жизни пациента. При этом психотравмирующая ситуация может быть перенесена в детстве (потеря одного из родителей, сексуальные домогательства), за несколько недель или месяцев до начала заболевания (развод) или же принять хронический характер, сохраняясь длительное время (тяжелая болезнь кого-либо из близких).

Развитию СРК могут способствовать личностные особенности, обусловленные генетически или сформировавшиеся под влиянием окружающей среды. Для пациентов с СРК характерны высокий уровень тревожности, повышенная возбудимость, расстройства сна, отмечаются подверженность депрессии и склонность к «хроническому болезненному поведению». Считается, что по характеру выраженности нервно-психических реакций больные с СРК составляют пограничную группу между нормой и психопатологией. СРК является во многих случаях своеобразной клинической формой невротического расстройства, при которой ведущими клиническими проявлениями становятся кишечные симптомы [23–27].

При СРК описано наличие коморбидности отдельных психопатологических синдромов в рамках соматизированного психического расстройства. Его клиническое содержание представлено соматоформной вегетативной дисфункцией в структуре коморбидных синдромов – депрессивного, невротического, шизотипического [25]. Для пациентов с СРК характерна психологическая дезадаптация, так, при рефрактерном течении заболевания показатели дистресса, депрессии, тревоги и соматизации выше, чем при нерефрактерном СРК [28].

Сопутствующие тревожные, депрессивные, ипохондрические расстройства отмечаются у 75–100% больных с СРК. Отмечено, что клинически значимое сопутствующее психическое расстройство может приводить к усилению выраженности гастроэнтерологических симптомов [23, 29, 30].

Изложенное свидетельствует о схожести этиологии и патогенеза СРК и ПМС [1–6].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Вспышка COVID-19 вызвала огромный стресс и беспокойство среди населения. Строгие меры по противодействию чрезвычайной ситуации COVID-19, включая физическое дистанцирование и ограничение активной жизнедеятельности, также сказываются на физическом и психическом здоровье пациентов [18].

Длительные меры жесткого контроля/локдауна повлияли на психологическое здоровье людей, приведя к повышению уровня стресса, развитию тревожности и депрессии среди населения. Воздействие стресса, в свою очередь, приводит к манифестации или усилению симптомов СРК, что отражается на повседневной активности и качестве жизни пациентов [31, 32]. Информационное освещение проблемы COVID-19 часто вызывает стрессовое влияние на психологический статус населения, что может быть причиной роста впервые выявленных случаев СРК, а также усиления выраженности симптомов у пациентов с уже установленным диагнозом [33]. Итальянские ученые отметили, что симптомы СРК ухудшились за месяцы изоляции и вынужденного пребывания дома, даже несмотря на то, что небольшое число включенных пациентов могли недооценить его влияние на качество их жизни [34]. Исследование японских ученых [35] также продемонстрировало негативное влиянии пандемии COVID-19 на пациентов с функциональной диспепсией и СРК, характерным клиническим проявлением которого является увеличение частоты развития синдрома перекреста функциональных нарушений.

Систематический обзор, посвященный изучению влияния инфекции SARS-CoV-2 и пандемии COVID-19 на менструальную функцию женщин, был проведен международной группой ученых [36]. Из вошедших в окончательный анализ 16 исследований в 13 изучали влияние пандемии COVID-19 на МЦ, а в 3 – оценивали возможное влияние инфекции COVID-19 на МЦ. Авторы отметили, что нарушения МЦ были более распространены во время пандемии по сравнению с предыдущими периодами (p=0,008). Женщины, пострадавшие от стресса, связанного с пандемией, были более склонны к изменениям продолжительности менструаций (p=0,0008), сообщали о более тяжелых кровотечениях (p=0,028) и увеличении частоты болезненных периодов (p<0,0001). Инфицированные COVID-19 женщины также сообщили об изменениях в МЦ, включая нерегулярные менструации, усиление симптомов ПМС

и нечастые менструации. В заключение авторы отметили, что женщины, страдающие от инфекции COVID-19 или связанных с пандемией стресса и тревоги, чаще испытывали нерегулярные менструации, дисменорею, аменорею и другие менструальные аномалии по сравнению с теми, кто был менее подвержен подобному воздействию.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о наличии возможной коморбидности СРК и ПМС, что подтверждают результаты целого ряда исследований и обзоры, посвященные исследованию этой взаимосвязи.

Коморбидность ПМС и СРК

В американском обзоре [37] авторы указывают на частую связь СРК с гинекологическими симптомами, особенно хронической тазовой болью. Симптомы СРК ухудшаются во время менструации и коррелируют с повышенными уровнями различных перименструальных симптомов. Психосоциальные факторы, включая депрессию, соматизацию, злоупотребление психоактивными веществами и жестокое обращение в детстве, схожи при СРК, ПМС и хронической тазовой боли. В клиническом исследовании ученых из США [38] отмечен выраженный эффект изменений МЦ на соматические и менструальные симптомы у женщин с СРК.

Британские ученые [39] показали, что МЦ не влияет на ректальную чувствительность нормальных здоровых женщин, несмотря на то что у них отмечался более жидкий стул во время менструаций. Однако значительное обострение симптомов СРК при менструациях повышает вероятность того, что пациентки с СРК могут по-разному реагировать на МЦ. В продолжение своих исследований авторы провели оценку реакции прямой кишки на растяжение баллона в 1–4-е (менструации), 8–10-е (фолликулярная фаза), 18–20-е (лютеиновая фаза) и 24–28-е (предменструальная фаза) сутки МЦ у 29 пациенток с СРК (в возрасте 21–44 лет) [39]. Полученные результаты продемонстрировали, что менструации были связаны с усилением абдоминальной боли и вздутия живота по сравнению с большинством других фаз МЦ (p<0,05). Кишечные симптомы также были более выраженными (p<0,05), и пациентки, как правило, отмечали снижение общего самочувствия. Ректальная чувствительность была повышена при менструациях по сравнению со всеми другими фазами цикла (p<0,05). Не было выявлено разницы в анальном давлении в состоянии покоя или объемах растяжения, необходимых для расслабления внутреннего анального сфинктера во время МЦ [39].

В исследовании ученых из Тайваня [40] было показано, что обострение гастроинтестинальных симптомов во время менструации часто наблюдается среди молодых тайваньских женщин с СРК, у которых уровень распространенности СРК составил 16,2%. Абдоминальная боль имела самый высокий уровень тяжести, а вздутие живота занимало второе место по частоте среди молодых пациенток с СРК. Эти симптомы значительно усиливались с течением времени от постменструального к предменструальному периоду и менструации.

В обзоре литературы [41] учеными из США были проанализированы результаты 18 исследований, которые были связаны либо с механизмами, учитывающими колебания МЦ (n=12), либо с влиянием менопаузального статуса на симптомы СРК (n=6). В одном из исследований сообщалось, что висцеральная болевая чувствительность была значительно выше во время менструаций, чем в другие фазы МЦ у женщин с СРК (p<0,05). Другие симптомы, связанные с фазой МЦ, в частности дисменорейные симптомы (схваткообразная боль), были более интенсивными у женщин с СРК.

В перекрестном исследовании [42] китайских ученых, в котором участвовали 233 женщины репродуктивного возраста, было показано, что по сравнению с простыми пациентками с СРК с диареей пациентки в группе СРК+ПМС имели повышенный уровень стресса и соответствующих гинекологических симптомов, а также более выраженные кишечные и психологические симптомы.

В сравнительном исследовании [43] ученые из США отметили усиление симптомов СРК у женщин с дисменореей и ПМС. Было проведено сравнение симптомов и уровней психологического стресса у женщин с СРК (в возрасте 18–45 лет) с наличием дисменореи и ПМС и без них. В исследование были включены 226 женщин, среди них 38 имели СРК с дисменореей и ПМС, 59 – СРК и ПМС, 15 – СРК и дисменорею, а остальные 114 – только СРК.

Авторы отметили, что ПМС и дисменорея оказали сильное влияние на спазмы матки при менструациях и более слабое влияние на другие болевые симптомы как в лютеиновой, так и в менструационной фазах. ПМС был связан с более высокой депрессией, гневом и когнитивными проблемами как на лютеиновой, так и на менструационной фазах; однако это не было связано с большим увеличением лютеиновой фазы до менструации для каких-либо симптомов, кроме спазмов матки. Множественные симптомы, о которых сообщают женщины как с СРК, так и с ПМС, свидетельствуют о том, что эта группа может быть особенно сложной для лечения и может потребовать многокомпонентного подхода.

Иранские ученые [44] указывают на совместное возникновение первичной дисменореи, ПМС и СРК у женщин. В проведенное ими исследование были включены 182 молодые женщины, из них 31 (17,0%) имели СРК. Средние дни кровотечений во время МЦ и средняя тяжесть боли по шкале Premenstrual Syndrome Screening Tool (PSST) были значительно выше в группе с СРК по сравнению с группой без СРК (p<0,01). Лица, не страдающие СРК, набрали более благоприятные оценки, чем женщины с СРК, в отношении тяжести депрессии, бессонницы, дневной сонливости (p<0,05). Показатели PSST значительно коррелировали с показателями депрессии (r=0,29; p<0,001), тревоги (r=0,28; p<0,001), стресса (r=0,32; p<0,001), бессонницы (r=0,34; p<0,001) и дневной сонливости (r=0,31; p<0,001); при этом они отрицательно коррелировали с когнитивными способ-

ностями (r=-0,20; p=0,006) и качеством жизни (r=-0,42; p<0,001). Линейный регрессионный анализ показал, что баллы PSST были, возможно, значимыми факторами при определении показателей депрессии, тревоги, стресса, качества жизни, бессонницы и дневной сонливости (p<0,05). В заключение авторы отметили, что СРК связан с сопутствующими психическими заболеваниями, в частности депрессией, проблемами со сном и нарушениями, связанными с менструацией. Наличие СРК может усугубить клинические проявления ПМС, которые следует учитывать при лечении ПМС.

В другом перекрестном иранском исследовании [45] участвовали 448 девочек-подростков, которые были классифицированы на четыре группы: с ПМС (n=67), с первичной дисменореей (n=161), с сочетанием ПМС и первичной дисменореи (n=146) и без гинекологических симптомов (n=74). Авторы отметили значительную разницу в частоте СРК в четырех соответствующих группах в процентном соотношении испытуемых. Распространенность СРК была значительно выше (p<0,05) в группе пациенток с первичной дисменореей (19,9%), сочетанием ПМС и первичной дисменореи (17,4%), ПМС (13,6%), по сравнению с пациентками без гинекологических симптомов (8,1%).

В ретроспективном исследовании ученых из университета Чикаго (Иллинойс, США) [46] участвовали 49 женщин с язвенным колитом, 49 женщин с болезнью Крона, 46 женщин с СРК и 90 здоровых женщин, составивших контрольную группу. Предменструальные симптомы были зарегистрированы у 93% всех женщин, но статистически чаще – у пациенток с болезнью Крона (p<0,01). Пациентки с болезнью Крона также чаще сообщали об усилении гастроинтестинальных симптомов во время менструации (p<0,01), диарея была симптомом, о котором сообщалось чаще всего. Отмечена циклическая выраженность таких симптомов, как диарея, абдоминальная боль и запор. Логистическая регрессия выявила отношение шансов 1,1 (95% доверительный интервал 0,9–1,2) для возникновения кишечных симптомов во время предменструальной и менструальной фаз у здоровых лиц и 2,0 (95% доверительный интервал 1,2–3,2) – для циклической картины изменений симптомов у женщин с заболеваниями кишечника.

Таким образом, в литературе имеются определенные подтверждения коморбидности ПМС и СРК, что определяет необходимость сотрудничества между гинекологами и гастроэнтерологами/интернистами в курации женщин с ПМС и СРК, а также определяет целесообразность проведения дополнительных исследований взаимосвязи этих двух расстройств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Балан В.Е., Ильина Л.М. Предменструальный синдром. Лечащий врач. 2008; 3: 56–60.
Balan V.E., Il'ina L.M. Predmenstrual'nyi sindrom. Lechashchii vrach. 2008; 3: 56–60 (in Russian).
2. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Царькова А.В. Предменструальный синдром. Устаревшая проблема? Эффективная фармакотерапия. 2018; 23 (2): 24–30.
Balan V.E., Tikhomirova E.V., Tsar'kova A.V. Predmenstrual'nyi sindrom. Ustarevshaia problema? Effektivnaia farmakoterapiia. 2018; 23 (2): 24–30 (in Russian).
3. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Предменструальный синдром: клиника, диагностика, фитотерапия (клиническая лекция). Медицинский совет. 2020; 13: 106–15. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-13-106-115
Prilepskaia V.N., Dovletkhanova E.R. Predmenstrual'nyi sindrom: klinika, diagnostika, fitoterapiia (klinicheskaia lektsiia). Meditsinskii sovet. 2020; 13: 106–15. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-13-106-115 (in Russian).
4. Гулиева Л.П., Юренева С.В. Предменструальный синдром: клиника, диагностика и терапевтические подходы. Медицинский совет. 2017; 2: 106–11.
Gulieva L.P., Iureneva S.V. Predmenstrual'nyi sindrom: klinika, diagnostika i terapevticheskie podkhody. Meditsinskii sovet. 2017; 2: 106–11 (in Russian).
5. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Кузенкова Н.Н. и др. Предменструальный синдром: этиопатогенез, классификация, клиника, диагностика и лечение. РМЖ. 2018; 2 (I): 34–8.
Unanian A.L., Sidorova I.S., Kuzenkova N.N. et al. Predmenstrual'nyi sindrom: etiopatogenez, klassifikatsiia, klinika, diagnostika i lechenie. RMZh. 2018; 2 (I): 34–8 (in Russian).
6. Якушевская О.В. Предменструальный синдром. Акушерство и гинекология. 2021; S9: 28–34.
Iakushevskaia O.V. Predmenstrual'nyi sindrom. Akusherstvo i ginekologiia. 2021; S9: 28–34 (in Russian).
7. Han J, Cha Y, Kim S. Effect of psychosocial interventions on the severity of premenstrual syndrome: a meta-analysis. J Psychosom Obstet Gynaecol 2019; 40 (3): 176–84. DOI: 10.1080/0167482X.2018.1480606
8. Cao S, Jones M, Tooth L, Mishra GD. History of premenstrual syndrome and development of postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res 2020; 121: 82–90. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.11.010
9. Granda D, Szmidt MK, Kaluza J. Is Premenstrual Syndrome Associated with Inflammation, Oxidative Stress and Antioxidant Status? A Systematic Review of Case-Control and Cross-Sectional Studies. Antioxidants (Basel) 2021; 10 (4): 604. DOI: 10.3390/antiox10040604
10. Логинова К.Б., Дюкова Г.М., Доброхотова Ю.Э. Предменструальный синдром в популяции женщин Российской Федерации (эпидемиологическое исследование). Проблемы репродукции. 2019; 25 (1): 34–40. DOI: 10.17116/repro20192501134
Loginova K.B., Diukova G.M., Dobrokhotova Iu.E. Predmenstrual'nyi sindrom v populiatsii zhenshchin Rossiiskoi Federatsii (epidemiologicheskoe issledovanie). Problemy reproduktsii. 2019; 25 (1): 34–40. DOI: 10.17116/repro20192501134 (in Russian).
11. Трухан Д.И., Викторова И.А. Боль в правом подреберье: вопросы дифференциальной диагностики. Справочник поликлинического врача. 2012; 1: 33–7.
Trukhan D.I., Viktorova I.A. Bol' v pravom podreber'e: voprosy differentsial'noi diagnostiki. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2012; 1: 33–7 (in Russian).
12. Трухан Д.И. Боль в правом подреберье: актуальные вопросы диагностики и лечения. Справочник поликлинического врача. 2015; 6–8: 27–32.
Trukhan D.I. Bol' v pravom podreber'e: aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniia. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2015; 6–8: 27–32 (in Russian).
13. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина. 2016.
Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differentsial'nyi diagnoz osnovnykh gastroenterologicheskikh sindromov i simptomov. M.: Prakticheskaia meditsina. 2016 (in Russian).

14. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (5): 74–95. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Iu.A. et al. Diagnostika i lechenie sindroma razdrazhennogo kishechnika (Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i Assotsiatsii koloproktologov Rossii). Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2021; 31 (5): 74–95. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95 (in Russian).
15. Ивашкин В.Т. Методические рекомендации по лечению синдрома раздраженного кишечника (СРК). Режим доступа: https://internist.ru/publications/detail/metodicheskie-rekomendacii-po-lecheniyu-sindroma-razdrazhennogo-kishechnika-(srk)/
Ivashkin V.T. Metodicheskie rekomendatsii po lecheniiu sindroma razdrazhennogo kishechnika (SRK). Available at: https://internist.ru/publications/detail/metodicheskie-rekomendacii-po-lecheniyu-sindroma-razdrazhennogo-kishechnika-(srk)/ (in Russian).
16. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение: учеб. пособие. СПб.: СпецЛит, 2013.
Tarasova L.V., Trukhan D.I. Bolezni kishechnika. Klinika, diagnostika i lechenie: ucheb. posobie. SPb.: SpetsLit, 2013 (in Russian).
17. Mearin F, Lacy BE, Chang L et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016: S0016-5085(16)00222-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
18. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение: учеб. пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит, 2022.
Tarasova L.V., Trukhan D.I. Bolezni kishechnika. Klinika, diagnostika i lechenie: ucheb. posobie. 2-e izd., ispr. i dop. SPb.: SpetsLit, 2022 (in Russian).
19. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. Gastroenterology 2016; 150 (6): 1257–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
20. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. J Neurogastroenterol Motil 2017; 23 (2): 151–63. DOI: 10.5056/jnm16214
21. Трухан Д.И., Голошубина В.В. Синдром раздраженного кишечника: актуальные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и лечения. Consilium Medicum. 2022; 24 (5): 297–305. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201861
Trukhan D.I., Goloshubina V.V. Sindrom razdrazhennogo kishechnika: aktual'nye aspekty etiologii, patogeneza, kliniki i lecheniia. Consilium Medicum. 2022; 24 (5): 297–305. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201861 (in Russian).
22. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных симптомов и синдромов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Новокузнецк: Полиграфист, 2022.
Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differentsial'nyi diagnoz osnovnykh simptomov i sindromov pri zabolevaniiakh zheludochno-kishechnogo trakta. Novokuznetsk: Poligrafist, 2022 (in Russian).
23. Трухан Д.И. На приеме пациентка с синдромом раздраженного кишечника. Медицинский совет. 2016; 17: 95–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-17-95-99
Trukhan D.I. Na prieme patsientka s sindromom razdrazhennogo kishechnika. Meditsinskii sovet. 2016; 17: 95–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-17-95-99 (in Russian).
24. Cassar GE, Youssef GJ, Knowles S et al. Health-Related Quality of Life in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterol Nurs 2020; 43 (3): E102–E122. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000530
25. Ромасенко Л.В., Махов В.М., Доронина Ю.А., Пархоменко И.М. Психосоматические соотношения у пациентов с дивертикулярной болезнью и синдромом раздраженного кишечника. Доктор.Ру. 2020; 19 (4): 55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-55-60
Romasenko L.V., Makhov V.M., Doronina Iu.A., Parkhomenko I.M. Psikhosomaticheskie sootnosheniia u patsientov s divertikuliarnoi bolezn'iu i sindromom razdrazhennogo kishechnika. Doktor.Ru. 2020; 19 (4): 55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-55-60 (in Russian).
26. Chen J, Barandouzi ZA, Lee J et al. Psychosocial and Sensory Factors Contribute to Self-Reported Pain and Quality of Life in Young Adults with Irritable Bowel Syndrome. Pain Manag Nurs 2022; S1524-9042(21)00264-2. DOI: 10.1016/j.pmn.2021.12.004
27. Melchior C, Colomier E, Trindade IA et al. Irritable bowel syndrome: Factors of importance for disease-specific quality of life. United European Gastroenterol J 2022. DOI: 10.1002/ueg2.12277
28. Тихонова Т.А., Козлова И.В. Синдром раздраженного кишечника: внекишечная коморбидность, психологические, морфометрические и генетические предикторы вариантов течения болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 3 (199): 5–14. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-5-14
Tikhonova T.A., Kozlova I.V. Sindrom razdrazhennogo kishechnika: vnekishechnaia komorbidnost', psikhologicheskie, morfometricheskie i geneticheskie prediktory variantov techeniia bolezni. Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiia. 2022; 3 (199): 5–14. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-5-14 (in Russian).
29. Zhang QE, Wang F, Qin G et al. Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis of comparative studies. Int J Biol Sci 2018; 14 (11): 1504–12. DOI: 10.7150/ijbs.25001
30. Khan EH, Ahamed F, Karim MR et al. Psychiatric Morbidity in Irritable Bowel Syndrome. Mymensingh Med J 2022; 31 (2): 458–65.
31. Голованова Е.В. Возможности коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов с тревожными расстройствами. РМЖ. 2020; 6: 45–8.
Golovanova E.V. Vozmozhnosti korrektsii funktsional'nykh rasstroistv zheludochno-kishechnogo trakta u patsientov s trevozhnymi rasstroistvami. RMZh. 2020; 6: 45–8 (in Russian).
32. Shigemura J, Ursano RJ, Morganstein JC et al. Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: Mental health consequences and target populations. Psychiatry Clin Neurosci 2020; 74 (4): 281–2. DOI: 10.1111/pcn.12988
33. Шадчнева Н.А., Тончева К.С., Геращенко Э.Ф. Синдром раздраженного кишечника, сочетанный с новой коронавирусной инфекцией. Modern Science. 2022; 3–2: 261–4.
Shadchneva N.A., Toncheva K.S., Gerashchenko E.F. Sindrom razdrazhennogo kishechnika, sochetannyi s novoi koronavirusnoi infektsiei. Modern Science. 2022; 3–2: 261–4 (in Russian).
34. Marturano M, Campagna G, Gaetani E et al. 500 effects of COVID-19 pandemics on symptoms and quality of life in patients affected by interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS) and irritable bowel syndrome (IBS). Continence (Amst) 2022; 2: 1–2. DOI: 10.1016/j.cont.2022.100451
35. Oshima T, Siah KTH, Yoshimoto T et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. J Gastroenterol Hepatol 2021; 36 (7): 1820–7. DOI: 10.1111/jgh.15346
36. Tayyaba Rehan S, Imran L, Mansoor H et al. Effects of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 pandemic on menstrual health of women: A systematic review. Health Sci Rep 2022; 5 (6): e881. DOI:10.1002/hsr2.881
37. Longstreth GF. Irritable bowel syndrome and chronic pelvic pain. Obstet Gynecol Surv 1994; 49 (7): 505–7. DOI: 10.1097/00006254-199407000-00027
38. Heitkemper MM, Cain KC, Jarrett ME et al. Symptoms across the menstrual cycle in women with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2003; 98 (2): 420–30. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07233.x
39. Houghton LA, Lea R, Jackson N, Whorwell PJ. The menstrual cycle affects rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome but not healthy volunteers. Gut 2002; 50 (4): 471–4. DOI: 10.1136/gut.50.4.471
40. Jane ZY, Chang CC, Lin HK et al. The association between the exacerbation of irritable bowel syndrome and menstrual symptoms in young Taiwanese women. Gastroenterol Nurs 2011; 34 (4): 277–86. DOI: 10.1097/SGA.0b013e3182248708
41. Heitkemper MM, Chang L. Do fluctuations in ovarian hormones affect gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome? Gend Med 2009; 6 (Suppl. 2): 152–67. DOI: 10.1016/j.genm.2009.03.004
42. Zhang Y, Bo P, Li X. Increased incidence of bowel and psychological symptoms in Chinese female D-IBS patients with premenstrual syndrome. Gastroenterol Nurs 2014; 37 (5): 351–9. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000067
43. Altman G, Cain KC, Motzer S et al. Increased symptoms in female IBS patients with dysmenorrhea and PMS. Gastroenterol Nurs 2006; 29 (1): 4–11. DOI: 10.1097/00001610-200601000-00002
44. Ayadilord M, Mahmoudzadeh S, Hoseini ZS et al. Neuropsychological function is related to irritable bowel syndrome in women with premenstrual syndrome and dysmenorrhea. Arch Gynecol Obstet 2020; 302 (4): 915–23. DOI: 10.1007/s00404-020-05659-3

45. Bahrami A, Gonoodi K, Khayyatzadeh SS et al. The association of trace elements with premenstrual syndrome, dysmenorrhea and irritable bowel syndrome in adolescents. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019; 233: 114–9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.12.017

46. Kane SV, Sable K, Hanauer SB. The menstrual cycle and its effect on inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: a prevalence study. Am J Gastroenterol 1998; 93 (10): 1867–72. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.540_i.x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Голошубина Виктория Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vikulka03@mail.ru

Белкина Лариса Владиславовна – канд. мед. наук, преподаватель акушерства и гинекологии БУ ДПО ОО ЦПК РЗ. E-mail: belkinalv2807@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8961-6631

Поступила в редакцию: 04.10.2023
Поступила после рецензирования: 11.10.2023
Принята к публикации: 12.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dmitry I. Trukhan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Victoria V. Goloshubina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Omsk State Medical University. E-mail: vikulka03@mail.ru

Larissa V. Belkina – Cand. Sci. (Med.), Omsk Regional Center for the Advanced Training of Health Care Workers. E-mail: belkinalv2807@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8961-6631

Received: 04.10.2023
Revised: 11.10.2023
Accepted: 12.10.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00314

Совет экспертов на страже гормонального здоровья женщины

Аннотация
В декабре 2023 г. состоялось рабочее совещание экспертов «День гормонального здоровья», в котором принимали участие более пятидесяти экспертов в области гинекологической эндокринологии и менопаузальной гормональной терапии (МГТ) из всех регионов России. В рамках совещания экспертов обсуждались важнейшие для клиницистов проблемы ведения женщин позднего репродуктивного и пострепродуктивного («менопаузального») возраста. Ведущие специалисты обсудили тенденции повышения сердечно-сосудистых факторов риска в женской популяции, роль прогестерона в позднем репродуктивном периоде и перименопаузе, возможности терапии нарушений менструального цикла в этот период. Большая часть заседания была посвящена подбору МГТ и принципам ее назначения пациенткам с преждевременной недостаточностью яичников и коморбидным пациенткам в пери- и постменопаузе, возможностям управления тромботическими рисками с позиции доказательной медицины, особенностям выбора МГТ у пациенток с метаболическими нарушениями.
Ключевые слова: поздний репродуктивный период, перименопауза, менопаузальная гормональная терапия, сердечно-сосудистый риск, метаболические нарушения.
Для цитирования: Совет экспертов на страже гормонального здоровья женщины. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 85–92. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00314

Expert council safeguarding female endocrine health

Abstract
In December 2023 an Endocrine Health Day expert workshop was held that involved more than 50 experts in gynecological endocrinology and menopausal hormone therapy from all regions of Russia. During the expert meeting, the issues related to management of women at their late reproductive and postreproductive (menopause) stages most important for clinicians were discussed. The leading experts discussed the upward trends of cardiovascular risk factors in the female population, the role of progesterone at the late reproductive stage and during perimenopause, treatment options for menstrual disorders during this period. The workshop was focused mainly on menopausal hormone therapy (MHT) selection and principles of MHT prescription to patients with premature ovarian failure and peri- and postmenopausal patients with comorbidities, management options for thrombosis risk in terms of evidence-based medicine, features of MHT selection in patients with metabolic disorders.
Keywords: late reproductive stage, perimenopause, menopausal hormone therapy, cardiovascular risk, metabolic disorders.
For citation: Expert council safeguarding female endocrine health. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (9): 85–92 (In Russ.).
DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00314

В декабре 2023 г. состоялось рабочее совещание экспертов «День гормонального здоровья», в рамках которого обсуждались важнейшие для клиницистов проблемы менопаузального возраста.

Поздний репродуктивный период и перименопауза. Роль прогестерона

Гормональным изменениям в позднем репродуктивном периоде и при переходе к менопаузе было посвящено выступление **Ирэны Адольфовны Иловайской**, доктора медицинских наук, руководителя отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии, профессора курса частной эндокринологии при кафедре эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

Известно, что колебания менструального цикла (МЦ) отражают снижение уровня прогестерона и числа гормонпродуцирующих фолликулов. Этот период начинается с нарушения регулярности МЦ, сигнализирующего о снижении гормональной секреции эстрадиола и прогестерона, поэтому для профилактики гиперпластических процессов эндометрия и регуляции МЦ женщинам в периоде менопаузального перехода рекомендуется назначение монотерапии прогестагенами. Еще одним сигналом наступления переходного периода становится увеличение массы тела. В поздний репродуктивный и перименопаузальный период происходит прогрессирование метаболических нарушений.

Результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования показали эффективность терапии нарушений МЦ микронизированным прогестероном. Он обладает плейотропным действием, играя большую роль не только во время беременности, но и в перименопаузальный период, выступая естественным положительным модулятором нейрональных ГАМК-рецепторов, обладая, по данным разных авторов, антидепрессивным, антистрессовым, седативным и анксиолитическим эффектами. Низкие уровни прогестерона в период перименопаузы могут быть ассоциированы с аффективными симптомами, усилением некоторых психосоматических синдромов, изменением эмоционального фона. Прогестерон оказывает моделирующее влияние на настроение женщины, непосредственно влияет на центральную нервную систему через ядерные и мембранные прогестероновые рецепторы, опосредованно является источником для синтеза аллопрегнанолона, который взаимодействует с ГАМКергической системой центральной нервной системы (табл. 1). Европейские исследователи отметили прямую корреляцию между уровнями аллопрегнанолона в крови и временем, прошедшим с момента последней менструации,

Таблица 1. Профиль биологической активности натурального прогестерона и его аналогов
Table 1. Biological activity profiles of natural progesterone and its analogues

	Прогестагенная активность	Антиэстрогенная активность	Эстрогенная активность	Андрогенная активность	Антиандрогенная активность	Антиминералокортикоидная активность	ГАМКергическая активность
Прогестерон	+	+	–	–	+	+	+
Дроспиренон	+	+	–	–	+	+	–
Дидрогестерон	+	+	–	–	–	–	–
МПА	+	+	–	±	–	–	–
Левоноргестрел	+	+	–	+	–	–	–

интенсивностью климактерических симптомов, проявлениями депрессии и степенью нарушения сна. Канадские и американские ученые продемонстрировали снижение симптомов депрессии у женщин в перименопаузе на фоне приема менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с микронизированным прогестероном. К другим внерепродуктивным эффектам препарата относят благоприятное влияние на костный метаболизм и снижение риска венозных тромбозов.

Функциональные нарушения менструального цикла

Возможности диагностики аменореи и коррекции нарушений овуляции с помощью микронизированного прогестерона продемонстрировала **Антонина Александровна Сметник**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», президент Российского общества специалистов по гинекологической эндокринологии и менопаузе, член правления Европейского общества по менопаузе и андропаузе.

Нарушения овуляции проявляются симптомами, связанными с менструацией: изменением частоты или регулярности, продолжительными или обильными менструальными кровотечениями или даже их полным отсутствием (аменореей). На дальней границе репродуктивного возраста (после 45 лет), когда женщины вступают в менопаузальный переход, цикл становится более редким или нерегулярным и завершается аменореей. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, микронизированный прогестерон можно использовать в диагностических целях: пациенткам с аменореей после исключения беременности для оценки степени выраженности гипоэстрогении и маточной формы аменореи рекомендуется провести пробу с прогестагенами (10-дневный прием микронизированного прогестерона 400 мг/сут или дидрогестерона 20 мг/сут). Появление закономерной менструальноподобной реакции (положительная проба) позволяет исключить маточную форму аменореи и низкую эстрогенную насыщенность. Микронизированный прогестерон может стать компонентом лечебной гормонзаместительной стратегии: так, в документах прописана возможность назначения его в циклическом режиме в сочетании с эстрадиолом пациенткам с первичным гипогонадотропным гипогонадизмом (в том числе синдромом Каллмана), послеродовым гипопитуитаризмом (синдром Шихана), при преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ). Учитывая наличие у пациенток в периоде менопаузального перехода относительной гиперэстрогении, назначение микронизированного прогестерона при наличии нарушений МЦ целесообразно также с позиции профилактики гиперпластических процессов эндометрия. Как было показано в исследовании, опубликованном в 2023 г., применение микронизированного прогестерона у женщин в период менопаузального перехода у пациенток с простой гиперплазией без атипии так же эффективно в отношение регресса гиперплазии, как и применение левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы, и сопряжено с меньшим риском побочных эффектов. Также на фоне интравагинального применения микронизированного прогестерона было отмечено меньше эпизодов кровомазания и кровотечений по сравнению с левоноргестрелсодержащей внутриматочной системой (ВМС-ЛНГ). По данным опросника MCQ, пациентки, получавшие микронизированный прогестерон, также отметили существенное улучшение качества жизни.

Полоспецифичные сердечно-сосудистые факторы риска у женщин

О связи менопаузы с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) говорила **Вера Ефимовна Балан**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов по здоровому старению и антивозрастной медицине, профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

Согласно статистике, ССЗ – это главная причина смертности женщин. Повышение риска ССЗ выявляется у 37,2% женщин в возрасте 40–59 лет, 71,9% – 60–79 лет и у 86,7% – старше 80 лет. Частота ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается уже в перименопаузе, но экспоненциально возрастает в постменопаузе. Показана связь между возрастом наступления менопаузы и ССЗ: более раннее наступление менопаузы ассоциировано с повышенными рисками. В частности, у женщин с ранней менопаузой и ПНЯ повышается риск смерти от ИБС по сравнению с женщинами с нормальным возрастом естественной менопаузы, а если

женщины вступают в менопаузу до 45 лет, повышается риск развития артериальной гипертензии. Женщины с естественной ранней менопаузой имеют более высокую генетическую предрасположенность к ССЗ.

Эндотелиальная дисфункция – центральный механизм формирования различных форм ИБС, связанных как с классическими, так и со специфическими факторами риска ССЗ. Функциональные изменения сосудистой стенки начинаются на самых ранних стадиях репродуктивного старения. Назначение МГТ в период пери- и ранней постменопаузы способствует снижению риска ССЗ за счет протективных механизмов эстрогенов: усиления ангиогенеза и расширения сосудов, уменьшения фиброза и окислительного стресса, защиты эндотелия.

Гормональная терапия должна стартовать не позже периода перименопаузы, что позволяет нормализовать пока еще обратимые изменения артериальной функции с возможностью частично восстановить состояние эндотелия. Согласно исследованию, у тех пациенток, кому гормональная терапия была назначена в переходный период, снижения индекса растяжимости артерий в постменопаузу не происходило. У женщин с приливами МГТ устраняет эндотелиальную дисфункцию и повышает чувствительность к инсулину, снижает частоту заболеваний коронарных артерий. Согласно теории «терапевтического окна», МГТ оказывает благоприятный эффект у женщин, недавно вступивших в менопаузу, с приливами и здоровыми коронарными артериями.

МГТ способствует устранению возникающих в менопаузальном переходе обменных и вегетативных сдвигов и коррекции начинающихся со стороны сердечно-сосудистой системы изменений. С помощью сцинтиграфических методик показано, что МГТ улучшает микроциркуляцию и метаболизм миокарда. Доказано, что терапия эстрогенами может оказывать кардиопротективное действие, если она начата в период, близкий ко времени наступления менопаузы (и может причинять вред, если она начата более чем через 10 лет после менопаузы). Считается, что вклад МГТ в снижение смертности у женщин существенно выше, чем вклад гиполипидемических средств и ацетилсалициловой кислоты.

Отдельное внимание в докладе было уделено принципу индивидуализации МГТ. Для женщин, имеющих сердечно-сосудистые факторы риска, в том числе полоспецифичные, предпочтительным является назначение трансдермальных эстрогенов (ТДЭ) в комбинации с микронизированным прегестероном. Национальное регистрационное исследование Дании показало статистически значимое снижение развития инфаркта миокарда при трансдермальном применении эстрогенов.

Специфические для женщин факторы риска развития ССЗ:
- Ранний возраст менархе.
- Масса тела ребенка при рождении более 4 кг.
- Гестационный СД.
- Прибавка массы тела более 12 кг за беременность.
- Преэклампсия.
- Число беременностей в жизни.
- Невынашивание беременностей.
- Возраст наступления последней беременности.
- Возраст наступления менопаузы и длительность постменопаузы.

Особенности назначения заместительной гормональной терапии при ПНЯ: вопросы эффективности и безопасности

Особенности назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при ПНЯ рассмотрела **Мария Игоревна Ярмолинская**, профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», руководитель Центра «Инновационных методов диагностики и лечения эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», президент общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и СЗФО.

Последствия этого заболевания однозначно негативны: возрастание риска сексуальной дисфункции в 2,8 раза, повышение уровня депрессии, тревожности, стресса, снижение самооценки и качества жизни, нарушение когнитивной функции, повышение риска остеопороза, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. У пациенток с ПНЯ дислипидемия становится фактором риска ССЗ: в исследованиях у больных отмечен достоверно более высокий уровень липопротеидов низкой плотности по сравнению с контрольной группой, поэтому для профилактики риска ССЗ женщинам с ПНЯ необходимо проводить ранний скрининг и контроль метаболического здоровья.

ПНЯ повышает даже риски летальных исходов: продолжительность жизни может стать на два года короче, чем у женщин с естественной менопаузой. Но ЗГТ может снизить заболеваемость и смертность в этой группе населения. Показано, что у женщин с ПНЯ, использующих ЗГТ, по сравнению с контрольной группой с сохраненной функцией яичников наблюдаются одинаковые уровни глюкозы, инсулина, индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR), липопротеидов низкой плотности. Имеются данные о том, что у женщин с ПНЯ, принимавших ЗГТ, не выявлено худших кардиометаболических маркеров или сопутствующих заболеваний по сравнению с женщинами того же возраста и индекса массы тела (ИМТ) с сохраненной функцией яичников.

На базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» в 2022 г. было проведено исследование, целью которого стал анализ удовлетворенности лечением различными схемами ЗГТ у 223 пациенток с ПНЯ. Пациентки применяли комбинированные оральные контрацептивы (КОК), комбинированные пероральные эстроген-гестагенные препараты и свободные комбинации трансдермального эстрадиола с микронизированным прогестероном. Использовались низкие, стандартные и высокие дозы эстрогенов.

Согласно полученным результатам, 50–60% пациенток, которые принимали ЗГТ, содержащие стандартные

дозы эстрогенов, были удовлетворены лечением. Низкие показатели удовлетворенности лечением отмечались среди пациенток, которые принимали ЗГТ с низкой дозой эстрадиола и КОК. И все пациентки, которые принимали ЗГТ с дозой эстрадиола, превышающей стандартную, были удовлетворены лечением. На основе полученных данных высказано предположение о том, что ЗГТ, содержащая низкие и, в ряде случаев, стандартные дозы эстрадиола, не позволяет полностью купировать симптомы эстрогенодефицита у женщин с ПНЯ и обеспечивать высокий уровень качества жизни.

Авторы еще одной работы, реализованной на этой же базе, поставили перед собой цель сравнить качество жизни женщин с сохраненной функцией яичников и пациенток с ПНЯ, использующих ЗГТ с низкой, стандартной и высокой дозой эстрадиола и КОК. Анализ качества жизни пациенток с ПНЯ показал, что общий балл интегрального показателя психического и физического компонента здоровья зависел от дозы эстрогенного компонента в составе ЗГТ: к нормальному 50-балльному порогу приблизились оценки только тех участниц, которые принимали высокодозированную, а не самую часто назначаемую ЗГТ со стандартной дозой эстрадиола. Улучшение показателей качества жизни с увеличением дозы эстрадиола в составе ЗГТ соответствует результатам анализа удовлетворенности лечением пациенток с ПНЯ: положительная оценка терапии в 100% случаев была дана только пациентками, которые использовали высокодозированную ЗГТ, тогда как пользователи наиболее часто назначаемой ЗГТ со стандартной дозой эстрадиола были довольны терапией только в 55% случаев.

Таким образом, основная стратегия для улучшения качества жизни женщин с ПНЯ – это адекватное восполнение дефицита эстрогенов путем назначения достаточных доз ЗГТ.

При ПНЯ парентеральные пути введения эстрогенов имеют преимущества из-за отсутствия первичного прохождения через печень и минимизации протромботических эффектов. Женщины с ранней (<40 лет) и поздней (>55 лет) менопаузой имеют больший (в 1,5–1,8 раза) риск наступления венозной тромбоэмболии (ВТЭ) по сравнению с женщинами с возрастом прихода менопаузы в 40–49 лет, поэтому важно, чтобы женщины, имеющие такие риски, получали трансдермальные формы эстрогенов. Это подтверждают и клинические рекомендации, согласно которым стоит отдавать предпочтение трансдермальному пути введения эстрогенов у женщин с климактерическими симптомами и наличием коморбидных состояний. Согласно клиническим рекомендациям, пациенткам с ПНЯ могут потребоваться более высокие дозы эстрадиола в составе ЗГТ для купирования менопаузальных симптомов и профилактики постменопаузального остеопороза. Учитывая благоприятный профиль безопасности ТДЭ и необходимость длительного лечения, следует отдавать предпочтение парентеральному пути введения эстрогенов в составе ЗГТ.

Предполагается, что использование микронизированного прогестерона в составе комбинированной ЗГТ имеет преимущества в виде отсутствия тромбогенности и меньшего риска развития рака молочной железы (РМЖ). Дозы эстрогенов должны быть выше, чем при МГТ, это же касается и доз прогестерона: при ПНЯ стандартных доз может не хватить для защиты эндометрия. Когда необходимо применение прогестагенов, наиболее безопасным представляется микронизированный прогестерон. Пероральный прием микронизированного прогестерона (например, Утрожестана) оказывает средневыраженный седативный эффект, улучшает сон и не оказывает влияния на когнитивные функции в дневное время, что может быть связано с воздействием на ГАМК-рецепторы.

Коморбидные пациенты и МГТ: принципы индивидуализации терапии

Профессор **Вера Ефимовна Балан** рассказала о принципах индивидуализации МГТ у коморбидных пациенток. К наиболее частым коморбидным при климактерических нарушениях состояниям относят висцеральное ожирение, метаболический синдром (МС), неалкогольную жировую болезнь печени, артериальную гипертензию, заболевания вен и щитовидной железы, сахарный диабет 2-го типа (СД 2). Поэтому клиницисту важно оценивать влияние назначаемого препарата МГТ на здоровье женщины.

Критерии приемлемости приема МГТ дифференцированы в зависимости от заболевания (табл. 2). Так, исследования показывают, что эстроген-прогестагенная терапия либо не влияет на массу тела, либо связана с меньшим увеличением массы у женщин, которые ее используют, чем у женщин, не получающих МГТ. Однако, учитывая, что ожирение само по себе – это независимый фактор риска развития ВТЭ, инсульта и инфаркта, необходимо индивидуализированно подходить к выбору варианта МГТ у пациенток с ожирением. Были приведены данные исследования ESTER, в котором было достоверно продемонстрировано, что при использовании ТДЭ у пациенток с ожирением риск ВТЭ в 5 раз ниже, чем при применении пероральных эстрогенов (ПОЭ).

В клинических рекомендациях «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» от 2021 г. ожирение включено в перечень коморбидных состояний, при которых предпочтительно назначение ТДЭ. Это лечение может быть рассмотрено в качестве терапии менопаузальных симптомов у пациенток с СД 2, поскольку оказывает благоприятный эффект (который прекращается при отмене терапии) на углеводный обмен. Согласно клиническим исследованиям, с точки зрения влияния на липопротеиды высокой и низкой плотности эффекты ПОЭ и ТДЭ сопоставимы. При этом важно, что применение ТДЭ в отличие от пероральных не приводит к гипертриглицеридемии, которая является самостоятельным сердечно-сосудистым фактором риска. При своевременном назначении в периоде перимено-

Таблица 2. Критерии приемлемости приема МГТ при различных заболеваниях [1]
Table 2. Eligibility criteria for the use of MHT in patients with various disorders [1]

Заболевание		Комбинированная МГТ		МГТ эстрогенами		Тиболон	МГТ местного действия
		перорально	трансдермально	перорально	трансдермально		
Риск тромботических осложнений	ВТЭ/ЛЭ без антикоагулянтной терапии	4B	3C	4B	3C	НП	1
	ВТЭ/ЛЭ на фоне антикоагулянтной терапии		3D[1]		3D[1]		
	Бессимптомная тромбофилия	4B	2B	3B	2B	НП	1
Неврологические расстройства	Мигрень без ауры	2C[2]	2	2	2	НП	1
	Мигрень с аурой	3D[3]	2C (H)/3C[3] (O)	3D3	2C (H)/3C[3] (O)	2C (H)/3C[3] (O)	1
	Головная боль напряжения	1B	1B	НП	НП	1	1
Метаболические нарушения, связанные с МС	СД	1B	1D	2C	1D	НП	1
	Гиперхолестеринемия	1D	1D	1D	1D	НП	1
	Гиперхолестеринемия + СД	1C	1C	1C	1C	НП	1
	ИМТ 25–30 кг/м^2	2B	1B	2B	1B	НП	1
	ИМТ >30 кг/м^2 [4] Неприменимо к пероральной комбинации эстрадиол/дидрогестерон	3B	2B	3B	2B	НП	1

Примечание. ЛЭ – легочная эмболия, Н – начало лечения (мигрень до МГТ), О – окончание лечения (мигрень после МГТ), НП – неприменимо из-за отсутствия доступных доказательств. Достоверность и качество информации классифицированы (факторы: риск предвзятости, неточности, непоследовательности, отсутствия направленности): A – высокое, B – умеренное, C – низкое, D – очень низкое.
[1]При необходимости предпочтительна трансдермальная МГТ (мнение экспертов); [2]непрерывный прием МГТ может предотвратить эстрогеновую мигрень отмены; [3]можно рассмотреть назначение антитромбоцитарной терапии (мнение эксперта); [4]отсутствуют данные о женщинах с ИМТ>35.

паузы ранний прием МГТ может оказать не только профилактическое, но и лечебное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

При неалкогольной жировой болезни печени и варикозном расширении вен предпочтительна трансдермальная терапия, она же становится объектом выбора при ожирении. При бронхиальной астме рекомендуется применять эстрогены, идентичные натуральным (17b-эстрадиол или его эфиры), с обязательной комбинацией их с прогестагенами: МГТ в этом режиме не только хорошо переносится, но и способствует предупреждению обострений болезни, уменьшению дозы ингаляционных и системных глюкокортикостероидов.

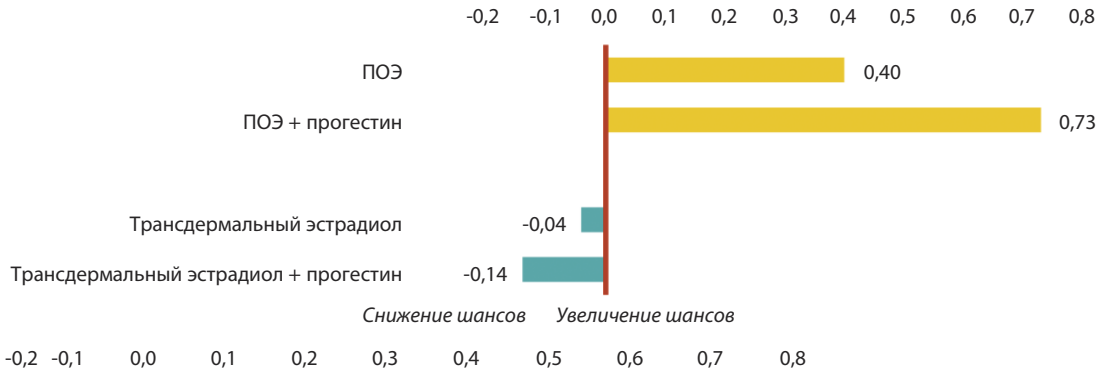
Управление тромботическими рисками МГТ с позиции доказательной медицины, клинических рекомендаций и здравого смысла

Важную тему возможных рисков венозного тромбоза на фоне приема МГТ обсудила с коллегами **Ольга Вадимовна Дженина**, кандидат медицинских наук, ведущий специалист-флеболог сети клиник «Первый флебологический центр».

Назначение ПОЭ сопровождается самой высокой частотой тромботических событий, однако и в этой группе лекарственных средств важную роль играет тип эстрогена: у эстрадиола частота ВТЭ меньше, чем у конъюгированных лошадиных эстрогенов. Важен и тип гестагена: например, медроксипрогестерона ацетат (МПА) и производные непрегнанового ряда увеличивают вероятность венозного тромбоза практически в 2,5 раза. Дополнительно риски ВТЭ увеличиваются при добавлении этих гестагенов к любому эстрогенному компоненту.

В когортном исследовании «случай–контроль» (2019 г.) оценивали риск ВТЭ при использовании разных типов МГТ. Ученые отметили, что повышение риска ВТЭ при монотерапии трансдермальным эстрадиолом и при использовании комбинации трансдермальный эстрадиол + прогестин отсутствует (рис. 1), в то время как при терапии ПОЭ риск повышается вне зависимости от наличия прогестина.

Рис. 1. Риски развития ВТЭ при использовании различных форм МГТ [2]
Fig. 1. Risk of VTE associated with using various types of MHT



Систематический обзор медицинских баз MEDLINE, EMBASE, Cochrane и ClinicalTrials.gov, включивший 9 исследований «случай–контроль», 9 когортных исследований и 4 рандомизированных клинических исследования, показал снижение риска ВТЭ при использовании ТДЭ (как в монотерапии, так и в сочетании с прогестином) в отличие от пероральных – это позволяет утверждать, что трансдермальный путь введения эстрадиола является наиболее безопасным в отношении венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) по сравнению с пероральным.

Важным вопросом в плане венозных тромбозов становится период начала МГТ. Объединенный анализ данных датских популяционных когортных исследований (88 914 женщин) показал, что ранняя инициация МГТ не связана с повышенным риском развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) независимо от типа МГТ. Назначение МГТ в течение 5 лет после наступления менопаузы ассоциировано со снижением риска развития ОНМК по сравнению с отказом от терапии. Использование ТДЭ не было связано с повышенным риском развития ОНМК как при раннем, так и при позднем начале МГТ. А позднее начало комбинированной МГТ связано с риском развития ОНМК по геморрагическому типу.

Инсулинорезистентность, ожирение и СД: особенности выбора МГТ у пациенток с метаболическими нарушениями

Обсуждать вопросы назначения МГТ коморбидным пациенткам продолжила **Лейля Рафаэлевна Гайсина**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», магистр Оксфордского университета по специальности «экспериментальная терапия». В соответствии с международной номенклатурой Всемирной организации здравоохранения ТДЭ как в комбинированной, так и в монотерапии для женщин с ожирением относятся к категории 2: польза от такой МГТ превышает риски. У некоторых женщин дефицит эстрогена, возникающий после менопаузы, может представлять собой фундаментальный шаг в процессе диабетогенеза, поэтому назначение им МГТ представляется правильным: анализ 107 рандомизированных исследований сравнения применения МГТ и плацебо у женщин без диабета показал снижение инсулинорезистентности в среднем на 13% (индекс HOMA), гликемии натощак на 11% и риска развития СД в среднем на 30% при приеме МГТ на протяжении 4–6 лет. Для женщин с риском ССЗ предпочтительна трансдермальная терапия эстрадиолом и микронизированным прогестероном (если это необходимо).

Согласно клиническим исследованиям, при применении ТДЭ у пациенток с ожирением риск ВТЭ в 5 раз ниже, чем при применении ПОЭ (исследование ESTER). В завершение доклада Лейля Рафаэлевна привела выдержку из документа, опубликованного в октябре 2023 г. на сайте Международной ассоциации по менопаузе (IMS), «Белая книга» (White Paper): «Для женщин с риском ССЗ предпочтительнее трансдермальная терапия эстрадиолом и микронизированным прогестероном, если это необходимо для защиты матки. Трансдермальные препараты эстрадиола в меньшей степени влияют на факторы свертывания крови, показатели артериального давления, триглицеридов, С-реактивного белка и глобулина, связывающего половые гормоны, и в низких дозах предпочтительны для женщин с риском ВТЭ, гипертензией, гипертриглицеридемией, ожирением, МС, диабетом и болезнью желчного пузыря в анамнезе. Нейтральным в отношении риска тромбоза считается микронизированный прогестерон».

Ознакомиться с документом «White Paper» на русском языке на сайте IMS

Онкологические риски МГТ: эстрогены или гестагены?

Чрезвычайно важный вопрос об онконастороженности при назначении МГТ подняла **Анна Эдуардовна Протасова**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО

СПбГУ, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Известно, что длительная МГТ (более 10 лет) относится к наиболее значимым факторам риска РМЖ. Но значит ли это, что клиницисты должны отказываться от назначаемого лечения? Исследования показывают, что монотерапия эстрогенами достаточно безопасна: в течение 10,7 года после ее отмены снижение заболеваемости РМЖ сохранялось и составило 0,27 по сравнению с 0,35 в группе плацебо. Что касается гестагенов, то риск при применении разных прогестагенов отличается и применение прогестерона может оказаться предпочтительнее. Согласно новым данным, прогестерон (и, возможно, дидрогестерон) в комбинации с эстрогенами не увеличивает риск РМЖ, если продолжительность терапии не превышает 5 лет. Крупные европейские наблюдательные исследования позволяют предполагать, что разница в риске между терапией только эстрогенами и комбинированной терапией эстрогенами/прогестагенами наблюдается для некоторых категорий прогестагенов, но не для производных натурального прогестерона. При применении прогестерона в комбинации с эстрогенами риск развития РМЖ был ниже, чем при применении синтетических прогестинов.

Комбинация трансдермального эстрадиола и прогестерона представляется более безопасным вариантом МГТ. Результаты исследования позволяют предполагать, что 2 мес. терапии трансдермальным эстрадиолом в комбинации с микронизированным прогестероном обладают менее выраженными неблагоприятными эффектами в отношении пролиферации нормальных клеток молочной железы in vivo. Важно помнить, что МГТ не влияет на клиническую картину доброкачественных заболеваний молочной железы у женщин в постменопаузе и у женщин с повышенным риском развития РМЖ (отягощенный наследственный анамнез).

Обзор российских и зарубежных клинических рекомендаций и гайдлайнов по МГТ

Выступление **Светланы Владимировны Юреневой**, доктора медицинских наук, заместителя директора по науке Института онкогинекологии и маммологии, профессора кафедры акушерства и гинекологии Института профессионального образования ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» было посвящено правилам индивидуального подхода к назначению МГТ. Клиницисту важно учитывать особенности женского организма: возраст, длительность постменопаузы, наличие матки или ее отсутствие, наличие ПНЯ, синдрома поликистозных яичников и ССЗ, метаболический статус (ИМТ, объем талии, наличие СД 2), а также особенности назначаемого лекарственного средства (тип эстрогена и/или гестагена, дозу вводимого вещества, путь введения, лекарственную форму и режим приема). Так, трансдермальный путь введения обеспечивает возможность доставки неметаболизированного эстрадиола в ткани-мишени с минимальной стимуляцией синтеза белков в печени (глобулин, связывающий половые гормоны, С-реактивный белок и др.), что позволяет назначать эстрадиол в меньших дозах.

Согласно данным российских и зарубежных клинических рекомендаций и гайдлайнов по МГТ, ТДЭ имеют более благоприятный профиль безопасности в отношении ВТЭО, чем эквивалентные дозы ПОЭ; риск ВТЭО при ТДЭ не превышает исходный популяционный риск, в отличие от ПОЭ, которые повышают риск ВТЭ в общей популяции в 1,7 раза по сравнению с плацебо. Более низкие дозы ПОЭ в меньшей степени ассоциированы с риском ВТЭ, чем высокие; при трансдермальном применении эстрогенов риск ВТЭ отсутствует.

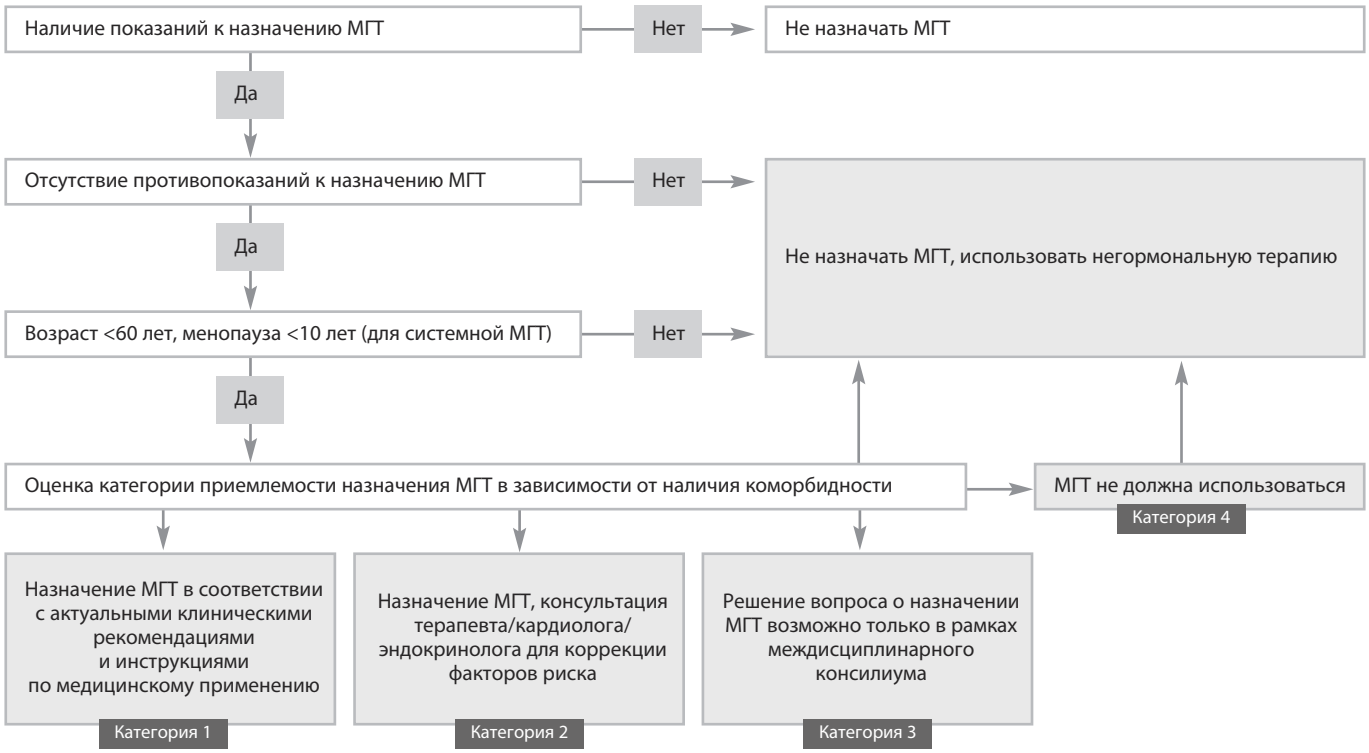
Выбор прогестагена также может влиять на риск ВТЭ, при этом микронизированный прогестерон считается потенциально менее тромбогенным (биоидентичный прогестерон не связан с повышенным риском ВТЭ в отличие от синтетических прогестинов), а риск ВТЭО при сочетании ТДЭ и перорального микронизированного прогестерона или дидрогестерона нейтрален. При повышении риска ВТЭО следует назначать ТДЭ в сочетании с дидрогестероном или микронизированным прогестероном. У женщин с ВТЭ в анамнезе ПОЭ повышает риск рецидивов, поэтому этот тип препаратов МГТ им противопоказан. ТДЭ следует рассматривать в качестве терапии первой линии у женщин с соответствующими факторами риска (повышение артериального давления и ИМТ, ожирение) и с повышенными рисками развития ВТЭО, включая ИМТ>30 кг/м² (в монотерапии или в сочетании с микронизированным прогестероном). Вне зависимости от ИМТ, терапия эстрадиолом как в монорежиме, так и в комбинации с любым гестагеном в целом нейтральна в отношении риска ВТЭ.

Сегодня алгоритм принятия решений о приемлемости назначения МГТ основывается на трех «да» и трех «нет» (рис. 2). Клиницист должен ответить на три базовых вопроса о наличии показаний и отсутствии противопоказаний для проведения лечения, а также оценить возраст женщины и длительность менопаузы. Решающим фактором в выборе препарата может стать наличие коморбидных состояний.

В заключительной дискуссии кардиолог **Виктория Борисовна Мычка**, доктор медицинских наук, профессор, выступила с предложением включить в список коморбидных состояний, при которых предпочтительно назначение ТДЭ, СД 2 и МС, так как согласно обширной доказательной базе СД 2 и МС – это самостоятельные факторы сердечно-сосудистого риска. В.Б. Мычка обратила внимание аудитории на тот факт, что СД 2 и МС не бывают без осложнений. Эти состояния всегда сопровождаются эндотелиальной дисфункцией. Докладчица привела цитату академика В.Н. Серова, который, выступая на конгрессе «Мать и дитя» в сентябре 2023 г., предложил рассматривать МС как тромбофилическое состояние.

Предложение Виктории Борисовны было поддержано со стороны эндокринологов. В частности, доктор медицинских наук **Ирэна Адольфовна Иловайская** отметила, что на приеме эндокринолога в ее

Рис. 2. Алгоритм принятия решений и категории приемлемости назначения МГТ.
Fig. 2. Decision-making algorithm and eligibility categories for MHT prescription.



клинической практике еще не встречались пациенты с СД 2, у которых течение этого заболевания не сопровождалось бы наличием сердечно-сосудистых осложнений. Также В.Б. Мычка предложила внести изменения в отношении артериальной гипертензии и рассматривать предпочтительное назначение ТДЭ, ориентируясь не на показатели артериального давления выше 170/100 мм рт. ст., как в указано в клинических рекомендациях «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» от 2021 г., а на сам факт наличия диагноза «артериальная гипертензия» (артериальное давление ≥140/90 мм рт. ст.), так как доказано, что у женщин, в отличие от мужчин, даже 1-я степень повышения артериального давления является фактором высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (например, инсульта).

Завершила дискуссию **Лариса Ивановна Мальцева**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». Она отметила оптимальный профиль безопасности трансдермальных форм эстрадиола, особенно в отношении инициации МГТ, учитывая трудности тщательного сбора анамнеза, как личного, так и наследственного, и достоверной оценки кардиоваскулярного риска у большинства пациенток на рутинном приеме у врача акушера-гинеколога.

Литература / References

1. Mendoza N et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT Eligibility Criteria Group. Maturitas 2022; 166: 65–85.
2. Vinogradova Y et al. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ 2019; 364: k4810. DOI: 10.1136/bmj.k4810

Редакционный материал. Обзор подготовлен по материалам рабочего совещания экспертов «День гормонального здоровья» (09.12.2023).

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00315

Оригинальная статья

Течение и исходы гестационного периода и родов у женщин с прегравидарным избытком массы тела. Клинический разбор

Т.Ю. Пестрикова✉[1], Т.П. Князева[1], Е.А. Юрасова[1], Т.О. Владимирцева[2]

[1] ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;
[2] КГБУЗ «Родильный дом №4», Хабаровск, Россия
✉*typ50@rambler.ru*

Аннотация
Цель. Изучить результаты течения и исходы гестационного периода и родов у женщин с прегравидарным избытком массы тела в зависимости от прибавки массы тела во время беременности.
Материалы и методы. Методом сплошной выборки нами было проведено ретроспективное исследование результатов исходов беременности и родов у 291 женщины с исходно прегравидарным избытком массы тела. Проводилась оценка влияния общей прибавки массы тела за период гестации по 23 параметрам, отражающим осложнения беременности и родов.
Результаты. Определение относительного риска показало отсутствие положительной связи между показателями, характеризующими осложнения гестационного периода (гестационная артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет) и родов у женщин с рекомендуемой прибавкой массы тела во время беременности, с аналогичными данными в группе женщин со сниженной и повышенной прибавками массы тела.
Заключение. Необходимы дальнейшие исследования для более детального изучения наблюдаемых связей и предикции факторов риска по возникновению метаболически ассоциированных осложнений гестационнного периода и родов у женщин с избыточной прегравидарной массой тела.
Ключевые слова: беременность, прегравидарный избыток массы тела, прибавка массы тела, осложнения беременности и родов, масса плода.
Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Князева Т.П., Юрасова Е.А., Владимирцева Т.О. Течение и исходы гестационного периода и родов у женщин с прегравидарным избытком массы тела. Клинический разбор. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 94–106. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00315

Original article

The course and outcomes of the gestational period and childbirth in women with pregravid overweight. Clinical analysis

Tatyana Yu. Pestrikova✉[1], Tatyana P. Knyazeva[1], Elena A. Yurasova[1], Tatyana O. Vladimirtseva[2]

[1] Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;
[2] Maternity Hospital №4, Khabarovsk, Russia
✉*typ50@rambler.ru*

Abstract
Aim. To study the results of the course and outcomes of the gestational period and childbirth in women with pregravid overweight, depending on the weight gain during pregnancy.
Materials and methods. Using the continuous sampling method, we conducted a retrospective study of the results of pregnancy and childbirth in 291 women with initially pregravid excess body weight. The influence of the overall weight gain during the gestation period was assessed in 23 parameters reflecting the complications of pregnancy and childbirth. Materials and methods. Using the continuous sampling method, we conducted a retrospective study of the results of pregnancy and childbirth in 291 women with initially pregravid excess body weight. The influence of the overall weight gain during the gestation period was assessed in 23 parameters reflecting the complications of pregnancy and childbirth.
Results. The determination of the relative risk showed no positive relationship between the indicators characterizing the complications of the gestational period (gestational arterial hypertension, gestational diabetes mellitus) and childbirth in women with the recommended weight gain during pregnancy, with similar data in the group of women with reduced and increased body weight gain.
Conclusion. Further studies are needed to study in more detail the observed relationships and predict risk factors for the occurrence of metabolically associated complications of the gestational period and childbirth in women with excessive pregravid body weight.
Key words: pregnancy, preconception overweight, weight gain, complications of pregnancy and childbirth, fetal weight.
For citation: Pestrikova T.Yu., Knyazeva T.P., Yurasova E.A., Vladimirtseva T.O. The course and outcomes of the gestational period and childbirth in women with pregravid overweight. *Clinical review for general practice.* 2023; 4 (9): 94–106 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00315

По данным Всемирной организации здравоохранения, ожирение является одним из самых социально значимых хронических заболеваний, уже принявших масштабы эпидемии, и, конечно же, оказывает негативное влияние на течение гестационного периода. Ряд исследователей отмечают, что 23,9% всех осложне-

Таблица 1. Особенности течения беременности у пациенток с избытком массы тела (n=291)
Table 1. Features of the course of pregnancy in overweight patients (n= 291)

Параметры	ОГ (n=102)		ГС-1 (n=153)		ГС-2 (n=36)	
	Абс.	P±m%	Абс.	P±m%	Абс.	P±m%
Общее число	102	35,05±4,72	153	52,58±4,04**	36	12,37±5,49**
Возраст до 25 лет	30	29,41±4,51	45	29,41±3,68	3	8,33±4,61**
26–35 лет	45	44,12±4,92	69	45,09±4,02	6	16,67±6,21***
36–45 лет	27	26,47±4,37	39	25,50±3,52	27	75,00±7,22***
1. Угроза прерывания беременности	78	76,47±4,20	84	54,90±4,02***	24	66,67±7,86
• до 10 нед	60	58,82±4,87	66	43,14±4,00*	18	50,00±8,33
• 11–21 нед	12	11,76±3,19	3	1,96±1,12**	6	16,67±6,21
• 22–36 нед	6	5,88±2,33	15	9,80±2,40	0	0
ИЦН	12	11,76±3,19	3	1,96±1,12**	6	16,67±6,21
2. Рвота беременных	30	29,41±4,51	129	84,31±2,94***	18	50,00±8,33
• легкая	27	26,47±4,37	102	66,67±3,81***	12	33,33±7,86
• средней степени	3	2,94±1,67	27	17,65±3,08***	6	16,67±6,21*
• тяжелая	0	0	0	0	0	0
3. Железодефицитная анемия (степень)	75	73,53±4,37	102	66,67±3,81	27	75,00±7,22
• легкая	72	70,59±4,51	99	64,71±3,86	21	58,33±8,22
• средняя	3	2,94±1,67	3	1,96±1,12	6	16,67±6,21*
• тяжелая	0	0	0	0	0	0
4. Гестационная АГ	9	8,82±2,81	27	17,65±3,08*	9	25,00±7,22*
5. ГСД	3	2,94±1,67	21	13,73±2,78***	9	25,00±7,22**
6. Артериальная гипотония	18	17,65±3,77	27	17,65±3,08	6	16,67±6,21
7. Патология мочевыделительной системы воспалительного генеза	9	8,82±2,81	9	5,88±1,90	3	8,33±4,61
8. Патология ЛОР-органов	21	20,59±4,00	3	1,96±1,12***	3	8,33±4,61*
9. Патология полости рта воспалительного генеза	18	17,65±3,77	27	17,65±3,08	6	16,67±6,21
10. Преэклампсия умеренной степени	9	8,82±2,81	9	5,88±1,90	0	0
11. Преэклампсия тяжелой степени	0	0	0	0	0	0
12. Эклампсия	0	0	0	0	0	0
13. ФПН	21	20,59±4,00	27	17,65±3,08	15	41,67±8,22**
• компенсированная	18	17,65±3,77	27	17,65±3,08	15	41,67±8,22**
• декомпенсированная	3	2,94±1,67	0	0	0	0
14. Гипоксия плода	12	11,76±3,19	12	7,84±2,17	21	58,33±8,22***
15. ЗРП	3	2,94±1,67	3	1,96±1,12	12	33,33±7,86***
16. Тазовые предлежания	3	2,94±1,67	3	1,96±1,12	12	33,33±7,86***
17. Многоплодная беременность	0	0	0	0	0	0
18. Вспомогательные репродуктивные технологии	0	0	6	3,92±1,57	0	0

Примечание. Степень достоверности: *p<0,05; *p<0,01; ***p<0,001.

ний беременности и более 40% случаев гестационного сахарного диабета (ГСД) и преэклампсии обусловлены избыточной массой тела и ожирением женщины [1, 2].

Несмотря на постоянные усовершенствования системы антенатального наблюдения, число беременных с ожирением в экономически развитых странах достигает 15,5–26,9% и постоянно увеличивается, в связи с чем актуальность этой проблемы возрастает [3, 4].

Возникающая во время беременности избыточная прибавка массы тела (ПМТ) женщин также повышает риск развития метаболически ассоциированных осложнений, таких как гестационная артериальная гипертензия (АГ), преэклампсия, ГСД, макросомия, оперативное родоразрешение [5–8].

По мнению ряда исследователей, исходный избыток массы тела у женщин в сочетании с изменениями в ПМТ в период гестации является дополнительным объективным фактором, который приводит к нарушению адаптационных возможностей во время беременности [6–8].

Цель – изучить результаты течения и исходы гестационного периода и родов у женщин с прегравидарным избытком массы тела в зависимости от ПМТ во время беременности.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки нами было проведено ретроспективное исследование результатов исходов бе-

Таблица 2. Исходы беременности и родов у пациенток с прегравидарным избытком массы тела (n=291)
Table 2. Pregnancy and birth outcomes in patients with excess pregravid weight (n= 291)

Параметры	ОГ (n=102)		ГС-1 (n=153)		ГС-2 (n=36)	
	Абс.	P±m%	Абс.	P±m%	Абс.	P±m%
Общее число	102		153		36	
1. Преждевременные роды	24	23,53±4,20	9	5,88±1,90***	6	16,67±6,21
34–36 нед	24	23,53±4,20	9	5,88±1,90***	6	16,67±6,21
2. Сведения о новорожденном при преждевременных родах						
• масса тела до 2500,0 г	0	0	0	0	6	16,67±6,21
• масса тела свыше 2500,0 г	24	23,53±4,20	9	5,88±1,90***	0	0
• мертворожденный	0	0	0	0	0	0
• ранняя неонатальная смертность	0	0	0	0	0	0
• мальчик	9	8,82±2,81	6	3,92±1,57	6	16,67±6,21
• девочка	15	14,71±3,51	3	1,96±1,12***	0	0
3. Срочные роды (37–41 нед)						
• 37–41 нед	78	76,47±4,2	144	94,12±1,90***	30	83,33±6,86
• КС	33	32,35±4,63	57	37,25±3,91	18	50,00±8,33
4. Патологические роды	33	32,35±4,63	57	37,25±3,91	18	50,00±8,33
• клинически узкий таз	24	23,53±4,20	36	23,53±3,43	12	33,33±7,86
• дистресс плода	21	20,59±4,00	33	21,57±3,33	6	16,67±6,21
• предлежание плаценты	3	2,94±1,67	0	0	0	0
• рубец на матке	21	20,59±4,00	33	21,57±3,33	6	16,67±6,21
• преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	6	5,88±2,33	0	0	0	0
• гипотоническое кровотечение	6	5,88±2,33	0	0	3	8,33±4,61
• синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания/геморрагический шок	0	0	0	0	0	0
• преэклампсия/эклампсия	0	0	3/0	1,96±1,12/0	0	0
• аномалии родовой деятельности	15	14,71±3,51	21	13,73±2,78	6	16,67±6,21
5. Сведения о новорожденном						
• масса тела (г)						
2500–2999	18	17,65±3,77	6	3,92±1,57***	6	16,67±6,21
3000–3999	39	38,24±4,81	111	72,55±3,61***	15	41,67±8,22
4000–4500	15	14,71±3,51	9	5,88±1,90	3	8,33±4,61
4500,0–4999,0	3	2,94±1,67	12	7,84±2,17	3	8,33±4,61
>5000,0	3	2,94±1,67	6	3,92±1,57	3	8,33±4,61
• мертворожденный	0	0	0	0	0	0
• ранняя неонатальная смертность	0	0	0	0	0	0
• мальчик	33	32,35±4,63	84	54,90±4,02***	9	25,00±7,22
• девочка	45	44,12±4,92	60	39,22±3,95	21	58,33±8,22

Примечание. Степень достоверности: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

ременности и родов у 291 женщины с исходно прегравидарным избытком массы тела. Индекс массы тела у беременных группы обследования был 25,0–29,9 кг/м². В зависимости от рекомендуемой ПМТ (7–11 кг) [8] беременные были распределены нами на три группы: основная группа (ОГ), 1-я группа сравнения (ГС-1) и 2-я группа сравнения (ГС-2). В ОГ (102 человека) были включены беременные женщины, общая ПМТ у которых за всю беременность соответствовала рекомендуемым параметрам (7–11 кг). В ГС-1 (153 человека) вошли беременные женщины, общая ПМТ у которых была ниже референсных значений (7 кг). В ГС-2 (36 человек) были включены женщины, у которых ПМТ за беременность превышала референсные значения (11,0 кг).

В зависимости от ПМТ в каждой группе был проведен анализ течения беременности и родов по 23 параметрам.

Для оценки степени влияния ПМТ на течение гестационного периода и родов определяли относительный риск (ОР) – отношение частоты наблюдаемого исхода у лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию факторов риска.

Проведен разбор шести клинических случаев течения беременности и родов у женщин с прегравидарным избытком массы тела в зависимости от ПМТ в гестационном периоде.

Производился расчет относительных показателей (P) и их ошибок (m). Различия количественных показателей в сравниваемых группах определяли с помощью

Таблица 3. Клинический разбор течения и исходов беременности и родов у пациенток с исходно прегравидарным избытком массы тела в зависимости от ПМТ за беременность
Table 3. Clinical discussion of the course and outcomes of pregnancy and delivery in patients with excess pregravid weight depending on the weight gain during pregnancy

Параметры	**Рекомендуемая ПМТ за всю беременность (7–11 кг)**		**ПМТ за всю беременность ниже рекомендуемой (<7 кг)**		**ПМТ за всю беременность выше рекомендуемой (>11 кг)**	
	Клинический случай 1 (пациентка Р., 36 лет)	Клинический случай 2 (пациентка Ч., 39 лет)	Клиничекий случай 2 (пациентка П., 33 года)	Клинический случай 2 (пациентка С., 21 год)	Клинический случай 1 (пациентка Г., 37 лет)	Клинический случай 2 (пациентка Б., 27 лет)
Анамнез						
Акушерский	2008 г. – срочные нормальные роды, мальчик 3830 г	1999 г. – медицинский аборт в 8 нед	2011 г. – срочные нормальные роды, девочка 3300 г	Настоящая беременность	2008 г. – замершая беременность в 14 нед	Настоящая беременность
	2016 г. – медицинский аборт в 5 нед	2012 г. – срочные нормальные роды, девочка, 3800 г	2013 г. – срочные нормальные роды, девочка, 3800 г		2010 г. – срочные нормальные роды, мальчик, 2750 г	
	2019 г. – самопроизвольный выкидыш в 5 нед	2014 г. – срочные нормальные роды, девочка, 3880 г	2014 г. – срочные нормальные роды, мальчик, 3750 г		2012 г. – преждевременные роды на 28-й неделе, операция КС, девочка, 1250 г	
	2020 г. – самопроизвольный выкидыш в 5 нед	2015 г. – медицинский аборт в 5 нед	Настоящая беременность		Настоящая беременность	
	Настоящая беременность	Настоящая беременность				
Гинекологический	Эрозия шейки матки, не лечила	Эрозия шейки матки, лечение в 2000 г.		Лапароскопическим доступом удаление кисты яичника слева в 2020 г.	2001 г. – лечение эрозии шейки матки 2012 г. – лапароскопия, резекция левого яичника в связи с кистой яичника	
Экстрагенитальный	Не отягощен	COVID-19 за 7 мес до наступления настоящей беременности		Хронический гастрит, хронический гайморит, миопия высокой степени (в 13 лет – склеропластика обоих глаз)	Миопия слабой степени. В апреле 2022 г. – COVID-19, лечение амбулаторное (за 3 мес до наступления настоящей беременности)	

t-критерия Стьюдента. Расчет производился с использованием пакета прикладных программ MS Office 2017 и Statistica 10.0. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Проведенный анализ показал, что удельный вес женщин ОГ от общего количества наблюдений составил 35,05%, ГС-1 – 52,58%, ГС-2 – 12,37% (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что статистически значимо больше было женщин в ГС-1 ($p<0,01$), у которых показатели ПМТ зафиксированы ниже референсных значений.

Характеристика возрастных данных женщин групп обследования показала, что в ГС-2 преобладали пациентки позднего репродуктивного периода ($p<0,001$).

Анализ течения беременности у женщин групп обследования представлен в табл. 1. Как следует из данных табл. 1, угроза прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), патология ЛОР-органов реже встречались в ГС-1, чем в ОГ ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$) и ГС-2 ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,05$) со-

Таблица 3. Клинический разбор течения и исходов беременности и родов у пациенток с исходно прегравидарным избытком массы тела в зависимости от ПМТ за беременность (продолжение)
Table 3. Clinical discussion of the course and outcomes of pregnancy and delivery in patients with excess pregravid weight depending on the weight gain during pregnancy (continuation)

Параметры	**Рекомендуемая ПМТ за всю беременность (7–11 кг)**		**ПМТ за всю беременность ниже рекомендуемой (<7 кг)**		**ПМТ за всю беременность выше рекомендуемой (>11 кг)**	
	Клинический случай 1 (пациентка Р., 36 лет)	Клинический случай 2 (пациентка Ч., 39 лет)	Клиничекий случай 2 (пациентка П., 33 года)	Клинический случай 2 (пациентка С., 21 год)	Клинический случай 1 (пациентка Г., 37 лет)	Клинический случай 2 (пациентка Б., 27 лет)
Лабораторные методы исследования						
Общий (клинический) анализ крови						
I триместр						
Эритроциты (3,7–4,7 10^{12}/л)		3,5				
Тромбоциты (150–400 10^{9}/л)	144					
• СОЭ (12–52 мм/ч)	10					
II триместр						
• Гемоглобин (≥110 г/л)	102	100	93	102		106
• Гематокрит (31–39%)	30	28	27	30		30,4
• Эритроциты (3,7–4,7 10^{12}/л)			3,17	3,58		3,57
• MCH (26–38 пг)	25,8	24,5	22,1	25,8		25,7
• MCHC (32,0–36,0 г/дл)			34,4	34,0		34,9
• MCV (86–110 фл)	83,7		85,2	83,8		85,2
III триместр						
• Гемоглобин (>105 г/л)	101	98	86	96		105
• Гематокрит (31–39%)	30	27,3	26	26	29,1	30,8
Эритроциты (3,7–4,7 10^{12}/л)			3,12	3,64		3,65
• MCH (26–38 пг)	25,3	22,1	20,1	19,8		25,3
• MCHC (32,0–36,0 г/дл)	33,4	35,7	33,1	33,0		34,1
• MCV (86–110 фл)			83,3	79,1		84,4
Биохимический общетерапевтический анализ крови						
I триместр						
• Мочевина (2,5–7,1 ммоль/л)		2,46				
• Общий билирубин (8,5–20,5 ммоль/л)	6,26			5,4	7,15	6,0
• Глюкоза (3,3–5,1 ммоль/л)	5,16		5,28			

Таблица 3. Клинический разбор течения и исходов беременности и родов у пациенток с исходно прегравидарным избытком массы тела в зависимости от ПМТ за беременность (продолжение)
Table 3. Clinical discussion of the course and outcomes of pregnancy and delivery in patients with excess pregravid weight depending on the weight gain during pregnancy (continuation)

Параметры	**Рекомендуемая ПМТ за всю беременность (7–11 кг)**		**ПМТ за всю беременность ниже рекомендуемой (<7 кг)**		**ПМТ за всю беременность выше рекомендуемой (>11 кг)**	
	Клинический случай 1 (пациентка Р., 36 лет)	Клинический случай 2 (пациентка Ч., 39 лет)	Клиничекий случай 2 (пациентка П., 33 года)	Клинический случай 2 (пациентка С., 21 год)	Клинический случай 1 (пациентка Г., 37 лет)	Клинический случай 2 (пациентка Б., 27 лет)
II триместр						
• Общий белок (60–85 г/л)	53,4	56,9				
• Общий билирубин (8,5–20,5 ммоль/л)	4,64	4,68	5,05	6,88	4,21	3,49
• АЛТ (7–35 Ед/л)	71		6,6			3,1
• АСТ (10–20 Ед/л)	39,8		7,3			
• Холестерин (4,56–7,74 ммоль/л)		4,2			8,68	
Сывороточное железо (10,7–32,2 мкмоль/л)	9,1	9,0	4,7	9,1		8,8
Сывороточный ферритин (11,0–120,0 нг/мл)	10,1	10,0	7,0	10,1		8,5
III триместр						
• Общий белок (60–85 г/л)		57,4				
• Мочевина (2,5–7,1 ммоль/л)		2,02				1,55
• Общий билирубин (8,5–20,5 ммоль/л)		7,07		7,3		3,22
• АЛТ (7–35 Ед/л)						5,0
• АСТ (10–20 Ед/л)						9,1
• Холестерин (5,67–9,04 ммоль/л)		5,59				
• Сывороточное железо (10,7–32,2 мкмоль/л)	8,9	21,8	6,5	7,0		8,8
• Сывороточный ферритин (8–12 нг/мл)	8,8	9,1	6,0	7,6		8,9
Коагулограмма						
I триместр						
• АЧТВ (28–38 с)			27,2		24,7	24,6
Количество тромбоцитов (150–400 10^9/л)	144					
III триместр						
• АЧТВ (28–38 с)				24,5		23,2
• Фибриноген (2,6–5,6 г/л)		2,33				1,87
Пренатальный биохимический скрининг (11–13 нед)	Индивидуальный риск самопроизвольных родов до 34 нед 1:3830	Индивидуальный риск самопроизвольных родов 1:867			В 13 нед: индивидуальный риск родов до 34 нед 1:453	

Таблица 3. Клинический разбор течения и исходов беременности и родов у пациенток с исходно прегравидарным избытком массы тела в зависимости от ПМТ за беременность (продолжение)
Table 3. Clinical discussion of the course and outcomes of pregnancy and delivery in patients with excess pregravid weight depending on the weight gain during pregnancy (continuation)

Параметры	**Рекомендуемая ПМТ за всю беременность (7–11 кг)**		**ПМТ за всю беременность ниже рекомендуемой (<7 кг)**		**ПМТ за всю беременность выше рекомендуемой (>11 кг)**	
	Клинический случай 1 (пациентка Р., 36 лет)	Клинический случай 2 (пациентка Ч., 39 лет)	Клиничекий случай 2 (пациентка П., 33 года)	Клинический случай 2 (пациентка С., 21 год)	Клинический случай 1 (пациентка Г., 37 лет)	Клинический случай 2 (пациентка Б., 27 лет)
Инструментальные диагностические исследования						
УЗИ плода						
I триместр (11–13 нед)			Беременность 10–11 нед. Ретрохориальная гематома (на 1/3 отслойка хориона с формированием гематомы объемом 5,5 см^3). Признаки образования левого яичника с эхографическими признаками простой кисты		Беременность 13–14 нед. Структура хориона: нижний край в области внутреннего зева	
II триместр (18–20 нед)			Беременность 20 нед. Краевое прикрепление пуповины к плаценте			
III триместр (в группе риска в 30–34 нед)					Беременность 31 нед. Маловодие. Корригированная ИЦН (акушерский пессарий)	
Вне скринингов	Беременность 7 нед. Отслойка хориона (в области внутреннего зева участок отслойки хориона 10×15×7 мм в стадии организации гематомы)				Беременность 23 нед. Корригированная ИЦН (акушерский пессарий). Беременность 25–26 нед. Корригированная ИЦН (акушерский пессарий). Пролабирование плодного пузыря	

ответственно, тогда как рвота беременных (p<0,001; p<0,001) преобладала у пациенток ГС-1 по сравнению с ОГ и ГС-2. Гестационная АГ (p<0,05; p<0,05), ГСД (p<0,001; p<0,01) преобладали у пациенток ГС-1 и ГС-2 по сравнению с ОГ. Наличие фетоплацентарной недостаточности (ФПН), гипоксия плода, задержки роста плода (ЗРП), тазовые предлежания статистически значимо преобладали в ГС-2 (p<0,01; p<0,001; p<0,001; p<0,001) по сравнению с ОГ и ГС-1.

Статистически значимой разницы в развитии железодефицитной анемии, преэклампсии, артериальной гипотонии, частоте многоплодной беременности, случаев вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от ПМТ не было получено (см. табл. 1).

Исходы беременности и родов у женщин с прегравидарным избытком массы тела представлены в табл. 2. Как следует из данных табл. 2, роды в срок преобладали у женщин ГС-1 (p<0,001), соответственно, частота преждевременных родов в сроке гестации 34–36 нед в этой группе была ниже (p<0,001), чем в ОГ и ГС-2. Мы не получили статистически значимой разницы по осложнениям родового акта. Родовой период был за-

Таблица 3. Клинический разбор течения и исходов беременности и родов у пациенток с исходно прегравидарным избытком массы тела в зависимости от ПМТ за беременность (продолжение)
Table 3. Clinical discussion of the course and outcomes of pregnancy and delivery in patients with excess pregravid weight depending on the weight gain during pregnancy (continuation)

Параметры	**Рекомендуемая ПМТ за всю беременность (7–11 кг)**		**ПМТ за всю беременность ниже рекомендуемой (<7 кг)**		**ПМТ за всю беременность выше рекомендуемой (>11 кг)**	
	Клинический случай 1 (пациентка Р., 36 лет)	Клинический случай 2 (пациентка Ч., 39 лет)	Клиничекий случай 2 (пациентка П., 33 года)	Клинический случай 2 (пациентка С., 21 год)	Клинический случай 1 (пациентка Г., 37 лет)	Клинический случай 2 (пациентка Б., 27 лет)
Ультразвуковая допплерография маточно-плацентарного кровотока (в группе высокого риска акушерских и перинатальных осложнений)						
III триместр (в группе риска в 30–34 нед)					Беременность 31 нед. Маточно-плацентарноплодовый кровоток нарушен: высокорезистентный кровоток в левой маточной артерии. Пульсационный индекс – маточная артерия левая 1,23	
Консультации смежных специалистов						
Врач-терапевт						
I триместр					В 10 нед: гипотензивный синдром	
II триместр		В 21 нед: анемия 1-й степени				
III триместр	В 30 нед: анемия средней степени	В 34 нед: анемия 1-й степени	В 30 нед: анемия средней степени	В 29 нед: анемия 1-й степени, хронический гастрит		В 29–30 нед: анемия 1-й степени
Врач-офтальмолог				В 33 нед: миопия высокой степени с астигматизмом обоих глаз, смешанный вариант, хориоретинальная форма	В 7–8 нед: миопия слабой степени	
Врач-стоматолог (I триместр)	В 13 нед: кариес дентина	В 11–12 нед: нуждается в санации	В 13 нед: кариес дентина	В 13 нед: нуждается в санации	В 11–12 нед: нуждается в санации	В 22 нед: кариес дентина

вершен кесаревым сечением (КС) у каждой третьей женщины в ОГ и ГС-1 и у каждой второй – в ГС-2, что свидетельствует о высоком уровне оперативного родоразрешения в этих группах. Основными показаниями к КС в группах наблюдения были: клинически узкий таз, дистресс плода, рубец на матке, аномалии родовой деятельности. Рождение младенцев с массой тела более 4000,0 г было зафиксировано в ОГ с частотой 20,59±4,00%; в ГС-1 – 11,76±2,60%; в ГС-2 – 25,00±7,22%. Полученные данные свидетельствуют о

Таблица 3. Клинический разбор течения и исходов беременности и родов у пациенток с исходно прегравидарным избытком массы тела в зависимости от ПМТ за беременность (продолжение)
Table 3. Clinical discussion of the course and outcomes of pregnancy and delivery in patients with excess pregravid weight depending on the weight gain during pregnancy (continuation)

Параметры	**Рекомендуемая ПМТ за всю беременность (7–11 кг)**		**ПМТ за всю беременность ниже рекомендуемой (<7 кг)**		**ПМТ за всю беременность выше рекомендуемой (>11 кг)**	
	Клинический случай 1 (пациентка Р., 36 лет)	Клинический случай 2 (пациентка Ч., 39 лет)	Клиничекий случай 2 (пациентка П., 33 года)	Клинический случай 2 (пациентка С., 21 год)	Клинический случай 1 (пациентка Г., 37 лет)	Клинический случай 2 (пациентка Б., 27 лет)
Клиническое течение беременности						
I триместр						
• Угроза прерывания беременности	В 9–10 нед (стационарное лечение: раствор транексамовой кислоты 500 мг 3 раза внутривенно 3 дня, далее таблетки 500 мг 3 раза 2 дня; микронизированный прогестерон 200 мг 3 раза; раствор дротаверина 2,0 внутримышечно 3 дня)		В 11 нед (дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день)			В 13 нед – COVID-19, лечение амбулаторное
• Инфекция половых путей при беременности	В 9–10 нед (стационарное лечение: Флуомизин по 1 таблетке 1 раз во влагалище №7)					
• ГСД	В 12 нед		В 13 нед			
• Рвота легкой степени				В 9–10 нед		
II триместр						
• Анемия	С 24 нед. Лечение: железа (III) гидроксид полималтозат по 1 таблетке 2 раза в день	С 20 нед. Лечение: железа (III) гидроксид полималтозат по 1 таблетке 2 раза в день	С 20 нед. Лечение: железа (III) гидроксид полималтозат по 1 таблетке 2 раза в день	С 25 нед. Лечение: железа (III) гидроксид полималтозат по 1 таблетке 2 раза в день		С 24 нед. Лечение: железа (III) гидроксид полималтозат по 1 таблетке 2 раза в день
• Патология ЛОР-органов	В 25 нед ОРВИ (лечение: интерферон назальный спрей 500 МЕ/доза, раствор ксилометазолина 0,01% по 1–2 капли в нос 2–3 раза в день)					В 25–26 нед – ОРВИ (интерферон назальный спрей 500 МЕ/доза, раствор ксилометазолина 0,01% по 1–2 капли в нос 2–3 раза в день)
• Гипотензивный синдром у матери		В 15 нед				
• ИЦН					В 20 нед – акушерский пессарий, интравагинально Утрожестан 200 мг	

Таблица 3. Клинический разбор течения и исходов беременности и родов у пациенток с исходно прегравидарным избытком массы тела в зависимости от ПМТ за беременность (продолжение)
Table 3. Clinical discussion of the course and outcomes of pregnancy and delivery in patients with excess pregravid weight depending on the weight gain during pregnancy (continuation)

Параметры	**Рекомендуемая ПМТ за всю беременность (7–11 кг)**		**ПМТ за всю беременность ниже рекомендуемой (<7 кг)**		**ПМТ за всю беременность выше рекомендуемой (>11 кг)**	
	Клинический случай 1 (пациентка Р., 36 лет)	Клинический случай 2 (пациентка Ч., 39 лет)	Клиничекий случай 2 (пациентка П., 33 года)	Клинический случай 2 (пациентка С., 21 год)	Клинический случай 1 (пациентка Г., 37 лет)	Клинический случай 2 (пациентка Б., 27 лет)
• Угроза прерывания беременности					В 25–26 нед (стационарное лечение: микронизированный прогестерон 200 мг, таблетки нифедипин 20 мг по схеме острого токолиза, профилактика респираторного дистресс-синдрома плода – раствор дексаметзона 6 мг внутримышечно каждые 12 ч – на курс 24 мг. Разгрузочный акушерский пессарий)	
• Бактериальный вагиноз					В 25–26 нед (стационарное лечение: свечи клиндамицин во влагалище 3%, Флуомизин по таблетке во влагалище 7 дней, Лактожиналь по 1 капсуле в день 7 дней)	
III триместр						
• Инфекция половых путей при беременности	В 30 нед (хлоргексидин по 1 свече 2 раза в день №10)	В 31 нед (хлоргексидин по 1 свече 2 раза в день №10)	В 31 нед (сертаконазол 1 свеча)			
• Инфекция мочевых путей			В 31 нед (Монурал 3 г 1 раз в день)			
• Анемия		С 34 нед. Лечение: железа (III) гидроксид полимальтозат по 1 таблетке 2 раза в день	С 36 нед. Лечение: железа (III) гидроксид полимальтозат по 1 таблетке 2 раза в день	С 30 нед. Лечение: железа (III) гидроксид полимальтозат по 1 таблетке 2 раза в день		
• ИЦН					До 37 нед – акушерский пессарий, интравагинально Утрожестан 200 мг до 34-й недели	

Таблица 3. Клинический разбор течения и исходов беременности и родов у пациенток с исходно прегравидарным избытком массы тела в зависимости от ПМТ за беременность (продолжение)
Table 3. Clinical discussion of the course and outcomes of pregnancy and delivery in patients with excess pregravid weight depending on the weight gain during pregnancy (continuation)

Параметры	**Рекомендуемая ПМТ за всю беременность (7–11 кг)**		**ПМТ за всю беременность ниже рекомендуемой (<7 кг)**		**ПМТ за всю беременность выше рекомендуемой (>11 кг)**	
	Клинический случай 1 (пациентка Р., 36 лет)	Клинический случай 2 (пациентка Ч., 39 лет)	Клиничекий случай 2 (пациентка П., 33 года)	Клинический случай 2 (пациентка С., 21 год)	Клинический случай 1 (пациентка Г., 37 лет)	Клинический случай 2 (пациентка Б., 27 лет)
Особенности течения родов и родоразрешение						
Осложнения в родах	Дистоция плечевого пояса. Пособие по Мак-Робертсу. Истинный узел пуповины	Разрыв промежности 1-й степени	Дистоция плечевого пояса. Пособие по Мак-Робертсу			Гипертензия, индуцированная беременностью. Дистресс плода, связанный с изменением частоты сердечных сокращений плода (сомнительный тип кардиотокографии, двукратное обвитие пуповины вокруг шеи). Роды, осложнившиеся выходом мекония в околоплодные воды (задние воды мекониально окрашенные, двукратное обвитие пуповины вокруг шеи)
Родоразрешение	Самопроизвольные роды в затылочном предлежании	Самопроизвольные роды в затылочном предлежании	Самопроизвольные роды в затылочном предлежании	Срочные роды. Проведение элективного КС. Миопия высокой степени обоих глаз	Срочные патологические роды путем элективного КС. Послеоперационный рубец	Срочные патологические роды путем КС
Сведения о новорожденном	Девочка, 8–9 баллов по Апгар, масса 3560 г	Девочка, 8–9 баллов по Апгар, масса 3848 г	Мальчик, 8–9 баллов по Апгар, масса 3490 г	Мальчик, 8–9 баллов по Апгар, масса 3905 г	Девочка, 8–9 баллов по Апгар, масса 3405 г	Мальчик, 6–8 баллов по Апгар, масса 3630 г

Примечание. MCH – среднее содержание гемоглобина в одном эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MCV – средний объем эритроцита; АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция.

том, что у пациенток ГС-1 частота рождения младенцев массой более 4000,0 г встречалась реже в 1,75 раза, чем в ОГ, и в 2,0 раза, чем в ГС-2.

Определение ОР показало отсутствие положительной связи между показателями, характеризующими осложнения гестационного периода (гестационная АГ, ГСД, ФПН, ЗРП, гипоксия плода), у женщин ОГ (рекомендуемая ПМТ) с аналогичными данными в ГС-1 (сниженная ПМТ) и ГС-2 (повышенная ПМТ). Между тем существовала положительная связь (2,9 и 1,6) между меньшей частотой угрозы прерывания беременности у женщин ГС-1 по сравнению с данными ОГ и ГС-2. Для частоты преждевременных родов были получены аналогичные результаты, свидетельствующие о том, что

риск развития преждевременных родов в ГС-1 был ниже (4,9 и 1,5), чем в ОГ и ГС-2.

В качестве клинической иллюстрации течения и исхода беременности и родов у пациенток с прегравидарным избытком массы тела представляем данные 6 пациенток, которые в процессе амбулаторного наблюдения были обследованы в соответствии с рекомендованными нормативными документами. Все пациентки получали фолиевую кислоту по 400 мкг в день перорально до 12 нед беременности; калия йодид 200 мкг в день перорально – на протяжении всей беременности.

Клинические, лабораторно-диагностические результаты, представленные в табл. 3, отражают показатели, выходящие за пределы референсных значений.

Как следует из данных табл. 3, индекс массы тела (кг/м²) у всех пациенток не имел статистически значимой разницы и соответствовал критериям избыточной массы тела. Наличие железодефицитной анемии было подтверждено у пяти женщин на основании данных гематологических (гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов и т.д.) и феррокинетических (сывороточное железо, сывороточный ферритин) показателей, в зависимости от триместра беременности. У всех шести пациенток была выявлена патология ротовой полости воспалительного генеза, требующая проведения санации. В каждом клиническом случае начиная с I триместра гестации отмечены отклонения от референсных значений в показателях, характеризующих липидный, углеводный, белковый обмен, состояние гемостаза, функции печени и почек, что свидетельствует об определенном напряжении всех систем гомеостаза в организме беременных с прегравидарной избыточной массой тела. В последующем обнаруженные адаптационные нарушения проявились развитием ГСД, АГ и гипотонии, что оказало неблагоприятное воздействие на течение гестационного периода, осложнившегося наличием плацентарных нарушений, угрозой прерывания беременности, потребовавших проведения лечебных мероприятий. Процесс родов был осложнен развитием дистоции плечевого пояса (у двух рожениц), дистрессом плода, выходом мекония в околоплодные воды (у одной роженицы), что потребовало проведения КС.

Обсуждение

Полученные нами данные показали, что среди женщин (n=291), имеющих избыток массы тела до беременности, преобладали пациентки (52,58%), у которых ПМТ за весь гестационный период была ниже рекомендуемых референсных значений (p<0,01). Число же беременных женщин (12,37%) с избыточной ПМТ было наименьшим (p<0,01).

По данным литературных источников, основное влияние на акушерские и перинатальные исходы оказывает чрезмерная ПМТ во время беременности, а не индекс массы тела до беременности [9, 10].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ОР как дефицита ПМТ, так и ее чрезмерной величины не повлияли на осложнения гестационного периода (гестационная АГ, ГСД, ФПН, ЗРП, гипоксия плода) и родов (КС, аномалии родовой деятельности и т.д.), несмотря на то, что прослеживалась статистически значимая связь, свидетельствующая об увеличении таких осложнений у женщин с избыточной ПМТ.

Увеличение массы тела во время беременности обусловлено скоростью метаболизма жировой ткани, который регулируется генетическими факторами и особенностями пищевого поведения. Вероятно, эти же механизмы контролируют во время беременности ПМТ и ее сохранение после родов. В течение I и II триместров беременности прогестерон контролирует аккумуляцию жировой ткани, а в III триместре отвечает за мобилизацию накопленного в депо жира. Возможно, вклад в накопление лишней массы тела вносит лептин, который у беременных секретируется не только жировой тканью, но и плацентой [11–13].

Наличие в нашем исследовании низкой ПМТ у женщин может быть обусловлено статистически значимой (p<0,001) частотой рвоты беременных (84,31%) в ГС-1, что и обусловило в последующим дефицит массы тела пациенток, обусловленный потерей массы тела на ранних сроках гестации.

В нашем исследовании развитие осложнений гестационного периода (гестационная АГ, ГСД) было связанно с нарушениями генетических, метаболических, тромбофилических процессов, имевшихся у женщин до беременности.

В организме беременных женщин с ожирением происходят метаболические изменения, к которым относятся дисфункция эндотелия и системное воспаление, особенно выраженные у женщин с абдоминальным типом ожирения до беременности, что является неблагоприятным фоном для гемодинамических нарушений [14]. Поэтому мы не смогли четко определить наличие подтвержденных и неподтвержденных факторов риска, связанных с отклонениями ПМТ за пределы референсных значений. Подтверждением наличия уже имевшихся до беременности отклонений в гомеостазе женщин являются отклонения отдельных биохимических параметров (общий белок, мочевина, холестерин, общий билирубин, глюкоза и т.д.) у женщин при разборе клинических случаев (табл. 3), начиная с I триместра беременности.

Если избыток ПМТ во время беременности, даже на фоне исходно нормальной массы тела, является фактором риска, оказывающим негативное влияние на состояние женщин и младенцев в большей степени, чем дефицит ПМТ [15, 16], то при прегравидарном избытке массы тела однозначного результата нам получить не удалось.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для более детального изучения наблюдаемых связей и предикции факторов риска по возникновению метаболически ассоциированных осложнений гестационнного периода и родов у женщин с избыточной массой тела. Возможно, в дальнейшем будет разработан алгоритм обследования, позволяющий прогнозиро-

вать осложнения беременности, для модификации образа жизни беременных с целью профилактики чрезмерного или недостаточного увеличения массы тела в гестационном периоде.

Вклад авторов. Т.Ю. Пестрикова: концепция и дизайн исследования, написание текста. Т.П. Князева, Е.А. Юрасова, Т.О. Владимирцева: сбор материала, обработка материала.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Contribution of authors. T.Yu. Pestrikova: concept and design of the study, writing the text. T.P. Knyazeva, E.A. Yurasova, T.O. Vladimirtseva: material collection, material processing.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was done without sponsorship.

Литература / References

1. Xu Q, Ge Z, Bi Y et al. The association of gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus. Endocr Pract 2019; 25 (11): 1137–50. DOI: 10.4158/EP-2019-0011
2. Schumann N, Brisden H, Lobstein T. A review of national health policies and professional guidelines on maternal obesity and weight gain in pregnancy. Clinical Obes 2014; 4 (4): 197–208. DOI: 10.1111/cob.1206
3. Комшилова К.А., Дзгоева Ф.Х. Беременность и ожирение. Ожирение и метаболизм. 2009; 4: 9–13.
   Komshilova K.A., Dzgoeva F.Kh. Pregnancy and obesity. Obesity and metabolism. 2009. 4: 9–13 (in Russian).
4. Рыбочкина А.В., Дмитриева Т.Г. Патология органов пищеварения у детей с ожирением: проблемы коморбидности. Дальневосточный медицинский журнал. 2023; 1: 94–8. DOI: 10.35177/1994-5191-2023-1-17.
   Rybochkina A.V., Dmitrieva T.G. Pathology of the digestive organs in children with obesity: problems of comorbidity. Far Eastern Medical Journal. 2023; 1: 94–8. DOI: 10.35177/1994-5191-2023-1-17 (in Russian).
5. Santos S, Voerman E, Amiano P et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. BJOG 2019; 126 (8): 984–95. DOI: 10.1111/1471-0528.15661
6. Chen XL, Peng YY, Xu XQ. Study on weight gain in different stages of pregnancy and pregnancy outcomes. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2018; 98 (19): 1493–7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.19.008
7. Li G, Wei T, Ni W et al. Incidence and risk factors of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study in Qingdao, China. Front Endocrinol (Lausanne) 2020; 11: 636. DOI: 10.3389/fendo.2020.00636
8. Нормальная беременность. Клинические рекомендации. 2020.
   Normal pregnancy. Clinical guidelines. 2020 (in Russian).
9. Rong K, Yu K, Han X et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and postpartum weight retention: a meta-analysis of observational studies. Public Health Nutr 2015; 18 (12): 2172–82.
10. American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 8th ed. Elk Grove Village, IL; Washington, DC; 2017.
11. Богданова П.С., Давыдова Г.Н. Прибавка массы тела во время беременности. Вестник репродуктивного здоровья. 2008; июль: 52–8.
    Bogdanova P.S., Davydova G.N. Weight gain during pregnancy. Bulletin of reproductive health. 2008; July: 52–8 (in Russian).
12. Stotland NE, Haas JS, Brawarsky P. Body Mass Index, Pro-vider Advise, and Target Gestational Weight Gain. Obstet Gynecol 2005; 105 (3): 633–8.
13. Abrams B, Altman SL, Pickett Ke. Pregnancy and weight gain: still controversial. Am J Clin Nutr 2000; 71 (Suppl.): 1233S-41S.
14. Исмаилова Ф.К., Петров Ю.А. Современные подходы к ведению беременности у женщин с ожирением. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019; 12-1: 101–4.
    Ismailova F.K., Petrov Yu.A. Modern approaches to the management of pregnancy in women with obesity. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2019; 12-1: 101–4 (in Russian).
15. Пестрикова Т.Ю., Князева Т.П., Юрасова Е.А. Определение риска осложнений беременности и родов у женщин с исходно нормальной массой тела в зависимости от прибавки массы в процессе гестационного периода. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 64–9. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00193
    Pestrikova T.Yu., Knyazeva T.P., Yurasova E.A. Determining the risk of pregnancy and childbirth complications in women with initially normal body weight, depending on weight gain during the gestational period. Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 64–9. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00193 (in Russian).
16. Пестрикова Т.Ю., Князева Т.П. Особенности течения беременности и родов у женщин с дефицитом массы тела. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19 (3): 63–70.
    Pestrikova T.Yu., Knyazeva T.P. Features of the course of pregnancy and childbirth in women with a lack of body weight. Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist. 2019; 19 (3): 63–70 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ.
E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Князева Татьяна Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ.
E-mail: k_t_2002@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3777-2699

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ.
E-mail: urasovaea@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7771-3549

Владимирцева Татьяна Олеговна – акушер-гинеколог КГБУЗ «Родильный дом №4». E-mail: vladimirtsevat64@mail.ru;
ORCID: 0009-0009-3287-5710

Поступила в редакцию: 14.07.2023
Поступила после рецензирования: 21.07.2023
Принята к публикации: 24.08.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatyana Yu. Pestrikova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Far Eastern State Medical University.
E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Tatyana P. Knyazeva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Far Eastern State Medical University.
E-mail: k_t_2002@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3777-2699

Elena A. Yurasova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-7771-3549

Tatyana O. Vladimirtseva – obstetrician-gynecologist, Maternity Hospital №4. E-mail: vladimirtsevat64@mail.ru;
ORCID: 0009-0009-3287-5710

Received: 14.07.2023
Revised: 21.07.2023
Accepted: 24.08.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00316

Оптимизация обеспеченности микронутриентной поддержкой беременных женщин и кормящих матерей для снижения осложнений гестационного периода и перинатальной заболеваемости (обзор литературы)

Т.Ю. Пестрикова✉, Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия
✉*typ50@rambler.ru*

Аннотация
Актуальность. Прегравидарную подготовку осуществляют только 4% женщин, которые приходят на прием к гинекологу на этапе планирования беременности. Соответственно, всерьез говорить о системе прегравидарной подготовки не приходится. Поэтому все негативные последствия недостаточного и неполноценного питания женщин могут оказывать неблагоприятный эффект на течение гестационного периода и способствовать формированию фетопатий и других осложнений у плода/новорожденного.
Цель. Повысить информированность акушеров-гинекологов, репродуктологов, педиатров и других специалистов о медико-социальной значимости использования микронутриентной поддержки на этапе проведения прегравидарной подготовки, во время беременности и в период лактации.
Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) за последние 30 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.
Результаты. В обзоре представлены данные о целесообразности использования препаратов микронутриентной поддержки при беременности и в период лактации.
Выводы. Подчеркнута значимость осведомленности врачей акушеров-гинекологов амбулаторного звена в необходимости проведения прегравидарной подготовки с использованием витаминно-минерального комплекса Прегнакеа Плюс.
Ключевые слова: микронутриентная поддержка, прегравидарная подготовка, гестационный период, лактация.
Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Оптимизация обеспеченности микронутриентной поддержкой беременных женщин и кормящих матерей для снижения осложнений гестационного периода и перинатальной заболеваемости (обзор литературы). Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 107–114. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00316

Optimizing the provision of micronutrient support for pregnant women and nursing mothers to reduce gestational complications and perinatal mordability (literature review)

Tatyana Yu. Pestrikova✉, Elena A. Yurasova, Igor V. Yurasov

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
✉*typ50@rambler.ru*

Abstract
Relevance. Preconception preparation is carried out by only 4% of women who come to see a gynecologist at the stage of pregnancy planning. Accordingly, there is no need to talk seriously about the system of prenatal preparation. Therefore, all the negative consequences of insufficient and malnutrition in women can have an adverse effect on the course of the gestational period and contribute to the formation of fetopathies and other complications in the fetus/newborn.
Purpose. To raise awareness among obstetricians-gynecologists, reproductive specialists, pediatricians and other specialists about the medical and social significance of using micronutrient support at the stage of preconception preparation, during pregnancy and lactation.
Materials and methods. To write this review, a search was carried out for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) over the past 30 years. The review included articles from the peer-reviewed literature.
Results. The review presents data on the advisability of using micronutrient support drugs during pregnancy and lactation.
Conclusions. The importance of awareness of outpatient obstetrician-gynecologists in the need for preconception preparation using the Pregnakea Plus vitamin-mineral complex is emphasized.
Key words: micronutrient support, preconception preparation, gestational period, lactation.
For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasova E.A. The course and outcomes of the gestational period and childbirth in women with pregravid overweight. Clinical analysis. *Clinical review for general practice.* 2023; 4 (9): 107–114 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00316

Прегравидарная подготовка (от лат. gravida – беременная, pre – предшествующий; на англ. preconception care – преконцепционная подготовка) – комплекс лечебно-диагностических, профилактических и социальных мероприятий, включающий оценку имеющихся факторов риска и устранение и/или уменьшение их влияния для подготовки женщин и их партнеров в периоды до или между беременностями, направленных

на успешное зачатие, нормальное течение беременности и рождение здорового ребенка [1, 2].

«Предостеречь лучше, чем исправлять» – так в латинской поговорке отражается суть подготовки женщины (супружеской пары) к предстоящей беременности. Прежде чем планировать появление на свет здорового ребенка, женщине (супружеской паре) стоит подумать о своем здоровье. Данный аспект является архиважным, поскольку при беременности и родах женский организм испытывает значительные нагрузки на все жизненно важные органы и системы. Поэтому посетить врача-гинеколога и пройти необходимое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование в идеальном случае нужно не позднее, чем за 3–4 мес до наступления беременности [3–5].

Следовательно, прегравидарная подготовка представляет собой неотъемлемую часть первичной медико-санитарной помощи населению репродуктивного возраста. Ее цель – проведение полного спектра эффективных вмешательств, ориентированных в первую очередь на здоровье женщин репродуктивного возраста и их партнеров до или между беременностями, которые способствуют возможности безопасного материнства и рождения здорового ребенка с ожиданием здорового долголетия [1].

Этапы прегравидарной подготовки супружеской пары

Подготовкой женщин, как правило, занимается врач акушер-гинеколог, мужчин – уролог-андролог. Кроме этого, будущие родители могут обратиться к врачу-репродуктологу.

Обычно прегравидарная подготовка супружеской пары к беременности происходит в три этапа.

Первый этап включает оценку здоровья будущих родителей, к которой относятся клинический осмотр, лабораторные и диагностические методы обследования и консультация у генетика (при необходимости).

Таким образом, проводится оценка состояния супружеской пары с целью исключения генетических рисков у будущего младенца. Кроме того, некоторые урогенитальные заболевания, протекающие у мужчины бессимптомно, могут либо препятствовать зачатию, либо вызывать нарушения развития эмбриона, поэтому их своевременное выявление и коррекция позволят получить благоприятный исход.

В этот период можно провести необходимое вакцинирование, предварительно обсудив с врачом, через какое время после процедуры можно будет планировать зачатие.

Если пациентка до наступления беременности является серонегативной в отношении вируса кори, краснухи и ветряной оспы (отсутствуют специфические иммуноглобулины G), то не менее чем за 3 мес до предполагаемого планирования беременности необходимо провести вакцинацию [6]. Противопоказаниями к вакцинации являются иммунодефицит, онкологические заболевания, аллергия на аминогликозиды и белок яйца и т.д.

Прегравидарная подготовка обязательна для тех пар, которые уже знают о своих проблемах (привычные выкидыши, наследственные заболевания и т.д.), но не менее важна для всех пар, которые мечтают о здоровом ребенке.

Второй этап. За 3 мес до зачатия, когда физически и мужчина, и женщина здоровы, а хронические заболевания (если они были) переведены в фазу ремиссии, начинается процесс подготовки к самому зачатию. Он включает постепенный отказ от вредных привычек, нормализацию массы тела (если необходимо), регулярные физические нагрузки или прогулки, обязательный прием некоторых витаминов и минералов для укрепления репродуктивной системы.

Почему необходимо избавиться от вредных привычек? Потому что при курении происходит истощение пула нутриентов, поддерживающих проантиоксидантный баланс в организме: витамин С, А, Е, селен, цинк, медь и т.д. Употребление алкоголя нарушает всасывание и метаболизм микронутриентов. Дополнительные объемы микронутриентов расходуются на восстановление гомеостаза после употребления алкоголя. Чрезмерное потребление кофе, чая повышает выведение микронутриентов вследствие диуретического действия [7].

Цель этапа – максимально повысить вероятность зачатия и подготовить женский организм к нагрузкам, которые будут возрастать каждый день. Физические упражнения и прогулки улучшают кровообращение в органах малого таза мужчин и женщин, тем самым благоприятно влияя на работу репродуктивной системы. Необходимы изменение питания и переход на более здоровые принципы – отказ от полуфабрикатов, гриля, фастфуда, копченой и жирной пищи, увеличение в рационе овощей и легкоусвояемых нежирных сортов мяса и рыбы.

Употребление нездоровой пищи (фастфуд, избыток углеводов, насыщенных жиров) приводит к комплексному дефициту нутриентов. Недостаток употребления свежих овощей и фруктов повышает риск дефицита витаминов С, РР, В2, фолиевой кислоты, каротина, микроэлементов. Низкое потребление мяса, рыбы, вегетарианство, веганство сопровождается дефицитом витаминов В12, D, А, кальция, железа, магния, йода, омега-3 жирных кислот. Чрезмерная термическая обработка пищевых продуктов, использование замороженных, рафинированных и выращенных по ускоренным технологиям продуктов способствуют комплексному дефициту нутриентов даже при высоком потреблении «правильных» типов пищи. Выявление перечисленных паттернов служит поводом для диагностики дефицита определенных нутриентов в зависимости от выявленного паттерна [8].

Переход на здоровое питание происходит легче, когда он выполняется постепенно, а не сразу. Важно, что правильная еда нужна не только женщине, но и мужчине. Ведь в среднем 3 мес длится цикл созревания сперматозоидов. А для их роста организм использует тот материал, который поступает с пищей. Питаясь лег-

коусвояемой белковой едой и продуктами, содержащими полиненасыщенные жирные аминокислоты, мужчина обеспечивает качественный «строительный материал» для сперматозоидов.

Витаминно-минеральные комплексы (ВМК) тоже следует принимать обоим партнерам, только комплексы эти будут разными.

Мужчине, как уже говорилось выше, надо позаботиться о том, чтобы сперматогенез протекал без нарушений, в оптимальных условиях. Поэтому витаминные комплексы для будущих отцов должны содержать фолиевую кислоту, витамины Е и С, селен и цинк. Именно они в первую очередь нужны для правильной работы мужской репродуктивной системы. Также важнейшую роль в сперматогенезе играет аминокислота L-карнитин (от нее зависит подвижность сперматозоидов), поэтому эта аминокислота тоже, как правило, входит в состав комплексов для будущих отцов.

Дефицит витаминов и минералов у матери ведет к напряжению систем адаптации и нарушению развития эмбриона/плода [9–11]. Поэтому у витаминных комплексов для женщин (в отличие от мужчин) – другая задача. Прежде всего они должны устранить дефицит тех витаминов и минералов, которые требуются для нормального протекания процессов овуляции и оплодотворения (йод, группа В, витамины С и Е). Кроме этого, витаминные комплексы на этапе подготовки к беременности должны обеспечить организм витаминами и минералами, которые особенно остро нужны плоду в первые дни и недели после зачатия, когда женщина еще не знает о своем новом положении, а в эмбрионе уже закладываются будущие органы и ткани. Это йод, фолиевая кислота и некоторые другие. Если их будет недостаточно, могут возникнуть пороки закрытия нервной трубки, патологии сердца и мозга [12–14].

Третий этап предполагает диагностику ранней беременности. Чем раньше женщина узнает о зачатии и обратится в клинику, встанет на учет, тем лучше. Клинико-лабораторное мониторирование гестационного периода помогает определить проблемы и патологию в течение беременности, вовремя принять необходимые меры.

Кроме того, парам имеет смысл обратить внимание на психологические аспекты подготовки к беременности и посетить совместные курсы для будущих родителей.

По мнению В.Е. Радзинского, прегравидарной подготовкой, способствующей уменьшению рисков при реализации репродуктивной функции, занимаются только 4% женщин, которые приходят на прием к гинекологу на этапе планирования беременности. Соответственно, всерьез говорить о системе прегравидарной подготовки не приходится, тогда как сам вопрос о ее необходимости даже не стоит [2].

Поэтому все негативные последствия недостаточного и неполноценного питания могут оказывать неблагоприятный эффект на течение гестационного периода и способствовать формированию фетопатий. Этим термином принято обозначать различные пороки внутриутробного развития. Существует более десятка фетопатий плода, обусловленных различными факторами, к которым относятся физические причины (ультразвук, ионизирующее, ультрафиолетовое излучение и т.д.); механические факторы (опухоли матки, перегородки матки и т.п.); вирусные заболевания матери (краснуха, корь, ветряная оспа, цитомегалия); недостаточное и неполноценное питание беременной женщины; эндокринные расстройства [15].

Фетопатия – патология фетального периода с 76-го по 280-й день беременности, в течение которого заканчиваются основная тканевая дифференцировка органов и формирование плаценты. Характерной особенностью фетопатии является сочетание поражений двух типов – нарушений тканевого морфогенеза с реактивными изменениями в виде расстройств кровообращения, дистрофии, некрозов, воспаления, иммунных реакций, компенсаторно-приспособительных процессов, регенерации. При ранних фетопатиях преобладают нарушения тканевого морфогенеза, при поздних – реактивные процессы. Поэтому ранние фетопатии проявляются преимущественно в виде врожденных пороков. Поздние фетопатии имеют большое сходство с определенными нозологическими формами болезней, что облегчает распознавание их этиологии. Пороки развития могут быть в различных органах и системах плода – половых органах, почках, сердечно-сосудистой системы. Как правило, проблем при рождении плода данные пороки не вызывают. Частота встречаемости фетопатии – 13% от зарегистрированных беременностей. В процессе развития эмбриона можно выделить определенные критические периоды развития, воздействие вредных факторов в которые наиболее неблагоприятно [16].

Наиболее чувствителен плод к вредным воздействиям в I триместр беременности – в период закладки и формирования всех органов и систем. В процессе онтогенеза можно выделить следующую последовательность повреждения органов плода: глаза – мозг – сердце – органы слуха – кости. Отмечено, что воздействие повреждающего фактора на 4–6-й неделе внутриутробного развития часто ведет к формированию у плода порока сердца, а на 12–14-й неделе – порока развития половых органов и т.д. [10, 11].

Таким образом, необходим индивидуальный подход к применению ВМК при беременности. Особое внимание следует уделять наличию следующих факторов:

- возраст старше 35 лет;
- клинико-анамнестические факторы риска гиповитаминоза (врожденные пороки развития в анамнезе, привычное невынашивание, нарушения коагуляции, неправильный образ жизни, нарушения в питании, вегетарианство);
- сопутствующие заболевания, нарушающие обмен витаминов (заболевания желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, сахарный диабет);
- курение.

Состав БАД Прегнакеа Плюс
Composition Pregnacare Plus

Биологически активные вещества	Содержание в суточной дозировке (1 капсуле каждого вида)	% от норм потребления			
		Беременные женщины		Кормящие женщины	Взрослые женщины
		I триместр	II и III триместр	1–12 мес	
Мягкие желатиновые капсулы «Утро»					
ДГК (омега-3 ПНЖК)	250 мг	36[2]			
ЭПК (омега-3 ПНЖК)	30 мг	5[2]			
Витамин B_6	350 мкг	18[3]	15[3]	14[3]	18[2]
Фолиевая кислота	400 мкг	67[3]		80[3]	200[1/4]
Витамин D_3	10 мкг (400 МЕ)	67[3]			200[1/4]
Твердые желатиновые капсулы «Ночь»					
Магний	100 мг	24[3]	22[3]		25[1]
Железо	14 мг	78[3]	42[3]	78[3]	100[1]
Йод	100 мкг	67[3]	45[3]	34[3]	67[1]

[1] Рекомендуемый уровень суточного потребления согласно ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки», Приложение 2;
[2] адекватный уровень потребления согласно Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), Глава II, Раздел 1, Приложение 5;
[3] нормы физиологической потребности согласно МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»;
[4] не превышает верхний допустимый уровень потребления для женщин согласно Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), Глава II, Раздел 1, Приложение 5.

При данных ситуациях следует уделять внимание ВМК, содержащим усиленные дозы витамина D, фолиевой кислоты, железа [17, 18].

Если женщина уже столкнулась с проблемами при зачатии или она старше 35 лет, то имеет смысл обратить внимание на биологически активную добавку (БАД) Прегнакеа Плюс, которая является дополнительным источником полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) омега-3 (докозагексаеновая кислота – ДГК; эйкозапентаеновая кислота – ЭПК), витаминов (D_3, B_6, фолиевая кислота) и минеральных веществ (магний, железо, йод). Принимать Прегнанкеа Плюс можно в любой момент беременности [19].

Форма выпуска БАД включает: мягкие желатиновые капсулы «Утро» массой 654,3 мг и твердые желатиновые капсулы «Ночь» массой 501 мг. Состав БАД Прегнакеа Плюс представлен в таблице.

Состав мягкой желатиновой капсулы «Утро»: рыбий жир, оболочка капсулы (желатин, агент влагоудерживающий – глицерин, глазирователь – шеллак, загуститель – гуммиарабик), стабилизатор – моно- и диглицериды жирных кислот, витамин B_6 (пиридоксина гидрохлорид), фолиевая кислота Quatrefolic® (5-метилтетрагидрофолат глюкозаминовой соли), витамин D_3 – рыбий жир (содержит антиокислители: концентрат смеси токоферолов, экстракты розмарина), холекальциферол, фолиевая (N-птероил-L-глутаминовая) кислота.

Состав твердой желатиновой капсулы «Ночь»: смесь морского оксида магния и гидролизата рисового белка Hypro-ri® Mag, оболочка капсулы (желатин, глазирователь – шеллак, загуститель – гуммиарабик, агент влагоудерживающий – глицерин), железа бисглицинат, рисовый крахмал, калия йодид.

Прегнанкеа Плюс показан взрослым женщинам, в том числе беременным и кормящим грудью. Следует принимать одну мягкую желатиновую капсулу «Утро» в первой половине дня и одну твердую желатиновую капсулу «Ночь» вечером, запивая стаканом воды или любого другого холодного напитка. Продолжительность приема – 1 мес. При необходимости прием можно повторить. Противопоказанием является индивидуальная непереносимость компонентов. Лицам с заболеваниями щитовидной железы перед приемом рекомендуется проконсультироваться с врачом-эндокринологом [19].

Следует подчеркнуть особенности и значение омега-3 ПНЖК ДГК, входящей в состав Прегнакеа Плюс, для организма женщины. ДГК обладает антивоспалительным, антиапоптотическим, антиоксидантным действием, играет важную роль в развитии центральной нервной системы, зрительного аппарата, иммунной системы. ЭПК в составе комплекса обладает антиагрегантным эффектом, а также способствует регуляции воспаления и играет важную роль в поддержке сердечно-сосудистой и иммунной системы [20, 21].

В Кохрейновском обзоре (2018 г.) представлен метаанализ о влиянии омега-3 ПНЖК во время беременности на плод/новорожденного. В 70 рандомизированных контролируемых исследованиях с участием 19 927 женщин зафиксировано снижение риска перинатальной смерти младенца на 25%, госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных – на 8%, низкой массы тела при рождении – на 10%, частоты ранних преждевременных родов (<34 нед) – на 42%, а преждевременных родов (<37 нед) – на 11% [22].

Помимо омега-3 ПНЖК в состав Прегнакеа Плюс входит ряд других необходимых организму беременных женшин микронутриентов.

Дефициту фолатов в настоящее время уделяется большое внимание. Фолиевая кислота (витамин B_9) – важный компонент для формирования плаценты и в целом сосудистой сети фетоплацентарного комплекса.

Она необходима для роста и деления клеток, снижает риск преждевременного прерывания беременности, кровотечений. Дефицит фолиевой кислоты при беременности существенно повышает риск развития у плода врожденных пороков, в частности дефектов нервной трубки, гидроцефалии, анэнцефалии, а также гипотрофии и недоношенности [23]. В исследовании сравнительной эффективности применения разных форм фолатов показано, что прием [6S]-5-метилтетрагидрофолата более эффективен, чем препаратов самой фолиевой кислоты [24]. Кроме того, рекомендуется продлить период приема добавок фолиевой кислоты перед зачатием на срок более 4 нед, а по ряду данных принимать препарат следует 3 мес до и 3 мес после зачатия для максимальной профилактики дефектов развития нервной трубки у плода. Таким образом, комплекс Quatrefolic®, содержащий метаболически активный компонент 5-метилтетрагидрофолат, может быть эффективной и безопасной альтернативой фолиевой кислоте при прегравидарной подготовке и во время беременности [25].

Витамин B_6 (пиридоксин) участвует в синтезе аминокислот и белков, являющихся основой формирования клеток плода. Требуется для нормального развития мозга и функционирования нервной системы. Уменьшает раздражительность и агрессивность беременной женщины, в I триместре беременности снижает частоту и интенсивность раннего токсикоза [26].

Витамин D_3 играет важную роль в поддержании баланса кальция и фосфора в организме беременной, способствует всасыванию этих веществ в кишечнике, своевременному накоплению их в костной ткани. Исследования в разных странах показали, что дефицит витамина D во время беременности может отрицательно повлиять на развитие плода, окостенение, формирование эмали зубов и гомеостаз кальция у новорожденных; при недостатке витамина D у детей возникает рахит. Матери, которые не употребляют молочные продукты или живут в северных широтах, относятся к группе риска по дефициту витамина D [27]. С учетом сезонной солнечной активности и района проживания россиянок во время беременности и кормления грудью им необходимо принимать витаминные комплексы, содержащие более 10 мкг витамина D, т.е. именно то количество, которое содержится в капсулах Прегнакеа [28]. Активная форма метаболита D_3 и дозировка, эквивалентная 400 МЕ, в утренней капсуле комплекса позволяют покрыть потребности в этом нутриенте как пациенток в период прегравидарной подготовки и на уровне высокого исходного дефицита, так и в III триместре беременности, когда потребность в нем максимальная [25].

Магний – эссенциальный микроэлемент, участвует в регуляции более 300 биохимических процессов организма, передаче электрических импульсов между клетками. Требуется для активации аминокислот и синтеза белка, усиливающихся в период беременности. Дефицит магния в период зачатия и на раннем сроке беременности может стать причиной выкидыша, замедления роста плода, а в дальнейшем повышает риск развития эклампсии [29, 30]. У беременных женщин дефицит магния может клинически проявляться как судороги в ногах. Комплекс Hypro-ri® Mag в капсулах Прегнакеа представляет собой смесь морского оксида магния и гидролизата рисового белка и обеспечивает стабильную концентрацию магния в сыворотке крови на срок до 12 ч. Содержащий почти в два раза больше элементарного магния, чем две популярные неорганические соли магния, продукт демонстрирует при этом еще и более высокую биодоступность в рамках исследований [31].

Йод входит в состав гормонов щитовидной железы. Недостаток йода приводит к снижению фертильности, эмоциональной заторможенности женщины, может быть причиной врожденных пороков развития плода [32].

Железо – один из наиболее распространенных и значимых микроэлементов человеческого организма, участвует в четырех основных биохимических процессах организма:

1) транспорт электронов (цитохромы, железосеропротеиды);

2) транспорт и депонирование кислорода (миоглобин, гемоглобин);

3) участие в формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксилазы);

4) транспорт и депонирование железа (трансферрин, ферритин, гемосидерин, сидерохромы, лактоферрин), что обеспечивает перенос кислорода, окисление, синтез белков, влияет на количество и функциональные свойства Т-лимфоцитов, входит в состав нервных клеток [26, 27, 33]. Большое значение для биодоступности имеет форма препаратов железа. По данным исследования ежедневный прием железа бисглицината показал значительно большую эффективность в сравнении с сульфатом железа, даже при меньшей суммарной дозе [34].

Согласно данным ЮНИСЕФ, во время беременности женщины часто испытывают недостаток в питательных веществах, который подвергает опасности их организм, причем большинство последствий могут быть необратимыми [35]. При этом даже сбалансированная диета не обеспечивает изменившихся потребностей женского организма. При наступлении беременности нередко наблюдаются недостаточное потребление и усвоение витаминов и микроэлементов из-за тошноты и рвоты.

В современных условиях при обычном питании развитие дефицита микронутриентов неизбежно: так, по данным Всемирной организации здравоохранения, более чем у 2 млрд людей отмечается дефицит основных витаминов и минералов, в частности витамина А, йода, железа. Наибольшую опасность дефицит питательных веществ представляет в период беременности и кормления грудью, так как организм матери во время беременности является единственным источником витаминов и других пищевых веществ для плода, а молоко матери

при грудном вскармливании – единственным источником этих микронутриентов для младенца [25, 32].

В отечественных и зарубежных публикациях последних лет показано, что у большинства обследованных беременных и кормящих женщин независимо от возраста, места проживания и профессиональной принадлежности наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов, т.е. полигиповитаминозные состояния (до 80%), что создает угрозу здоровью как самой матери, так и ребенка, а также снижается выработка грудного молока и ухудшается его состав. В частности, водорастворимые и некоторые жирорастворимые витамины являются самыми неустойчивыми компонентами грудного молока, а уровень таких минеральных веществ, как селен и йод, в грудном молоке сильно коррелирует с их потреблением кормящей женщиной [25, 33, 35].

Ситуацию усугубляют вредные привычки женщин во время беременности и кормления грудью, несовершенство пищевых технологий (потеря 80–90% витаминов группы В на пути от зерна до хлеба), загрязнение среды обитания (повышенный расход витаминов-антиоксидантов), геохимические особенности (низкое содержание йода в воде), а также нерациональное питание (национальные особенности, религиозные запреты, вегетарианство, различные диеты). Кроме того, многие продукты питания могут уменьшить эффект приема витаминов. Кальций и фосфаты, которыми богато молоко, препятствуют усвоению железа. При наступлении беременности нередко наблюдается недостаточное потребление витаминов из-за тошноты и рвоты, что поразному сказывается на организме матери и ее будущего ребенка. В I триместре беременности дефицит витаминов и микроэлементов может приводить к аномалиям развития плода. Во II и III триместрах беременности нехватка витаминов часто приводит к нарушению формирования органов и вызывает проблемы в работе сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, пищеварительной системы у ребенка [25].

Потребности в витаминах и микроэлементах у беременных и кормящих женщин существенно не отличаются. Таким образом, прием капсул Прегнакеа Плюс во время беременности, а также в период лактации обеспечивает организм женщины всеми необходимыми веществами, что позволяет предупредить возникновение преэклампсии, анемии, дефектов развития плода и преждевременные роды. Комплекс Прегнакеа улучшает самочувствие женщины, уменьшая проявления тошноты и изжоги, защищает ее от эмоционального и физического стресса, а также предотвращает проблемы с повреждением зубов и выпадением волос. Применение сбалансированного ВМК Прегнакеа Плюс в современных условиях является необходимым компонентом рациональной тактики ведения женщин, позволяющим снизить количество осложнений и оптимизировать перинатальные исходы. Прегнакеа Плюс не содержит лекарственных добавок, искусственных красителей, консервантов, крахмала, сахара, дрожжей, жира и соли. В состав БАД Прегнакеа Плюс входят 100% витамины и минералы. Производство препарата лицензировано, осуществляется с полным контролем качества продукции [19, 35].

Вклад авторов. Т.Ю. Пестрикова – концепция и дизайн исследования, написание текста. Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов – поиск данных по вопросам микронутриентной поддержки при беременности в отечественной и зарубежной литературе.

Authors' contributions. T.Yu. Pestrikova – concept and design of the study, writing the text. E.A. Yurasova, I.V. Yurasov – search for data on micronutrient support during pregnancy in domestic and foreign literature.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was completed without sponsorship.

Литература / References

1. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности. 2017.
WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. 2017 (in Russian).
2. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.0. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2023.
Pregravid preparation. Clinical protocol of the Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists (MARS). Version 3.0. Moscow: Editorial office of the magazine StatusPraesens, 2023 (in Russian).
3. Dean SV, Lassi ZS, Imam AM et al. Preconception care: closing the gap in the continuum of care to accelerate im- provements in maternal, newborn and child health. Reprod Health 2014; 11 (Suppl. 3): S1.
4. Berghella V. Preconceptional care: in book Obstetric Evidence Based Guidelines. 2nd Edition. 2012; p. 1–11.
5. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Современный взгляд на прегравидарную подготовку у пациенток после перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2021; 21 (1): 5–10.
Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Modern view on preconception preparation in patients after inflammatory diseases of the pelvic organs. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2021; 21 (1): 5–10 (in Russian).
6. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL et al. Centers for disease control and prevention: Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2013; 62 (RR-04): 1–4.
7. Lammi-Keefe CJ, Couch SC, Kirwan JP. Handbook of Nutrition and Pregnancy. Second Edition. Humana Press 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-90988-2
8. Hanson MA, Bardsley A et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". Int J Gynaecol Obstet 2015; 131 (Suppl. 4): S213–53.
9. Cetin I, Berti C, Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period. Hum Reprod Update 2010; 16 (1): 80–95.
10. Darnton-Hill I, Mkparu UC. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries. Nutrients 2015; 7 (3): 1744–68.
11. Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine Best practice in maternal-fetal medicine. Int J Gynaecol Obstet 2015; 128 (1): 80–2.
12. Fidas A, MacDonald HL et al. Prevalence and patterns of spina bifida occulta in 2707 normal adults. Clin Radiol 1987; 38 (5): 537–42.

13. Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. Dev Disabil Res Rev 2010; 16 (1): 6.
14. Boone D, Parsons D, Lachmann SM et al. Spina bifida occulta: lesion or anomaly? Clin Radiol 1985; 36: 159–61.
15. Куандыков Е.У., Альмухамбетова С.К., Жумагул М.Ж., Молдакарызова А.Ж. Врожденные пороки развития: классификация, причины. Механизмы возникновения. Вестник КазНМУ. 2018; 1: 469–73.
Kuandykov E.U., Almukhambetova S.K., Zhumagul M.Zh., Moldakaryzova A.Zh. Congenital malformations: classification, causes. Mechanisms of occurrence. Bulletin of KazNMU. 2018; 1: 469–73 (in Russian).
16. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. М.: Медиабюро Статус Презенс, 2018.
Early pregnancy. From prenatal preparation to healthy gestation. Ed. V.E. Radzinsky, A.A. Orazmuradova. Moscow: Media Bureau Status Present, 2018 (in Russian).
17. Резолюция совета экспертов «Индивидуализированный подход к микронутриентной поддержке беременности», 29 сентября 2020 г., Москва. Акушерство и гинекология. 2020; 11: 248–50.
Resolution of the expert council "Individualized approach to micronutrient support of pregnancy", September 29, 2020, Moscow. Obstetrics and gynecology. 2020; 11: 248–50 (in Russian).
18. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Микронутриентная поддержка как составляющая компонента прегравидарной подготовки в программах вспомогательных репродуктивных технологий (Обзор литературы). Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 3: 36–41.
Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Micronutrient support as a component of preconception preparation in assisted reproductive technology programs (Literature review). Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductive medicine. 2021; 3: 36–41 (in Russian).
19. Инструкция по применению препарата Прегнакеа Плюс. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/baa/pregnakea-plyus-59936?ysclid=lo9dia8y2r472065496
Instructions for use of the drug Pregnacare Plus. Available at: https://www.rlsnet.ru/baa/pregnakea-plyus-59936?ysclid=lo9dia8y2r472065496 (in Russian).
20. Каратеев А.Е., Алейникова Т.Л. Эйкозаноиды и воспаление (Обзоры). Современная ревматология. 2016; 10 (4): 73–86.
Karateev A.E., Aleynikova T.L. Eicosanoids and inflammation (Reviews). Modern rheumatology. 2016; 10 (4): 73–86 (in Russian).
21. Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А. Омега-3-Полиненасыщенные жирные кислоты в современной кардиологической практике. Красноярск, 2012.
Gogolashvili N.G., Yaskevich R.A. Omega-3-Polyunsaturated fatty acids in modern cardiological practice. Krasnoyarsk, 2012 (in Russian).
22. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2018; 11 (11): CD003402. DOI: 10.1002/14651858.CD003402.pub3
23. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) casecontrol study. Am J Clin Nutr 2012; 96 (1): 80–9.
24. Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämswig S, Pietrzik K. Am J Clin Nutr 2006; 84 (1): 156–61. DOI: 10.1093/AJCN/84.1.156. PMID: 16825690.
25. Jouanne M, Oddoux S, Noel A, Voisin-Chiret AS. Nutrient Requirements during Pregnancy and Lactation. Nutrients 2021; 13 (2): 692. DOI: 10.3390/NU13020692. PMID: 33670026; PMCID: PMC7926714.
26. Shane B. Folic acid, vitamin B-l2, and vitamin B6. In: Stipanuk M., ed. Biochemical and Physiological aspects of Human Nutrition. Philadelphia, PA6: WB Saunders Co, 2000; p. 483–518.
27. Ших Е.В., Ильенко Л.И. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минеральных комплексов у женщин в период беременности. М.: Медпрактика-М, 2007.
Shikh E.V., Ilyenko L.I. Clinical and pharmacological aspects of the use of vitamin-mineral complexes in women during pregnancy. Moscow: Medpraktika-M, 2007 (in Russian).
28. Серов В.Н., Громова О.А., Торшин И.Ю. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать-плацента-плод. Гинекология. 2010; 6: 24–34.
Serov V.N., Gromova O.A., Torshin I.Yu. Trimester approach to prescribing vitamin-mineral complexes based on a systematic analysis of the biological significance of vitamins and microelements in the mother-placenta-fetus system. Gynecology. 2010; 6: 24–34 (in Russian).
29. Громова О.А. Нужны ли беременным витамины? Status Praesens. 2011; 3 (6): 38–44.
Gromova O.A. Do pregnant women need vitamins? Status Praesens. 2011; 3 (6): 38–44 (in Russian).
30. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Биологическая роль дефицита магния в нарушении гомеостаза у женщин (Обзор литературы). Гинекология. 2016; 18 (2): 63–6.
Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. The biological role of magnesium deficiency in impaired homeostasis in women (Literature review). Gynecology. 2016; 18 (2): 63–6 (in Russian).
31. Bangratz M, Guinobert I, Dubourdeaux M, Guilbot A. Higher Absorption and Lower Urinary Elimination of a New Magnesium Rice Complex Compared to Two Other Organic Forms of Magnesium: A Pilot Study in Rats. Food Nutr J 2016. DOI: 10.29011/2575-7091.100007
32. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кошелева Н.Г. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных. РМЖ. 2011; 19 (2): 1–9.
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kosheleva N.G. Molecular synergists of iodine: new approaches to effective prevention and treatment of iodine-deficiency diseases in pregnant women. RMJ. 2011; 19 (2): 1–9 (in Russian).
33. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Степанян А.В. Рациональная витаминотерапия в группах риска по развитию акушерских осложнений. Гинекология. 2011; 1: 50–3.
Dobrokhotova Yu.E., Jobava E.M., Stepanyan A.V. Rational vitamin therapy in risk groups for the development of obstetric complications. Gynecology. 2011; 1: 50–3 (in Russian).
34. Szarfarc SC, De Cassana LM, Fujimori E et al. Relative effectiveness of iron bis-glycinate chelate (Ferrochel) and ferrous sulfate in the control of iron deficiency in pregnant women. Arch Latinoam Nutr 2001; 51 (1 Suppl. 1): 42–7. PMID: 11688081.
35. Мотовилова Т.М. Современный подход к профилактике и коррекции витаминно-минеральной недостаточности у беременных и кормящих женщин. РМЖ. Женская консультация. 2014; 1: 66–70.
Motovilova T.M. Modern approach to the prevention and correction of vitamin and mineral deficiency in pregnant and lactating women. RMJ. Women's consultation. 2014; 1: 66–70 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ.
E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ.
E-mail: urasovaea@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7771-3549

Юрасов Игорь Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ.
E-mail: ivuivu@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6397-7052

Поступила в редакцию: 30.10.2023
Поступила после рецензирования: 07.11.2023
Принята к публикации: 16.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatyana Yu. Pestrikova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Far Eastern State Medical University.
E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Elena A. Yurasova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7771-3549

Igor V. Yurasov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Far Eastern State Medical University. E-mail: ivuivu@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6397-7052

Received: 30.10.2023
Revised: 07.11.2023
Accepted: 16.11.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00317

Взаимосвязь преэклампсии и патологии пародонта

Д.И. Трухан✉, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
✉*dmitry_trukhan@mail.ru*

Аннотация

Преэклампсия представляет собой специфическую для беременных гипертензию в сочетании с системными полиорганными поражениями, которая остается основной причиной материнской и младенческой смертности во всем мире. Хронические воспалительные заболевания пародонта (гингивит, пародонтит) занимают после кариеса 2-е место по распространенности среди стоматологических. Патология пародонта в отечественной литературе в настоящее время не рассматривается в качестве фактора риска развития преэклампсии. В обзоре рассмотрены клинические исследования и обзоры, представленные в информационной базе PubMed, в которых обсуждаются вопросы взаимосвязи преэклампсии и патологии пародонта. На основе анализа клинических исследований, обзоров и метаанализов можно предполагать наличие двунаправленной связи между преэклампсией и заболеваниями пародонта. Рассмотрены основные возможные механизмы взаимосвязи преэклампсии и патологии пародонта. Данные, представленные в обзоре, безусловно, требуют осмысления как стоматологами, так и акушерами-гинекологами и интернистами. Но они однозначно свидетельствуют о необходимости выявлять и активно лечить стоматологические заболевания еще на этапе прегравидарной подготовки, а также во время беременности.

Ключевые слова: преэклампсия, беременность, патология пародонта, пародонтит, артериальная гипертензия, клиническая ассоциация, механизмы взаимосвязи, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Взаимосвязь преэклампсии и патологии пародонта. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 115–121. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00317

The relationship between preeclampsia and periodontal pathology

Dmitry I. Trukhan✉, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
✉*dmitry_trukhan@mail.ru*

Abstract

Preeclampsia is a pregnancy-specific hypertension associated with systemic multiple organ damage that remains the leading cause of maternal and infant mortality worldwide. Chronic inflammatory diseases of the periodontium (gingivitis, periodontitis) occupy the 2nd place after caries in terms of prevalence among dental diseases. Periodontal pathology in the domestic literature is not currently considered as a risk factor for the development of preeclampsia. The present review considers clinical studies and reviews presented in the PubMed information base, which discuss the relationship between preeclampsia and periodontal disease. Based on the analysis of clinical studies, reviews and meta-analyses, a bidirectional relationship between preeclampsia and periodontal disease can be assumed. The main possible mechanisms of the relationship between preeclampsia and periodontal pathology are considered. The data presented in the review certainly require comprehension by both dentists and obstetricians-gynecologists and internists. But they clearly indicate the need to identify and actively treat dental diseases even at the stage of preconception preparation, as well as during pregnancy.

Key words: preeclampsia, pregnancy, periodontal pathology, periodontitis, arterial hypertension, clinical association, relationship mechanisms, arterial hypertension.

For citation: Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L. Yu. The relationship between preeclampsia and periodontal pathology. *Clinical review for general practice.* 2023; 4 (9): 115–121 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00317

Преэклампсия (ПЭ) – осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности систолического артериального давления (САД) ≥140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥90 мм рт. ст. независимо от уровня артериального давления (АД) в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности. Частота ПЭ во время беременности составляет 2–8%. ПЭ представляет собой специфическую для беременных гипертензию, с ПЭ или эклампсией связаны 10–15% всех случаев материнской смертности, что составляет в мире около 70 тыс. смертей в год [1].

Заболеваниями полости рта страдают почти 3,5 млрд человек, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [2]. Хронические воспалительные заболевания пародонта (гингивит, пародонтит) занимают после кариеса 2-е место по распространенности среди стоматологических. Признаки хронического воспаления десен отмечаются у более 60% населения европейских стран и примерно 50% населения США [3, 4]. В настоящее время пародонтит рассматривается как воспалительное заболевание бактериального происхождения, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [3, 5, 6].

В отечественной литературе в электронной библиотеке нами на запросы «пародонтит» и «преэклампсия» найдено 9 публикаций, лишь в трех [7–9] рассматривается возможная связь патологии пародонта с ПЭ, в контексте с другими неблагоприятными исходами бере-

менности. В информационной базе PubMed на запрос от 07.07.2023 «periodontitis» и «preeclampsia» найдено 193 источника, из них 71 обзор и систематический обзор, 12 метаанализов, в которых обсуждается потенциальная связь ПЭ и патологии пародонта. Патология пародонта в отечественной литературе в настоящее время не рассматривается в качестве фактора риска развития ПЭ в отличие от зарубежной [1, 10].

В представленном обзоре рассмотрены клинические исследования и обзоры, в которых обсуждаются вопросы взаимосвязи ПЭ и патологии пародонта.

Клинические исследования

В колумбийском исследовании «случай-контроль» [11] обследовали 130 женщин с ПЭ и 243 женщины без ПЭ в период между 26 и 36 нед беременности. У 83 (63,8%) из 130 женщин с ПЭ и 89 (36,6%) из 243 контрольной группы имели хронический пародонтит (отношение шансов [ОШ] 3,0; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,91–4,87; p<0,001). В группе пациенток с ПЭ были более распространены пародонтальные бактерии *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis, Eikenella corrodens* (p<0,01). В следующем исследовании этих ученых [12] у женщин с ПЭ и подтвержденным заболеванием пародонта уровни высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) увеличивались в зависимости от тяжести заболевания: при гингивите в среднем на 4,14 мг/дл; при пародонтите легкой степени на 4,70 мг/дл; при умеренном/тяжелом пародонтите в среднем на 8,8 мг/дл (p=0,01).

В американском исследовании [13] из 1115 здоровых беременных женщин, включенных на сроке менее 26 нед беременности, у 39 женщин развилась ПЭ. Риск развития ПЭ повышен при наличии тяжелого заболевания пародонта (ОШ 2,4, 95% ДИ 1,1–5,3) до беременности или при прогрессировании заболевания пародонта во время беременности (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,0–4,4).

В индийском исследовании [14], в которое были включены 130 беременных женщин в период между 26–32-й неделей беременности, множественная логистическая регрессия показала, что пародонтит как при поступлении в исследование (ОШ 5,78, 95% ДИ 2,41–13,89), так и в течение 48 ч после родов (ОШ 20,15, 95% ДИ 4,55–89,29) может быть связан с повышенным риском ПЭ.

В бразильском исследовании проведен анализ «случай-контроль» [15] 116 беременных, 58 с ПЭ и 58 нормотензивных беременных (контрольная группа). Выявлена связь между пародонтитом и ПЭ (ОШ 3,73; 95% ДИ 1,32–10,58). У женщин с ПЭ отмечалась повышенная экспрессия мРНК фактора некроза опухоли-α (ФНО-α). В другом бразильском исследовании «случай-контроль» [16] с участием 574 родильниц многомерный логистический регрессионный анализ показал, что после поправки на другие факторы риска пародонтит остается независимым фактором риска развития ПЭ (ОШ 8,60, 95% ДИ 3,92–18,88, p<0,001).

В иранском исследовании «случай-контроль» [17] приняли участие 210 беременных женщин (105 с ПЭ и 105 с нормальным АД и без протеинурии). Результаты исследования показали, что ПЭ была более склонна к развитию заболеваний пародонта (p<0,0001). Восемьдесят три процента пациенток контрольной группы и 95% группы ПЭ имели заболевание пародонта (p<0,005), которое показало, что при ПЭ в 4,1 раза развивается патология пародонта (относительный риск [ОР] 4,1).

В индийском исследовании [18] при обследовании 200 беременных женщин (100 с ПЭ и 100 без ПЭ) с пародонтитом в возрасте от 20 до 30 лет до 26-й недели беременности выявлено, что частота преждевременных родов по отношению к пародонтологическому статусу у пациенток с ПЭ была достоверно высокой (p<0,001). Суммарная частота преждевременных родов по отношению к пародонтальному статусу при ПЭ и без ПЭ имела значение χ^2 17,7, что является весьма значимым (p<0,001).

В южно-корейском исследовании [19] из 283 беременных (67 с пародонтитом и 216 без) у 13 (4,6%) женщин была диагностирована ПЭ. После поправки на все искажающие факторы скорректированное ОШ пародонтита при ПЭ составило 5,56 (95% ДИ 1,49–20,71).

Обзоры и метаанализы

В метаанализ итальянских ученых [20] было включено 15 исследований, в том числе 3 когортных и 12 исследований «случай-контроль». Выявлена положительная связь между ПЭ и патологией пародонта (ОШ 2,17, 95% ДИ 1,38–3,41; p=0,0008). В метаанализе китайских ученых [21], в который вошли 13 обсервационных исследований «случай-контроль» и 2 когортных исследования с участием 1089 пациентов с ПЭ, была выявлена значимая связь между патологией пародонта и ПЭ (ОШ 2,79, 95% ДИ 2,01–3,01; p<0,0001).

Еще в одном китайском метаанализе [22] проанализированы 11 исследований с участием 1118 женщин с ПЭ и 2798 женщин без ПЭ. У женщин с заболеваниями пародонта до 32 нед беременности риск развития ПЭ был в 3,69 раза выше, чем у их женщин без заболеваний пародонта (ОШ 3,69; 95% ДИ 2,58–5,27).

В обзоре ученых из США и Нидерландов [23] проведен анализ 23 систематических обзоров, изучалась связь заболеваний пародонта и исходов беременности. Авторы отметили связь заболеваний пародонта с ПЭ по результатам 15 исследований с участием 5111 пациенток (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,4–3,4).

Ученые из Австралии и Вьетнама отобрали 30 исследований [24], в том числе 6 когортных и 24 исследования «случай-контроль». Пародонтит был достоверно связан с повышенным риском развития ПЭ (ОШ 3,18, 95% ДИ 2,26–4,48; p<0,00001), особенно в анализе подгрупп, включающем когортные исследования (ОШ 4,19, 95% ДИ 2,23–7,87; p<0,00001). Связь была еще сильнее в анализе подгрупп со странами с уровнем дохода ниже среднего (ОШ 6,70, 95% ДИ 2,61–17,19; p<0,0001). Аналогичные данные приведены и в шотландском метаанализе [25], опубликованном в 2023 г. Автором был

проведен поиск в нескольких базах данных, включая Medline (с 1950 г.), Pubmed (с 1946 г.), Embase (с 1949 г.), Lilacs, Cochrane Controlled Clinical Trial Register, CINAHL, ClinicalTrials.gov и Google Scholar (с 1990 г.), в конечном итоге было включено 30 публикаций, 9650 женщин. Шесть исследований были когортными (всего 2840 женщин), а 24 – исследованиями «случай-контроль».

Таким образом, отмечается двунаправленная связь между ПЭ и заболеваниями пародонта. Рассмотрим возможные механизмы этой взаимосвязи.

Возможные механизмы взаимосвязи ПЭ и патологии пародонта

Пародонтальные бактерии. В экспериментальном исследовании бразильских ученых [26] использована ассоциация двух моделей пародонтита лигатуры и пероральной инокуляции *P. gingivalis* у крыс Wistar. Через 15 дней после ассоциации лигатуры и прививки *P. gingivalis* у животных появились характерные симптомы ПЭ: изменение артериального давления, протеинурия, изменение размера помета (количества щенков) и веса щенка по сравнению с контрольной группой ($p<0,005$). Уровень цитокина интерлейкина 6 (ИЛ-6) был выше в группе ПЭ, чем в контрольной группе ($p<0,005$).

В индийском перекрестном исследовании [27] обследованы 445 женщин, которые на основе системного и пародонтологического здоровья были сгруппированы в группу 1 (женщины с ПЭ с хроническим пародонтитом) и группу 2 (женщины с ПЭ без хронического пародонтита). Повышенные уровни пародонтопатических бактерий (*P. gingivalis, Fusobacterium nucleatum, Prevotella intermedia, T. forsythia, Treponema denticola*), вирусов (вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса и вируса простого герпеса) экспрессировались в поддесневых и плацентарных образцах у женщин с ПЭ с хроническим пародонтитом по сравнению с таковыми у женщин с ПЭ без хронического пародонтита. Результаты показали, что пародонтальная флора не только локализуется в тканях пародонта, но также может проникать в полость матки и вызывать патологическую реакцию у матери и развивающегося плода.

В колумбийском исследовании [11], упомянутом ранее, также отмечено более широкое распространение пародонтальных бактерий *P. gingivalis, T. forsythensis, E. corrodens* ($p<0,01$) в группе пациенток с ПЭ.

В исследовании, проведенном международной группой ученых [28], изучалась роль пародонтальных бактерий, вирусов и плацентарной микроРНК mir155 в генетическом микробиологическом исследовании хронического пародонтита и ПЭ. Было обнаружено большее количество пародонтальных бактерий (*P. gingivalis, F. nucleatum, P. intermedia, T. forsythia, T. denticola*), вирусов (вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса и вируса простого герпеса) и mir155 в плацентарных тканях в группе беременных с ПЭ и пародонтитом. В следующем исследовании [29] этой группы были оценены наличие в образцах поддесневых бляшек и плаценты 600 беременных *P. gingivalis, T. denticola u Tenerella forsythia*. Отмечено значимое повышение всех бактерий, особенно *P. gingivalis*, в группе женщин с ПЭ и хроническим пародонтитом.

Китайские ученые [30] рассматривали микроРНК эпигенетические медиаторы пародонтита и ассоциации ПЭ. Среди 183 циркулирующих микроРНК при пародонтите и 60 экспериментально подтвержденных микроРНК при ПЭ было идентифицировано 9 общих DEmiRNA, вероятно опосредующих биологическую связь пародонтита и ПЭ.

В индийском исследовании [31] изучалась связь между специфическими патогенами пародонта, Toll-подобным рецептором-4 и экспрессией ядерного фактора-кВ в плацентарных тканях женщин с ПЭ и пародонтитом. Образцы поддесневых бляшек и плацентарной ткани были собраны в обеих группах и проверены на наличие *P. gingivalis, T. forsythia, Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *P. intermedia* с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени. Образцы поддесневых бляшек у женщин с ПЭ показали значительно более высокие частоты *P. intermedia*. В образцах плаценты было обнаружено, что *P. gingivalis*, *P. intermedi*a и экспрессия TLR-4 и NF-кВ находятся на значительно более высоких уровнях по сравнению с нормотензивными беременными женщинами. При использовании линейного регрессионного анализа на экспрессию TLR-4 достоверно влияло присутствие *P. gingivalis* (коэффициент 3,176, 95% ДИ 0,367–5,986) и *P. intermedia* (коэффициент 2,886, 95% ДИ 0,77–5,696), тогда как на экспрессию NF-кВ влияло только присутствие *P. intermedia* (коэффициент 2,220, 95% ДИ 0,051–4,388) в плацентарных тканях женщин с ПЭ.

Итальянские ученые [32] отмечают роль переноса бактерий пародонтальной биопленки в кровоток и плацентарную ткань в развитии ПЭ и других неблагоприятных событий во время беременности. Китайские ученые [33] связывают развитие ПЭ у женщин с пародонтитом с везикулами внешней бактериальной мембраны (блеббинг-везикулы), представляющие собой сферические мембранные объекты, высвобождаемые бактериями, которые могут получать свободный доступ к кровообращению хозяина и, следовательно, достигать удаленных тканей хозяина. Блеббинг-везикулы могут быть основным механизмом, связывающим пародонтит, вызванный оральной флорой, с дисфункцией трофобласта, и способствуют патогенезу ПЭ.

Иммунное воспаление. Заболевание пародонта у женщин с системным воспалением, измеряемое СРБ, связано с повышенным риском ПЭ. В исследовании ученых из США [34] у 31 (4%) из 775 женщин развилась ПЭ. У женщин с СРБ равном или более 75-го перцентиля вероятность развития ПЭ выше, чем у женщин с СРБ<75-го перцентиля (7% против 3%, $p<0,03$; ОР 2,2, 95% ДИ 1,1–4,4). Женщины с заболеванием пародонта и СРБ равном или более 75-го перцентиля имели повышенный риск ПЭ (ОР 5,8, 95% ДИ 1,2–26,9) по сравнению с женщинами без заболевания пародонта и

СРБ<75-го или равном или более 75-го перцентиля. Повышение уровня СРБ в прямой связи с повышением тяжести изменений в пародонте отмечено раннее в исследовании колумбийских ученых [12].

В чилийском исследовании «случай-контроль» [35] из когорты, состоящей из 126 беременных женщин, случайным образом были отобраны 43 нормотензивные здоровые беременные, выявлено 11 случаев ПЭ. Отмечена связь между ПЭ и уровнем СРБ (ОШ 1,07; p=0,003). Кроме того, ПЭ также была связана с уровнями ИЛ-6 в образцах десневой щелевой жидкости на ранних сроках беременности (ОШ 1,05; p=0,039). Множественная логистическая регрессионная модель предполагает, что повышенные уровни ИЛ-6 в десневой щелевой жидкости (ОР 1,06; 95% ДИ 1,007–1,117; p=0,02) на ранних сроках беременности повышают риск развития ПЭ. Авторы считают, что пародонтит может способствовать системному воспалению на ранних сроках беременности за счет локального повышения ИЛ-6 и системного повышения уровня СРБ.

В следующем исследовании чилийских ученых [36] определяли с помощью иммуноферментного анализа уровни внеклеточных везикул Cd63(+), плацентарной щелочной фосфатазы (PLAP), плацентарного фактора роста (PlGF) и уровней sFlt-1 в ротовых жидкостях. Концентрации sFlt-1 в слюне и десневой щелевой жидкости были достоверно выше у пациенток с ПЭ (p=0,045 и p=0,033 соответственно). Концентрации PLAP были повышены в десневой щелевой жидкости пациентов с ПЭ (p=0,049). Соотношение PLAP/CD63(+) в десневой щелевой жидкости пациенток с ПЭ было достоверно выше (p=0,0008). Следовательно, десневая щелевая жидкость пациенток с ПЭ концентрирует более высокие уровни биомаркеров, связанных с развитием ПЭ.

В последующем совместно с учеными из США чилийскими учеными [37] была предложена ранняя и инновационная диагностическая стратегия ПЭ. Была проведена оценка эффективности концентраций плацентарной щелочной фосфатазы (PLAP) в десневой щелевой жидкости (GCF) и крови. В исследовании, в котором приняли участие 412 беременных женщин, ПЭ развилась у 4,3% беременных. Концентрация GCF-PLAP была в 3–6 раз выше, чем в образцах плазмы. Была продемонстрирована эффективность предложенной мультипараметрической модели, объединяющей концентрацию GCF-PLAP и уровни САД (на 11–14-й неделе гестации), которая показала связь САД и концентраций GCF-PLAP с вероятностью развития ПЭ (ОШ 1,07; 95% ДИ 1,01–1,11). Предложенная многомерная классификационная модель имела чувствительность 83%, специфичность 72%.

В исследовании аргентинских ученых [38] изучалось влияние десневой щелевой жидкости беременных женщин на функцию клеток трофобласта и взаимодействие трофобласта с нейтрофилами. В ходе исследования показано, что десневая щелевая жидкость беременных женщин снижала миграцию клеток трофобласта, увеличивала экспрессию провоспалительных маркеров и поглощение глюкозы. Выявлена значимая корреляция между гингивопародонтальной оценкой и дисфункцией трофобласта. При кондиционировании клеток трофобласта десневая щелевая жидкость беременных женщин стимулировали хемоаттрацию нейтрофилов. Аналогичным образом, десневая щелевая жидкость беременных стимулировала образование активных форм кислорода в нейтрофилах.

Авторы указывают, что десневая щелевая жидкость беременных женщин вредна для функции клеток трофобласта в первом триместре. Эти эффекты могут привести к нарушению плацентарного гомеостаза, лежащего в основе патогенетического механизма осложнений беременности, связанных с заболеваниями пародонта.

В экспериментальном исследовании японских ученых [39] показана способность *P. gingivalis* in vitro ингибировать инвазию трофобласта и влиять на морфологию трофобласта без прямой цитотоксичности. Авторы отмечают, что *P. gingivalis* продуцирует растворимые факторы, которые подавляют инвазию трофобласта и последующее сосудистое ремоделирование, что влияет на рост плаценты и благополучие плода.

Дисфункция эндотелия сосудов является начальным ключевым патологическим признаком сосудистых заболеваний. Выяснение связи между пародонтитом и дисфункцией эндотелия сосудов, несомненно, является ключевым прорывом в понимании потенциальной взаимосвязи между пародонтитом и сосудистыми заболеваниями [40]. Пародонтологи из Гонконга отметили связь пародонтита с эндотелиальными клетками-предшественниками, которые тесно связаны с функцией эндотелия [41]. Эта связь подтверждена в обзоре итальянских ученых [42].

На наличие связи пародонтита с дисфункцией эндотелия сосудов указывают и результаты обзора китайских пародонтологов [43]. В индийском обзоре (база данных MEDLINE с 1989 по 2012 г.) отмечено [44], что хронический пародонтит приводит к изменению сосудистой реакции, увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, вызывающих сосудистую эндотелиальную дисфункцию.

Ряд публикаций носит обобщающий характер. Китайские стоматологи [45] к возможным аспектам связи патологии пародонта с ПЭ и другими неблагоприятными исходами беременности относят воспалительную реакцию, микробиоту полости рта и иммунный ответ. В частности, повышенное системное воспаление и повышенное количество патогенов пародонта с их токсичными продуктами, наряду с относительно подавленной иммунной системой, могут привести к нарушению гомеостаза в плодно-плацентарном блоке и, таким образом, вызвать неблагоприятные исходы беременности. Авторы также отмечают, что беременные женщины более склонны к развитию заболеваний пародонта из-за гормональных изменений [45].

В консенсусе Американской академии пародонтологии (AAP) и Европейской федерации пародонтологии

(EFP) [46] отмечено, что идентифицированы два основных пути влияния заболеваний пародонта на неблагоприятные исходы беременности: один прямой, при котором микроорганизмы полости рта и/или их компоненты достигают плодно-плацентарной единицы, и один косвенный, при котором воспалительные медиаторы циркулируют и воздействуют на фето-плацентарную единицу. Наиболее вероятно, что прямой путь реализуется посредством гематогенной передачи через стоматологическую бактериемию [47]. Эту же точку зрения поддерживают японские ученые [48] отмечающие, что эти два патогенетических механизма могут объяснить потенциальное влияние заболеваний пародонта на исходы беременности. Во-первых, пародонтальные бактерии, происходящие из десневой биопленки, непосредственно влияют на фето-плацентарную единицу вследствие бактериемии. Во-вторых, медиаторы воспаления, секретируемые поддесневой воспалительной областью, переносятся в фето-плацентарное звено, где они затем вызывают воспалительную реакцию.

Международная группа ученых [49] в недавно опубликованном обзоре отмечает, что существует кумулятивная двунаправленная связь между заболеваниями пародонта, патогенами и ПЭ. Метаболические состояния, иммунологические изменения, колебания уровня прогестерона и эстрогена у беременной женщины вызывают дисбиоз микробиоты полости рта и способствуют усилению воспаления тканей пародонта. Патогены пародонта могут диффундировать через кровоток, вызывая воспалительную реакцию плаценты, а воспалительные молекулы, продуцируемые в ответ на пародонтопатогены, могут мигрировать через кровоток, что приводит к воспалительной реакции плаценты. Также пародонтопатогены могут колонизировать микробиоту влагалища через желудочно-кишечный тракт или при орогенитальных контактах.

Ученые из Катара [50] указывают на двунаправленную связь микробиома полости рта и беременности. Микробиом полости рта человека сильно различается на разных этапах жизни, включая беременность. Известно, что общее количество жизнеспособных микробов у беременных женщин выше по сравнению с небеременными женщинами, особенно в первом триместре беременности. Сбалансированный микробиом полости рта жизненно важен для здоровой беременности, так как нарушения в составе микробиома полости рта могут способствовать осложнениям беременности. С другой стороны, физиологические изменения и различия в гормональном фоне во время беременности повышают восприимчивость к различным заболеваниям полости рта, таким как гингивит и пародонтит.

Существующая в настоящее время теория развития ПЭ во время беременности предполагает две стадии процесса: на 1-й стадии происходит поверхностная инвазия трофобласта, что приводит к неадекватному ремоделированию спиральных артерий. Предполагается, что это является причиной 2-й стадии, которая включает реакцию на дисфункцию эндотелия у матери и дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, которые приводят к появлению клинических признаков заболевания [1]. Наличие патологии пародонта, как отмечено выше, предполагает возможность воздействия на обе стадии процесса.

Определенным доказательством связи между ПЭ и патологией пародонта, является широко обсуждаемая в литературе связь патологии пародонта с повышением уровня АД и распространенностью артериальной гипертензии. Хотя эту связь пока не замечают в европейских и отечественных клинических рекомендациях по артериальной гипертензии, однако греческими кардиологами предложен термин «стоматологическая гипертензия» [51], а эксперты Итальянского общества артериальной гипертензии (SIIA) и Итальянского общества пародонтологии и имплантологии (SIdP) опубликовали совместный отчет о взаимосвязи между артериальной гипертензией и пародонтитом [52, 53].

Заключение

Данные, представленные в обзоре, безусловно, требуют осмысления как стоматологами, так и акушерами-гинекологами и интернистами. Вместе с тем они указывают на наличие двунаправленной связи между патологией пародонта и ПЭ. Бесспорно, необходимо выявлять и активно лечить стоматологические заболевания еще на этапе прегравидарной подготовки, а также во время беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Савельева Г.М. и др. Преэклампсия, эклампсия, отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. Москва, 2021. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=47981570
   Hodzhaeva ZS, Shmakov RG, Savel'eva GM et al. Preeclampsia, eclampsia, edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Clinical recommendations. Moscow, 2021. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=47981570 (in Russian).
2. Всемирная организация здравоохранения. Информационные бюллетени. Охрана здоровья полости рта. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/oral-health
   World Health Organization. Newsletters. Oral health protection. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/oral-health (in Russian).
3. Van Dyke TE, Starr JR. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease. J Am Heart Assoc. 2013; 2 (6): e000657. DOI: 10.1161/JAHA.113.000657
4. Del Pinto R, Pietropaoli D, Munoz-Aguilera et al. Periodontitis and Hypertension: Is the Association Causal? High Blood Press Cardiovasc Pre. 2020; 27 (4): 281–9. DOI: 10.1007/s40292-020-00392-z
5. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит. Режим доступа: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014
   Clinical guidelines (treatment protocols) in the diagnosis of periodontitis. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014 (in Russian).

6. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2016; 4 (11): 15–24. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=28407695
Truhan DI, Truhan LYu. The relationship of periodontal diseases and cardiovascular diseases. Int J Heart Vascular Diseases. 2016; 4 (11): 15–24. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=28407695 (in Russian).
7. Зароченцева Н.В., Новикова С.В., Исубова И.Р. и др. Риск развития гестационных осложнений при пародонтите у беременных. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022; (4): 46–9. DOI 10.46393/27826392_2022_4_46
Zarochenceva NV, Novikova SV, Isubova IR et al. The risk of gestational complications in periodontitis in pregnant women. Questions of practical colposcopy. Genital Infections. 2022; (4): 46–9. DOI: 10.46393/27826392_2022_4_46 (in Russian).
8. Бурдули А.Г., Балмасова И.П., Царев В.Н., Арутюнов С.Д. Заболевания пародонта и их взаимосвязь с нежелательными исходами беременности. Акушерство и гинекология. 2022; (4): 26–33. DOI: 10.18565/aig.2022.4.26-33
Burduli AG, Balmasova IP, Carev VN, Arutyunov SD. Periodontal diseases and their relationship with undesirable pregnancy outcomes. Obstetrics Gynecology. 2022; (4): 26–33. DOI: 10.18565/aig.2022. 4.26-33 (in Russian).
9. Матвеев Р.С., Епифанова Ю.В., Денисова Т.Г. и др. Влияние воспалительных заболеваний пародонта на течение беременности. Здравоохранение Чувашии. 2022; 1: 53–63. DOI: 10.25589/GIDUV.2022.72.28.002
Matveev RS, Epifanova YuV, Denisova TG et al. The effect of inflammatory periodontal diseases on the course of pregnancy. Healthcare of Chuvashia. 2022; 1: 53–63. DOI: 10.25589/GIDUV.2022.72.28.002 (in Russian).
10. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г. и др. Акушерство: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. Режим доступа: https://www.geotar.ru/lots/NF0008921.html
Saveleva GM, SHalina RI, Sichinava LG et al. Obstetrics: textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. URL: https://www.geotar.ru/lots/NF0008921.html (in Russian)
11. Contreras A, Herrera JA, Soto JE et al. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. J Periodontol. 2006; 77 (2): 182–8. DOI: 10.1902/jop.2006.050020
12. Herrera JA, Parra B, Herrera E et al. Periodontal disease severity is related to high levels of C-reactive protein in pre-eclampsia. J Hypertens. 2007; 25 (7): 1459–64. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3281139ea9
13. Boggess KA, Lieff S, Murtha AP et al. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. Obstet Gynecol. 2003; 101 (2): 227–31. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02314-1
14. Shetty M, Shetty PK, Ramesh A et al. Periodontal disease in pregnancy is a risk factor for preeclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010; 89 (5): 718–21. DOI: 10.3109/00016341003623738
15. Politano GT, Passini R, Nomura ML et al. Correlation between periodontal disease, inflammatory alterations and pre-eclampsia. J Periodontal Res. 2011; 46 (4): 505–11. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2011.01368.x
16. Moura da Silva G, Coutinho SB, Piscoya MD et al. Periodontitis as a risk factor for preeclampsia. J Periodontol. 2012; 83 (11): 1388–96. DOI: 10.1902/jop.2012.110256
17. Sayar F, Hoseini MS, Abbaspour S. Effect of periodontal disease on preeclampsia. Iran J Public Health. 2011; 40 (3): 122–7. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23113094/#full-view-affiliation-1
18. Pattanashetti JI, Nagathan VM, Rao SM. Evaluation of Periodontitis as a Risk for Preterm Birth among Preeclamptic and Non-Preeclamptic Pregnant Women – A Case Control Study. J Clin Diagn Res. 2013; 7 (8): 1776–8. DOI: 10.7860/JCDR/2013/6497.3308
19. Ha JE, Jun JK, Ko HJ et al. Association between periodontitis and preeclampsia in never-smokers: a prospective study. J Clin Periodontol. 2014; 41 (9): 869–74. DOI: 10.1111/jcpe.12281
20. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M et al. Relationship between periodontitis and pre-eclampsia: a meta-analysis. PLoS One. 2013; 8 (8): e71387. DOI: 10.1371/journal.pone.0071387
21. Wei BJ, Chen YJ, Yu L, Wu B. Periodontal disease and risk of preeclampsia: a meta-analysis of observational studies. PLoS One. 2013; 8 (8): e70901. DOI: 10.1371/journal.pone.0070901
22. Huang X, Wang J, Liu J et al. Maternal periodontal disease and risk of preeclampsia: a meta-analysis. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2014; 34 (5): 729–35. DOI: 10.1007/s11596-014-1343-8
23. Daalderop LA, Wieland BV, Tomsin K et al. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews. JDR Clin Trans Res. 2018; 3 (1): 10–27. DOI: 10.1177/2380084417731097
24. Le QA, Akhter R, Coulton KM et al. Periodontitis and Preeclampsia in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Matern Child Health J. 2022; 26 (12): 2419–43. DOI: 10.1007/s10995-022-03556-6
25. Crowder L. Is there evidence of a relationship between pre-eclampsia and periodontitis? Evid Based Dent 2023; 24 (1): 37–8. DOI: 10.1038/s41432-023-00870-y
26. Mata K, Nobre AVV, Felix Silva PH et al. A new mixed model of periodontitis-induced preeclampsia: A pilot study. J Periodontal Res. 2021; 56 (4): 726–34. DOI: 10.1111/jre.12869
27. Tanneeru S, Mahendra J, Shaik MV. Evaluation of Microflora (Viral and Bacterial) in Subgingival and Placental Samples of Pregnant Women with Preeclampsia with and without Periodontal Disease: A Cross-Sectional Study. J Int Soc Prev Community Dent. 2020; 10 (2): 171–6. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD_341_19
28. Mahendra J, Mahendra L, Mugri MH et al. Role of Periodontal Bacteria, Viruses, and Placental mir155 in Chronic Periodontitis and Preeclampsia-A Genetic Microbiological Study. Curr Issues Mol Biol. 2021; 43 (2): 831–44. DOI: 10.3390/cimb43020060
29. Mahendra J, Mahendra L, Sharma V et al. Red-Complex Bacterial Levels in Pregnant Women With Preeclampsia and Chronic Periodontitis. Int Dent J. 2022; Nov 18: S0020-6539(22)00229-5. DOI: 10.1016/j.identj.2022.10.003
30. Zhang W, Wu Q, Su J et al. Circulating miRNAs as Epigenetic Mediators of Periodontitis and Preeclampsia Association. Dis Markers. 2022; 2022: 2771492. DOI: 10.1155/2022/2771492
31. Parthiban PS, Mahendra J, Logaranjani A et al. Association between specific periodontal pathogens, Toll-like receptor-4, and nuclear factor-κB expression in placental tissues of pre-eclamptic women with periodontitis. J Investig Clin Dent. 2018; 9 (1). DOI: 10.1111/jicd.12265
32. Butera A, Maiorani C, Morandini A et al. Periodontitis in Pregnant Women: A Possible Link to Adverse Pregnancy Outcomes. Healthcare (Basel). 2023; 11 (10): 1372. DOI: 10.3390/healthcare11101372
33. Wang Z, Cui L, Nan Y et al. Periodontitis & preeclampsia: were outer membrane vesicles a potential connection? J Matern Fetal Neonatal Med. 2023; 36 (1): 2183767. DOI: 10.1080/14767058.2023.2183767
34. Ruma M, Boggess K, Moss K et al. Maternal periodontal disease, systemic inflammation, and risk for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2008; 198 (4): 389.e1-5. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.12.002
35. Chaparro A, Sanz A, Quintero A et al. Increased inflammatory biomarkers in early pregnancy is associated with the development of preeclampsia in patients with periodontitis: a case control study. J Periodontal Res. 2013; 48 (3): 302–7. DOI: 10.1111/jre.12008
36. Chaparro A, Gaedechens D, Ramírez V et al. Placental biomarkers and angiogenic factors in oral fluids of patients with preeclampsia. Prenat Diagn. 2016; 36 (5): 476–82. DOI: 10.1002/pd.4811
37. Chaparro A, Monckeberg M, Realini O et al. Gingival Crevicular Placental Alkaline Phosphatase Is an Early Pregnancy Biomarker for Pre-Eclampsia. Diagnostics (Basel). 2021; 11 (4): 661. DOI: 10.3390/diagnostics11040661
38. Hauk V, D'Eramo L, Calo G et al. Gingival crevicular fluid from pregnant women impairs trophoblast cell function and trophoblast-neutrophil interaction. Am J Reprod Immunol. 2022; 88 (2): e13558. DOI: 10.1111/aji.13558
39. Hirohata N, Komine-Aizawa S, Tamura M et al. Porphyromonas gingivalis Suppresses Trophoblast Invasion by Soluble Factors. J Periodontol. 2017; 88 (12): 1366–73. DOI: 10.1902/jop.2017.170193
40. Li Q, Ouyang X, Lin J. The impact of periodontitis on vascular endothelial dysfunction. Front Cell Infect Microbiol. 2022; 12: 998313. DOI: 10.3389/fcimb.2022.998313
41. Li X, Tse HF, Jin LJ. Novel endothelial biomarkers: implications for periodontal disease and CVD. J Dent Res. 2011; 90 (9): 1062–9. DOI: 10.1177/0022034510397194
42. Parenti A, Paccosi S, Cairo F, Defraia E. Treatment of Periodontitis for the Prevention of Endothelial Dysfunction: A Narrative Review. Curr Vasc Pharmacol. 2015; 13 (6): 749–58. DOI: 10.2174/1570161113666150818110653
43. Yang SR, Ren XY. Research progress in association between endothelial dysfunction and periodontitis. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2022; 57 (9): 973–7. DOI: 10.3760/cma.j.cn112144-20220216-00064
44. Gurav AN. The implication of periodontitis in vascular endothelial dysfunction. Eur J Clin Invest. 2014; 44 (10): 1000–9. DOI: 10.1111/eci.12322

45. Wen X, Fu X, Zhao C et al. The bidirectional relationship between periodontal disease and pregnancy via the interaction of oral microorganisms, hormone and immune response. Front Microbiol. 2023; 14: 1070917. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1070917
46. Sanz M, Kornman K; Working group 3 of joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J Clin Periodontol. 2013; 40 (Suppl. 14): S164-9. DOI: 10.1111/jcpe.12083
47. Figuero E, Han YW, Furuichi Y. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: Mechanisms. Periodontol 2000. 2020; 83 (1): 175–88. DOI: 10.1111/prd.12295
48. Komine-Aizawa S, Aizawa S, Hayakawa S. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. J Obstet Gynaecol Res. 2019; 45 (1): 5–12. DOI: 10.1111/jog.13782.
49. Gare J, Kanoute A, Meda N et al. Periodontal Conditions and Pathogens Associated with Pre-Eclampsia: A Scoping Review. Int J Environ Res Public Health. 2021; 18 (13): 7194. DOI: 10.3390/ijerph18137194
50. Saadaoui M, Singh P, Al Khodor S. Oral microbiome and pregnancy: A bidirectional relationship. J Reprod Immunol 2021; 145:103293. DOI: 10.1016/j.jri.2021.103293
51. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. Atherosclerosis. 2011; 219 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.030
52. Del Pinto R, Landi L, Grassi G et al; Italian working group on Hypertension, Periodontitis (Hy-Per Group). Hypertension and Periodontitis: A Joint Report by the Italian Society of Hypertension (SIIA) and the Italian Society of Periodontology and Implantology (SIdP). High Blood Press Cardiovasc Prev. 2021; 28 (5): 427–38. DOI: 10.1007/s40292-021-00466-6
53. Del Pinto R, Landi L, Grassi G et al; Italian working group on Hypertension, Periodontitis (Hy-Per Group). Hypertension and periodontitis: A joint report by the Italian society of hypertension (SIIA) and the Italian society of periodontology and implantology (SIdP). Oral Dis. 2023; 29 (2): 803–14. DOI: 10.1111/odi.14009

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-1597-1876

Сулимов Анатолий Филиппович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ.
E-mail: afsulimov@yandex.ru

Трухан Лариса Юрьевна – канд. мед. наук, врач-стоматолог, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-4721-6605

Поступила в редакцию: 25.07.2023
Поступила после рецензирования: 09.08.2023
Принята к публикации: 24.08.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dmitry I. Trukhan – Dr. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-1597-1876

Anatoly F. Sulimov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: afsulimov@yandex.ru

Larisa Yu. Trukhan – Cand. Sci. (Med.), Dentist, Omsk State Medical University. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-4721-6605

Received: 25.07.2023
Revised: 09.08.2023
Accepted: 24.08.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00318

Обзор

Репродуктивные исходы женщин, страдающих аденомиоз-ассоциированным бесплодием

М.Р. Оразов✉[1], Л.М. Михалева[2], М.Б. Хамошина[1], Э.К. Баринова[1]

[1] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;
[2] Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия
✉*omekan@mail.ru*

Аннотация
Актуальность. Выявление связи между аденомиозом и бесплодием, а также возможное преодоление их последствий являются одной из главных задач репродуктологии. Несмотря на то, что аденомиоз чаще выявляют у женщин позднего репродуктивного возраста, до сих пор не изучены вопросы, связанные с его влиянием на частоту наступления беременности. Также стоит отметить, что средний возраст наступление беременности среди женщин в развитых странах стремится к позднему репродуктивному возрасту, что вызывает больший интерес к проблеме аденомиоз-ассоциированного бесплодия. В этой статье мы представляем анализ литературных данных о влиянии аденомиоза на фертильность.
Цель. На основании анализа научных публикаций рассмотреть аденомиоз в качестве причины бесплодия с контраверсионных позиций и описать репродуктивные исходы у данной когорты пациенток.
Результаты. Проведен поиск литературы, публикаций из баз данных Pubmed, Embase и Cochran за последние 5 лет. Молекулярные исследования дали глубокое понимание патогенеза аденомиоза за последние несколько лет, но существует огромное расхождение между исследованиями in vitro и практикой. Радикальное лечение – абляция эндометрия и гистерэктомия, используемые для облегчения боли, вызванной аденомиозом, – исключает планирование беременности.
Заключение. Все еще остаются контраверсионными и дискуссионными вопросы, как долго следует откладывать беременность после лечения и улучшает ли гормональное лечение после операции исход фертильности. Несмотря на многочисленные исследования патогенеза снижения фертильности при аденомиозе, их результаты не коррелируют с лечением. Мы также пришли к выводу, что аденомиоз оказывает неблагоприятное влияние на клинические результаты экстракорпорального оплодотворения. Таким образом, очень важно изучить новые, более эффективные, безопасные и менее инвазивные стратегии ведения женщин с бесплодием вследствие аденомиоза.
Ключевые слова: аденомиоз, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.
Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Баринова Э.К. Репродуктивные исходы женщин, страдающих аденомиоз-ассоциированным бесплодием. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 122–125. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00318

Review

Reproductive outcomes of women suffering from adenomyosis-associated infertility

Mekan R. Orazov✉[1], Lyudmila M. Mikhaleva[2], Marina B. Khamoshina[1], Ebecha K. Barinova[1]

[1] Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
[2] Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia
✉*omekan@mail.ru*

Abstract
Relevance. The identification of the relationship between adenomyosis and infertility, as well as the possible overcoming of the consequences, is one of the main tasks of reproduction. Despite the fact that adenomyosis is more often detected in women of late reproductive age, issues related to its effect on the frequency of pregnancy have not yet been studied. It is also worth noting that the average age of pregnancy among women in developed countries tends to late reproductive age, which is of greater interest for solving the problems of adenomyosis-associated infertility. In this article we present an analysis of the literature data on the effect of adenomyosis on fertility.
Objective. Based on the analysis of scientific publications, to consider adenomyosis as a cause of infertility from a contraversion position and to describe the reproductive outcomes in this cohort of patients.
Results. A search of literature, publications from Pubmed, Embase and Cochran databases for the last 5 years has been carried out. Molecular studies have provided a deep understanding of the pathogenesis of adenomyosis over the past few years, but there is a huge discrepancy between in vitro research and practice. Radical treatment: endometrial ablation and hysterectomy, used to relieve pain caused by adenomyosis, exclude pregnancy planning.
Conclusion. Adenomyosis is a common gynecological disease with an unclear etiology that leads to impaired fertility. The presence of different approaches to the treatment of adenomyosis did not contribute to an increase in the effectiveness in achieving fertility. Since there is still the main problem – time. For example, how long should pregnancy be postponed after treatment and whether hormonal treatment improves the outcome of fertility after surgery, such questions still remain controversial and debatable. Despite numerous studies of the pathogenesis of fertility decline in adenomyosis, their results do not correlate with treatment. We also concluded that adenomyosis has an adverse effect on the clinical results of in vitro fertilization. This reduces the frequency of pregnancy and live birth and increases the frequency of miscarriages. Thus, it is very important to study new, more effective, safer and less invasive strategies for managing women with infertility due to adenomyosis.
Key words: adenomyosis, infertility, assisted reproductive technology, in vitro fertilization.
For citation: Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B., Barinova E.K. Reproductive outcomes of women suffering from adenomyosis-associated infertility. *Clinical review for general practice.* 2023; 4 (9): 122–125 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00318

Актуальность

Аденомиоз – хорошо описанная в конце XIX в. нозология, которая до сих пор остается загадочной болезнью с серьезными последствиями для фертильности репродуктивного возраста [1]. Согласно Международной классификации болезней, аденомиоз входит в специфическую форму эндометриоза и определяется как эндометриоз матки. Однако, по последним исследованиям, имеется большое количество неоспоримых фактов, свидетельствующих о том, что аденомиоз можно отнести к отдельной нозологии, которая имеет отличие от наружного и экстрагенитального эндометриоза по патогенезу и морфологической структуре [2]. Находясь в тени глобальной и загадочной проблемы эндометриоза, аденомиоз не имеет достаточного внимания со стороны исследователей, несмотря на значимое воздействие на репродуктивное здоровье женщины. Аденомиоз дифференцируется как доброкачественное заболевание, при котором базальные эндометриальные железы и строма обнаруживаются в миометрии с реактивной гиперплазией окружающих гладкомышечных клеток [3]. Факторами риска развития аденомиоза являются раннее менархе, короткие менструальные циклы, ожирение, наличие в анамнезе депрессии [4–7]. Аденомиоз имеет разную симптоматику, однако следует также учитывать, что у 1/3 пациенток аденомиоз протекает бессимптомно [8–10]. В большинстве исследований, посвященных поиску связи между аденомиозом и бесплодием, описывается потенциальная проблема его частой ассоциации с такими заболеваниями, как эндометриоз и миома матки, которые сами по себе являются причиной инфертильности. Особенно часто в клинической практике встречается сочетание аденомиоза с эндометриозом (54–90%) [11, 12]. Таким образом, возникает предубеждение, что в подобных ситуациях первопричиной бесплодия можно считать эндометриоз, а не аденомиоз. Данному утверждению противоречит эксперимент, проведенный около 20 лет назад американскими учеными на бабуинах с предварительным тотальным исключением эндометриоза. Ими было продемонстрировано, что гистологически верифицированный аденомиоз может являться единственной причиной бесплодия у приматов [13]. У женщин, подвергающихся вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), распространенность аденомиоза составляет от 20 до 25% [14], тогда как у женщин с эндометриозом в анамнезе процент широко варьирует от 20 до 80% [15, 16]. Данные ультразвуковых исследований показывают 20,9% распространенность сонографических признаков аденомиоза в общей популяции [17], тогда как в гистологических отчетах после гистерэктомии цифры колеблются от 10 до 35% [18, 19]. Однако необходимы единые диагностические критерии как в гистопатологии, так и в визуализации, чтобы стандартизировать диагноз и иметь надежные обновленные данные.

Остается нерешенным вопрос влияния аденомиоза на достижение клинической беременности с последующим благоприятным исходом. Недавние исследования доказали, что аденомиоз негативно влияет на ВРТ, беременность и роды, а также повышает риск невынашивания беременности. Нужно отметить, что аденомиоз повышает риск акушерских осложнений, таких как преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек [20, 21]. Было предложено несколько причин этого, включая нарушение маточно-трубного транспорта, снижение функции сперматозоидов из-за высокого уровня оксида азота в полости матки, нарушение имплантации, изменение сократительной способности матки и многие другие [1, 22]. Согласно литературным данным, исходы ВРТ у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием носят вариабельный характер и имеют контраверсионные взгляды.

Репродуктивные исходы женщин, страдающих аденомиоз-ассоциированным бесплодием с позиции версии и контраверсии

Результаты исследований, посвященных влиянию ВРТ, таких как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбрионов и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ИКСИ), на частоту наступления беременности у пациенток с аденомиозом, показали противоречивые результаты [23]. V. Mijatovic и др. не наблюдали существенных различий в частоте наступления клинической беременности у пациенток с аденомиозом и бесплодных женщин с доказанным эндометриозом, которым предварительно проводилось медикаментозное лечение, по сравнению с контрольной группой [24]. Кроме того, V. Thalluri и др. заметили статистически значимо более низкие показатели клинической беременности у пациенток, подвергшихся ЭКО с аденомиозом, несмотря на протокол стимуляции гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГнРГ) [25]. Напротив, M. Costello и др. не наблюдали нарушения фертильности среди пациенток с аденомиозом, получавших ГнРГ во время ЭКО-ИКСИ [26]. Наконец, P. Vercellini и др. опубликовали метаанализ, подтверждающий негативное влияние аденомиоза на исходы ЭКО-ИКСИ, ухудшающее частоту наступления клинической беременности и имплантации и повышающее риск потери беременности на ранних сроках [27]. Аденомиоз был фактором риска, снижающим частоту имплантации и наступления клинической беременности, а также увеличивающим риск потери беременности на ранних сроках [1]. Chiang и др. предположили связь между частотой спонтанных абортов и дисфункцией зоны соединения (ЗС) матки у бесплодных пациенток, подвергающихся ЭКО, и обнаружили, что частота спонтанных абортов была выше у женщин с диффузно увеличенной маткой по данным ультразвуковых исследований без отчетливых маточных масс по сравнению с женщинами с нормальной маткой. Однако их показатели беременности не были статистически значимыми. Piver и др. также предположили, что МРТ-оценка толщины ЗС является лучшим отрицательным прогностическим фактором неудачи имплантации, а увеличение диаметра

ЗС обратно пропорционально частоте имплантации [28]. Было обнаружено, что отторжение имплантации было высоким, когда средняя ЗС превышала 7 мм [29]. Согласно исследованию J.-Y. Kwack и др. (2018 г.), 11 из 116 пациенток пробовали ВРТ, и среди этих 11 пациенток пять успешно забеременели. Среднее число ВРТ составило 1,9 попытки. Процент пациенток, которые пробовали ВРТ, составил всего 9,48%. Число случаев естественного зачатия составило пять. У трех пациенток был диагностирован самопроизвольный аборт в раннем сроке гестации. Семь из десяти пациенток, которые забеременели, родили в среднем в 36 нед гестации путем кесарева сечения, и у одной из них были роды близнецами. Тем не менее большинство пациенток на фоне проводимого лечения, которые не пытались забеременеть, были удовлетворены облегчением менструальных симптомов, которые нарушили качество их жизни [30]. В многоцентровом иранском исследовании из 103 пациенток 55,34% имели бесплодие, 16,50% – с недостаточностью ЭКО, 8,74% – с повторным абортом и 19,42% – с аномальным маточным кровотечением. Из 70 пациенток, которые пытались забеременеть естественным путем (n=21) или путем ВРТ (n=49), 30% достигли клинической беременности, 16 беременностей привели к доношенному живорождению, у 5 (28%) пациенток отмечены повторные неудачи ЭКО и аборты – у 4 (19%) пациенток [31].

К сожалению, не существует специального лечения для пациенток с аденомиозом, которые хотят сохранить свою матку или фертильность [32]. Индивидуальный подход и комбинированное лечение: лапароскопия, лечение ГнРГ и ЭКО, – могут ускорить процесс достижения положительного эффекта [33].

Заключение

Аденомиоз является распространенным гинекологическим заболеванием с неясной этиологией, которое приводит к нарушению фертильности. Наличие различных подходов к лечению аденомиоза не способствовало увеличению эффективности в достижении фертильности, так как остается главная проблема – время. Все еще остаются контраверсионными и дискуссионными вопросы, как долго следует откладывать беременность после лечения и улучшает ли гормональное лечение после операции исход фертильности. Несмотря на многочисленные исследования патогенеза снижения фертильности при аденомиозе, их результаты не коррелируют с лечением. Мы также пришли к выводу, что аденомиоз оказывает неблагоприятное влияние на клинические результаты ЭКО. Это снижает частоту наступления беременности и живорождения и увеличивает частоту выкидышей. Таким образом, очень важно изучить новые, более эффективные, безопасные и менее инвазивные стратегии ведения женщин с бесплодием вследствие аденомиоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без финансовой поддержки

Financing. The article was prepared without financial support

Литература / References

1. Szubert M, Koziróg E, Olszak O et al. Adenomyosis and Infertility-Review of Medical and Surgical Approaches. Int J Environ Res Public Health 2021; 18 (3): 1235. DOI: 10.3390/ijerph18031235. PMID: 33573117; PMCID: PMC7908401.
2. Габидуллина Р.И., Купцова А.И., Кошельникова Е.А. и др. Аденомиоз: клинические аспекты, влияние на фертильность и исходы беременности. Гинекология. 2020; 22 (4): 55–61. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200264
Gabidullina R.I., Kuptsova A.I., Koshel'nikova E.A. et al. Adenomioz: klinicheskie aspekty, vliianie na fertil'nost' i iskhody beremennosti. Ginekologiia. 2020; 22 (4): 55–61. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200264 (in Russian).
3. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. Fertil Steril 2017; 108 (3): 483–490.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025. PMID: 28865548.
4. Tan J, Yong P, Bedaiwy MA. A critical review of recent advances in the diagnosis, classification, and management of uterine adenomyosis. Curr Opin Obstet Gynecol 2019; 31 (4): 212–21. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000555
5. Chang WH, Wang KC, Lee NR et al. Reproductive performance of severely symptomatic women with uterine adenomyoma who wanted preservation of the uterus and underwent combined surgical-medical treatment. Taiwan J Obstet Gynecol 2013; 52: 39–45. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.01.007
6. Dai Z, Feng X, Gao L, Huang M. Local excision of uterine adenomyomas: A report of 86 cases with follow-up analyses. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 161: 84–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.11.028
7. Osada H, Silber S, Kakinuma T et al. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. Reprod Biomed Online 2011; 22: 94–9. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.09.014
8. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. F1000Res 2019; 8: F1000 Faculty Rev-283. DOI: 10.12688/f1000research.17242.1. PMID: 30918629; PMCID: PMC6419978.
9. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I et al. Diagnosis, laparoscopic management, and histopathologic findings of juvenile cystic adenomyoma: A review of nine cases. Fertil Steril 2010; 94: 862–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.010
10. Nishida M, Takano K, Arai Y et al. Conservative surgical management for diffuse uterine adenomyosis. Fertil Steril 2010; 94: 715–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.046
11. Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of Human Adenomyosis: Current Understanding and Its Association with Infertility. J Clin Med 2022; 11 (14): 4057. DOI: 10.3390/jcm11144057
12. Bourdon M, Santulli P, Bordonne C et al. Presence of adenomyosis at MRI reduces live birth rates in ART cycles for endometriosis. Hum Reprod 2022; 37 (7): 1470–9. DOI: 10.1093/humrep/deac083
13. Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJJr et al. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. Fertil Steril 2004; 82 (Suppl. S3): 1091–4.
14. Puente JM, Fabris A, Patel J et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. Reprod Biol Endocrinol 2016; 14 (1): 60. DOI: 10.1186/s12958-016-0185-6
15. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A et al. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 181: 289–93. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.016
16. Eisenberg VH, Arbib N, Schiff E et al. Sonographic Signs of Adenomyosis Are Prevalent in Women Undergoing Surgery for Endometriosis and May Suggest a Higher Risk of Infertility. Biomed Res Int 2017; 2017: 8967803. DOI: 10.1155/2017/8967803

17. Naftalin J, Hoo W, Pateman K et al. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. Hum Reprod 2012; 27 (12): 3432–9. DOI: 10.1093/humrep/des332
18. Naftalin J, Hoo W, Pateman K et al. Is adenomyosis associated with menorrhagia? Hum Reprod 2014; 29 (3): 473–9. DOI: 10.1093/humrep/det451
19. Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017; 40: 68–81. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006
20. Vigano P, Corti L, Berlanda N. Beyond infertility: Obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. Fertil Steril 2015; 104: 802–12. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.030
21. Buggio L, Monti E, Gattei U et al. Adenomyosis: Fertility and obstetric outcome. A comprehensive literature review. Minerva Ginecol 2018; 70: 295–302.
22. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F et al. Pathogenesis of adenomyosis: An update on molecular mechanisms. Reprod Biomed Online 2017; 35: 592–601. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016
23. Kishi Y, Yabuta M, Taniguchi F. Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility? Fertil Steril 2014; 102: 802–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.028
24. Mijatovic V, Florijn E, Halim N et al. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 151: 62–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.02.047
25. Thalluri V, Tremellen KP. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment. Hum Reprod 2012; 27: 3487–92. DOI: 10.1093/humrep/des305
26. Costello MF, Lindsay K, McNally G. The effect of adenomyosis on in vitro fertilisation and intra-cytoplasmic sperm injection treatment outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 158: 229–34. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.04.030
27. Vercellini P, Consonni D, Dridi D et al. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2014; 29: 964–77. DOI: 10.1093/humrep/deu041
28. Harada T, Khine YM, Kaponis A et al. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. Obstet Gynecol Surv 2016; 71 (9): 557–68. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000346. PMID: 27640610; PMCID: PMC5049976.
29. Maubon A, Faury A, Kapella M et al. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. J Obstet Gynaecol Res 2010; 36: 611–8.
30. Kwack JY, Kwon YS. Conservative surgery of diffuse adenomyosis with TOUA: Single surgeon experience of one hundred sixteen cases and report of fertility outcomes. Kaohsiung J Med Sci 2018; 34: 290–4. DOI: 10.1016/j.kjms.2017.12.008
31. Saremi A, Bahrami H, Salehian P et al. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. Reprod Biomed Online 2014; 28: 753–60. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.02.008
32. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managingadenomyosis. F1000Research 2019; 8. DOI: 10.12688/f1000research.17242.1
33. Sõritsa D, Saare M, Laisk-Podar T et al. Pregnancy rate in endometriosis patients according to the severity of the disease after using a combined approach of laparoscopy, GnRH agonist treatment and in vitro fertilization. Gynecol Obstet Investig 2015; 79: 34–9. DOI: 10.1159/000365329

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

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

Баринова Эбеча Кебедовна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: barinovaek@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8282-6508

Поступила в редакцию: 02.10.2023
Поступила после рецензирования: 12.10.2023
Принята к публикации: 26.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Lyudmila M. Mikhaleva – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

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

Ebecha K. Barinova – Postgraduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: barinovaek@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8282-6508

Received: 02.10.2023
Revised: 12.10.2023
Accepted: 26.10.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00319

Клинический случай

К вопросу о дифференциальной диагностике первичной лейомиосаркомы влагалища, доброкачественной метастазирующей лейомиомы с трансформацией одного узла в лейомиосаркому и первичной лейомиосаркомы брюшины

А.В. Семенков[✉1,2], **Г.Р. Сетдикова**[1], **Д.Ю. Юрьев**[1], **Е.А. Степанова**[1], **Н.В. Хитров**[1]

[1] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;
[2] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
✉*semenkov@inbox.ru*

Аннотация
Дифференциальная диагностика первичной лейомиосаркомы влагалища/сальника, доброкачественной метастазирующей лейомиомы с трансформацией одного узла в лейомиосаркому, первичной лейомиосаркомы брюшины может представлять определенные сложности. В связи с редкостью лейомиоматоза брюшины со злокачественной трансформацией у женщин в постменопаузальном периоде, а также редкостью лейомиосарком влагалища приводим клиническое наблюдение такого рода дифференциальной диагностики на основании патологогистологического исследования материала, полученного при операции у женщины с гигантским образованием малого таза.
Ключевые слова: лейомиоматоз брюшины, лейомиосаркома, первичная лейомиосаркома влагалища/сальника, доброкачественная метастазирующая лейомиома, первичная лейомиосаркома брюшины.
Для цитирования: Семенков А.В., Сетдикова Г.Р., Юрьев Д.Ю., Степанова Е.А., Хитров Н.В. К вопросу о дифференциальной диагностике первичной лейомиосаркомы влагалища, доброкачественной метастазирующей лейомиомы с трансформацией одного узла в лейомиосаркому и первичной лейомиосаркомы брюшины. Клинический разбор. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 126–132. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00319

Clinical case

On the issue of differential diagnosis of primary vaginal leiomyosarcoma, benign metastatic leiomyoma with transformation of one node into leiomyosarcoma and primary peritoneal leiomyosarcoma

Alexey V. Semenkov[✉1,2], **Galiya R. Setdikova**[1], **Dmitriy Yu. Yuriew**[1], **Elena A. Stepanova**[1], **Nikolay V. Khitrov**[1]

[1] Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;
[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
✉*semenkov@inbox.ru*

Abstract
Differential diagnosis of primary leiomyosarcoma of the vagina/omentum, “benign metastatic leiomyoma” with transformation of one node into leiomyosarcoma, primary peritoneal leiomyosarcoma can present certain difficulties. Due to the rarity of peritoneal leiomyomatosis with malignant transformation in postmenopausal women, as well as the rarity of vaginal leiomyosarcomas, we present a clinical case of this kind of differential diagnosis based on a pathohistological examination of material obtained during surgery in a woman with a giant pelvic mass.
Key words: peritoneal leiomyomatosis, leiomyosarcoma, primary leiomyosarcoma of the vagina/omentum, benign metastatic leiomyoma, primary peritoneal leiomyosarcoma.
For citation: Semenkov A.V., Setdikova G.R., Yuriew D.Yu., Stepanova E.A., Khitrov N.V. On the issue of differential diagnosis of primary vaginal leiomyosarcoma, benign metastatic leiomyoma with transformation of one node into leiomyosarcoma and primary peritoneal leiomyosarcoma. Clinical analysis. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (9): 126–132 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00319

Введение

Лейомиосаркома – злокачественная мезенхимальная опухоль, состоящая из клеток, демонстрирующих отчетливые черты гладкомышечного происхождения. Типичная гистологическая картина лейомиосарком любого происхождения представляет собой пересекающиеся резко очерченные пучки веретеновидных клеток с эозинофильной цитоплазмой, удлиненными и гиперхромными ядрами. Крупные по размеру лейомиосаркомы часто содержат участки коагуляционного некроза опухоли. Очаговый плеоморфизм встречается часто, а в некоторых случаях наблюдается выраженный полиморфизм опухоли. Лейомиосаркома является одной из наиболее распространенных сарком мягких тканей –

частота ее, по разным оценкам, колеблется от 10 до 20% всех вновь диагностированных сарком мягких тканей [1]. Ее локализация во влагалище встречается очень редко и составляет всего 2–3% от общего числа опухолей влагалища. Диагноз чаще всего ставится на поздней стадии у женщин, обычно в возрасте от 40 до 53 лет [2]. Лейомиосаркомы влагалища агрессивны и часто рецидивируют, как локально, так и отдаленно. Методом выбора при первичных опухолях является хирургическое удаление, поскольку они, как правило, невосприимчивы к химиотерапии и лучевой терапии [3]. Общая выживаемость пациенток с вагинальной лейомиосаркомой составляет от 10 до 59 мес после радикального лечения, в среднем 24,9 мес [4].

Состояние, при котором обнаруживают множественные лейомиоматозные узлы по брюшине, получило название «рассеянный лейомиоматоз брюшины» и впервые описано J. Willson и A. Peale в 1952 г. [5]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения лейомиоматоз брюшины характерен для женщин репродуктивного периода, длительно применяющих пероральные контрацептивы или у которых диагностирована эстрогензависимая опухоль яичника [6]. Однако в литературе описаны клинические наблюдения данного состояния у женщин постменопаузального периода [7], что также побудило рассмотреть приведенное клиническое наблюдение в рамках данного состояния.

Цель – демонстрация дифференциальной диагностики первичной лейомиосаркомы влагалища/сальника, доброкачественной метастазирующей лейомиомы с трансформацией одного узла в лейомиосаркому, первичной лейомиосаркомы брюшины на основании патологогистологического исследования материала, полученного при операции у женщины с гигантским образованием малого таза.

Материалы и методы

Проведена работа с современными отечественными и зарубежными источниками литературы, посвященными проблеме первичной лейомиосаркомы влагалища/сальника, доброкачественной метастазирующей лейомиомы с трансформацией одного узла в лейомиосаркому, первичной лейомиосаркомы брюшины. Осуществлен анализ публикаций, посвященных данной теме, и представлено собственное клиническое наблюдение. Проанализированы аспекты диагностики, лечения и прогноза в подобных случаях. Проведен ретроспективный анализ медицинских записей пациентки, анамнеза жизни и заболевания, результатов инструментальных исследований, проведенного хирургического лечения, гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований. Освещены особенности оперативного вмешательства при удалении объемного образования малого таза у пациентки после ранее выполненной пангистерэктоми с описанием технических сложностей, с которыми хирургическая бригада может столкнуться при осуществлении оперативного пособия. Описан междисциплинарный подход в лечении данного заболевания с возможной маршрутизацией пациенток между врачами-онкогинекологами и абдоминальными онкохирургами при необходимости.

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 74 года. В анамнезе – экстирпация матки с придатками по поводу лейомиомы матки, осложненной кровотечением. В связи с нарушением мочеиспускания пациентка обратилась к урологу по месту жительства. По данным ультразвукового исследования малого таза выявлено гигантское вколоченное новообразование малого таза, практически полностью заполняющее его просвет. В гинекологическом стационаре пациентке выполнено оперативное вмешательство. В связи с выявленным в процессе вмешательства вовлечением в процесс петель тонкой и толстой кишок операция ограничена объемом эксплоративной лапаротомии, биопсии париетальной брюшины. Гистологически опухолевого роста не получено. Пациентка направлена в онкологическое отделение хирургических методов лечения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

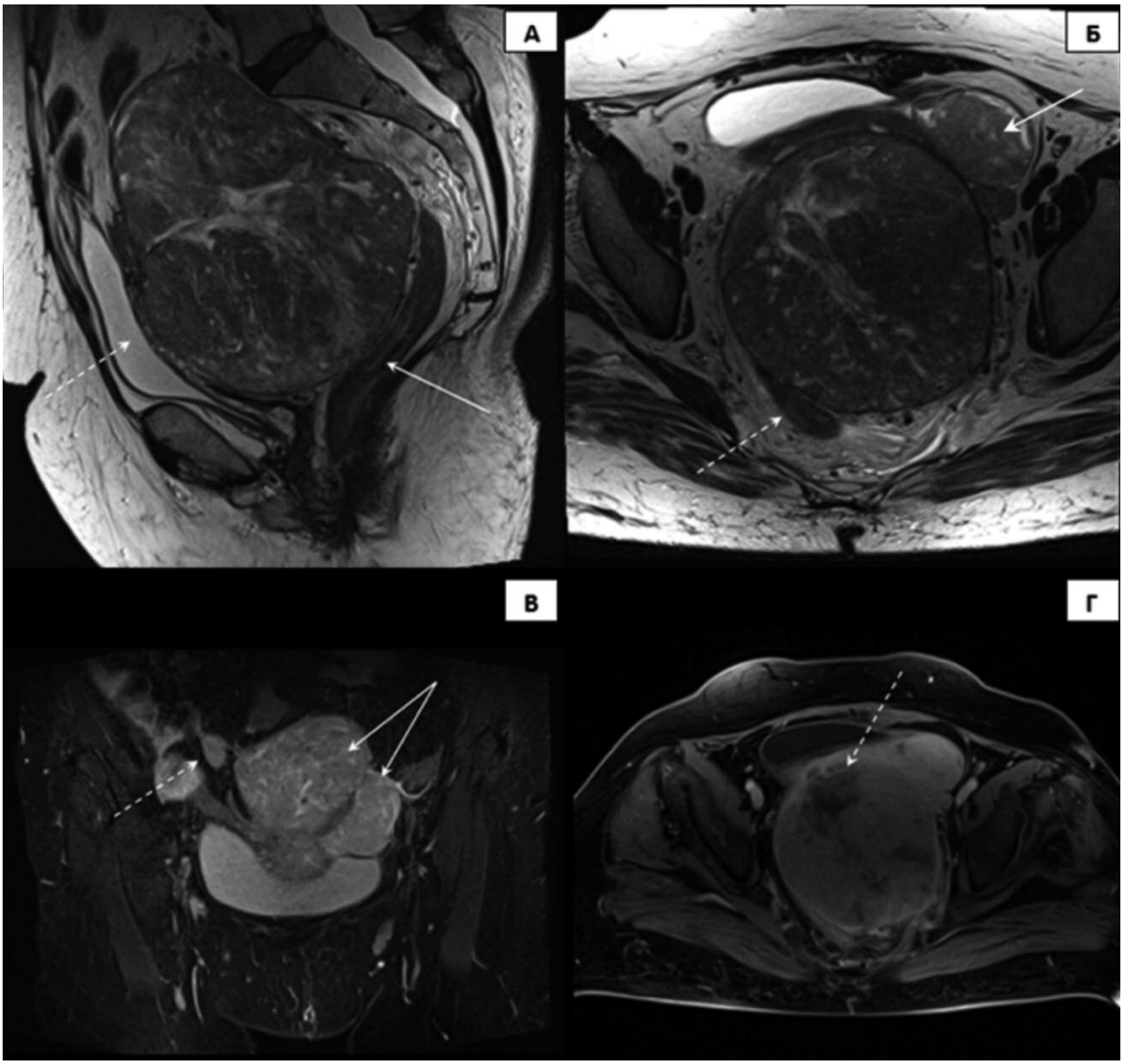
Проведено дообследование – магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с контрастным усилением. В малом тазу определяются объемные образования (два рядом расположенных) неправильной формы максимальными размерами до 121×114×149 (передне-задний, поперечный, краниокаудальный) и 53×53×63 мм (рис. 1, б, пунктирная стрелка), с четкими ровными контурами, неоднородной структуры, с неравномерным накоплением контрастного вещества после внутривенного контрастирования (рис. 1, образования указаны стрелками). Задним контуром образование (более крупное) интимно прилежит к прямой кишке, передним – к мочевому пузырю (рис. 1, а, прилежание указано стрелками). Слева вдоль контуров отмеченных образований отмечается наличие патологической структуры диаметром до 18 мм (отображение лимфатического узла – ЛУ? фрагмент одного из образований?). На диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) отмечается ограничение диффузии от этих образований. Пресакрально определяется мягкотканное объемное образование размерами до 15 мм с четкими равными контурами, без накопления контраста и ограничения диффузии. Справа визуализируется единичный наружный подвздошный ЛУ размерами по короткой оси до 11 мм. Увеличенных ЛУ в брюшной полости и забрюшинном пространстве не определяется.

Заключение. Состояние после экстирпации матки с придатками. Объемные образования малого таза больших размеров – с учетом увеличения их размеров по сравнению с предыдущей МРТ больше данных в пользу опухолевого процесса (саркома культи влагалища? внеорганная саркома?).

Выполнены компьютерная томография органов брюшной полости и органов малого таза, забрюшинного пространства с контрастным усилением, рентгено-

Рис. 1: ***а)*** **Т2-ВИ, срединный сагиттальный срез: в полости малого таза, верхним полюсом распространяясь в полость большого таза, визуализируется узловой структуры солидное образование с четкими ровными контурами, вентральнее – полость мочевого пузыря (пунктирная стрелка), дорзальнее – прямая кишка (стрелка), вдоль нижнего контура – культя влагалища;** ***б)*** **Т2-ВИ, аксиальная плоскость: в полости малого таза визуализируется округлой формы образование, слева вдоль переднего контура которого имеется аналогичной структуры образование более мелких размеров (стрелка); дорзальнее справа – прямая кишка (пунктирная стрелка);** ***в)*** **Т2-ВИ с подавлением сигнала жировой ткани, корональная плоскость: визуализируется два узловых объемных образования (стрелки); снизу полость мочевого пузыря, справа на границе верхней и средней трети образования – увеличенный ЛУ (пунктирная стрелка);** ***г)*** **Т1-ВИ, методика DIXON, контрастное усиление: гетерогенное повышение сигнала с визуализацией гиповаскулярных ланкартообразных зон (центральный рубец) – пунктирная стрелка.**

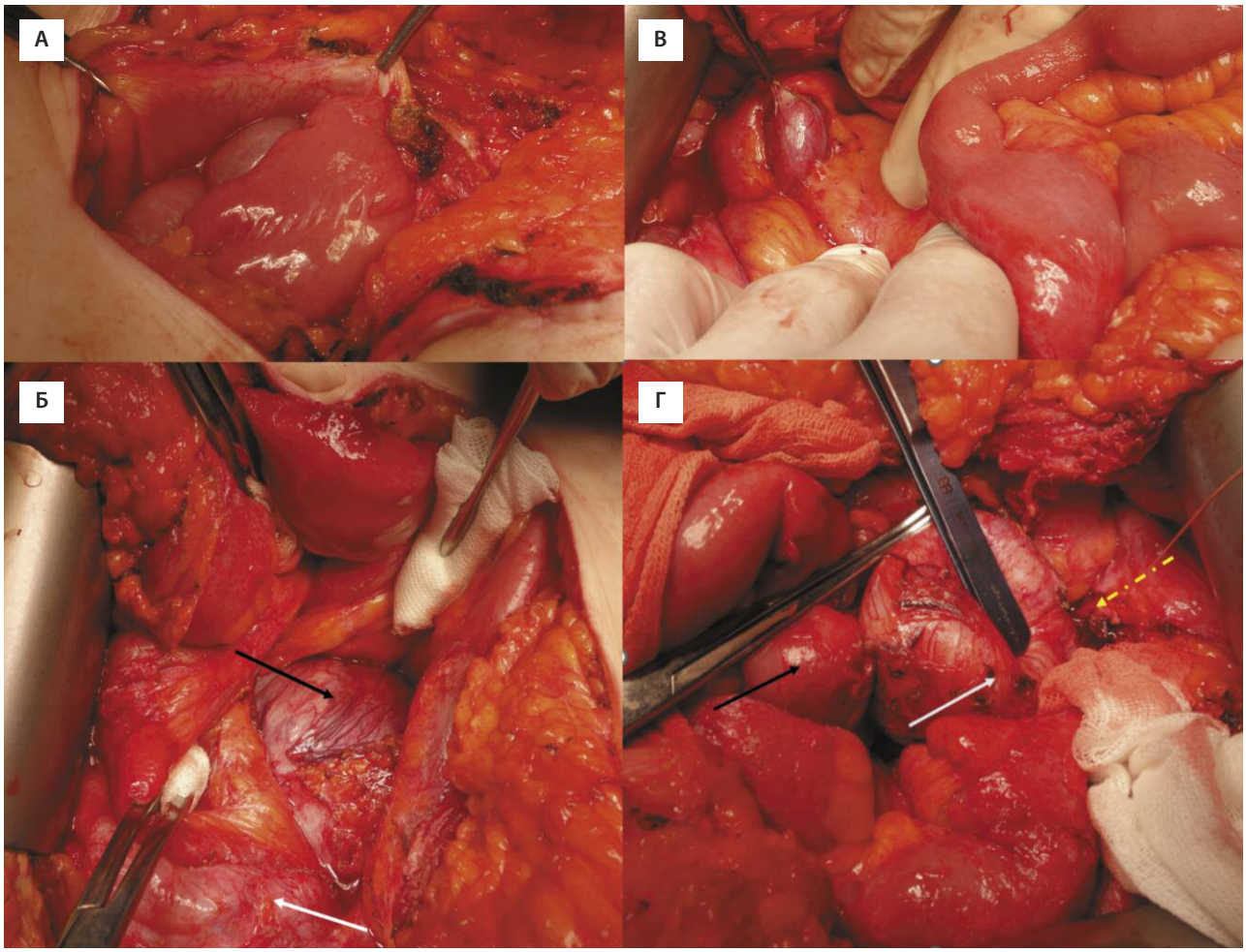
Fig. 1: a) T2-VI, median sagittal section. In the pelvic cavity, the upper pole extending into the cavity of the large pelvis, a solid nodular formation with clear smooth contours is visualized. Ventral – the cavity of the bladder (dotted arrow), dorsal rectum (arrow), along the lower contour of the stump of the vagina; b) T2-VI, axial plane. In the pelvic cavity, a rounded mass is visualized, on the left along the anterior contour of which there is a similar structure of a smaller mass (arrow). Dorsal to the right is the rectum (dotted arrow); c) T2-VI with suppression of adipose tissue signal, coronal plane. Two nodal volumetric mass (arrows) are visualized. The bladder cavity is below, on the right at the border of the upper and middle third of the mass there is an enlarged lymph node (dotted arrow); d) T1-VI, DIXON technique, contrast enhancement. Heterogeneous signal enhancement with visualization of hypovascular lancartoids.



графия органов грудной клетки, кольпоскопия, маммография – данных в пользу отдаленного метастазирования не получено, признаков других опухолевых новообразований не выявлено. Онкомаркеры РЭА, СА 125 – в пределах референсных значений. После проведенного обследования принято решение о хирургическом лечении. Учитывая размеры образования и его тесный контакт с латеральными структурами таза, предварительно стентированы оба мочеточника, что является стандартной процедурой, выполняемой в онкологическом отделении хирургических методов лечения ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» при удалении новообразований малого таза больших размеров с целью их лучшей визуализации для предотвращения непреднамеренного травмирования в процессе операции.

Рис. 2: *а*) выраженный спаечный процесс в брюшной полости, сращения петель тонкой кишки, толстой кишки, париетальной брюшины; адгезиолизис; *б*) объемное образование, заполняющее полость малого таза (на изображении новообразование больших размеров – черная стрелка, сигмовидная и прямая кишка оттеснены вправо – белая стрелка; на МРТ, рис. 1, *а* – стрелки, рис. 1, *б* – пунктирная стрелка); *в*) образование меньших размеров (на МРТ, рис. 1, *б* – стрелка); *г*) два новообразования: большего (белая стрелка) и меньшего (черная стрелка) размеров; процесс выделения; визуализирован питающий опухоль сосуд (пунктирная желтая стрелка), взят на турникет, в дальнейшем лигирован и пересечен.

Fig. 2: a) strong adhesions in the abdominal cavity. Fusion of loops of the small intestine, colon, parietal peritoneum. Adhesiolysis; b) formation filling the pelvic cavity: in the image there is a large neoplasm (black arrow), the sigmoid and rectum are pushed to the right (white arrow). On the MRI study, Fig. 1, a (arrows), Fig. 1, b (dotted arrow); c) formation of smaller sizes (arrow on the MRI study in Fig. 1, b); d) two neoplasms: larger (white arrow) and smaller (black arrow) in size. Selection process. The vessel feeding the tumor is visualized (dashed yellow arrow), taken onto a tourniquet, then ligated and divided.



Оперативное вмешательство: лапаротомия, удаление внеорганной опухоли малого таза, комбинированное с резекцией подвздошной, слепой и восходящего отдела толстой кишки. Доступ – нижнесрединная лапаротомия, адгезиолизис в связи с наличием множественных рубцово-спаечных сращений между петлями тонкой и толстой кишки, передней брюшной стенкой (рис. 2, а). Визуализированы ограниченно подвижная опухоль с ровными четкими контурами, занимающая всю полость малого таза, прилежащая к мочевому пузырю, оттесняющая прямую и сигмовидную кишку вправо и доходящая до крестца (рис. 2, б), и расположенная вдоль переднего контура опухоль меньших размеров (рис. 2, в). Отмечен тесный контакт опухоли с боковыми стенками таза. К опухоли подпаяны петля подвздошной кишки, слепая кишка, часть восходящей кишки, ректосигмоидный отдел толстой кишки, задняя стенка мочевого пузыря. Выявлены объемные образования брыжейки толстой кишки, интерпретированные как увеличенные ЛУ брыжейки толстой кишки – удалены отдельно. Опухоль мобилизована, в процессе выделения прослежен ход предварительно стентированных мочеточников. Резецированы подвздошная кишка, слепая и восходящая ободочная кишка, выполнена плоскостная резекция мочевого пузыря и толстой кишки на уровне ректосигмоидного перехода, препарат удален. Сформирован аппаратный илеоасцендоанастомоз, места десерозации кишки ушиты. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана на 14-е сутки после операции.

На гистологическое исследование отправлены несколько образований:

1) образование области илеоцекального угла – округло-овальное образование размером 6,0×4,5×4,0

Рис. 3. Ложе удаленной опухоли. Ушитая культя влагалища (стрелка).
Fig. 3. Bed of the removed tumor. Sutured vaginal stump (arrow).

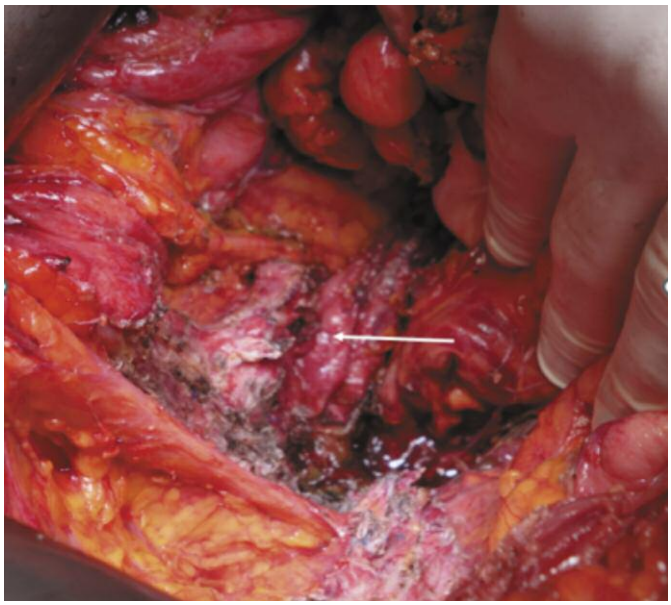
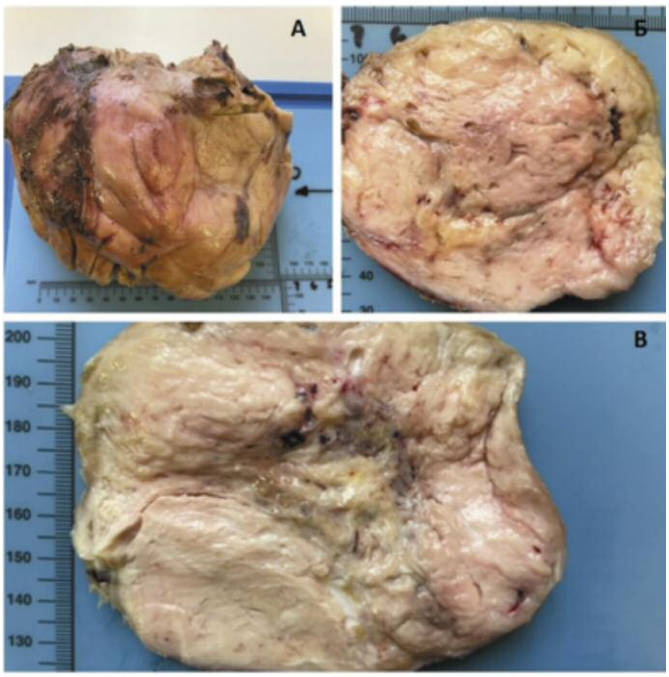


Рис. 4. Макропрепарат «гигантская опухоль забрюшинного пространства»: *а* – овоидное образование размером 14,0×10,0×10,0 см; *б* – на разрезе серовато-желтоватого цвета, с участками кровоизлияниями, мягко-эластичной консистенции; в – очаг некроза.
Fig. 4. Gross of a "giant tumor of the retroperitoneal space": a – ovoid formation measuring 14.0×10.0×10.0 cm; b – on the section, grayish-yellowish in color, with areas of hemorrhages, soft-elastic consistency; c – necrosis area.



см, плотноэластичной консистенции, белесоватого цвета, волокнистого вида;

2) образование забрюшинного пространства – овоидное образование размером 14,0×10,0×10,0 см, на разрезе серовато-желтоватого цвета, с участками кровоизлияния, мягкоэластичной консистенции, с центральным некрозом, занимающим менее 50% опухолевой массы (рис. 4);

Рис. 5. Микроскопическое исследование образований области илеоцекального угла, образований брюшины и брыжейки толстой кишки: а) образование представлено разнонаправленными пучками веретеновидных клеток; окраска гематоксилином и эозином, ув. 5; б) при большем увеличении обнаружен один митоз в 10 ПЗ; окраска гематоксилином и эозином; ув. 200.
Fig. 5. Microscopic examination of formations in the area of the ileocecal angle, formations of the peritoneum and mesentery of the colon: a) the formation is represented by multidirectional bundles of spindle-shaped cells; H&E, ×5; b) at higher magnification, mitotic count 1×10 HPF; H&E, ×200.

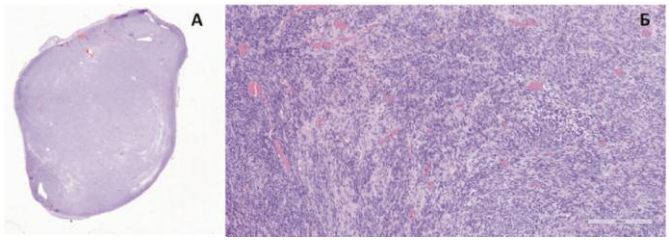
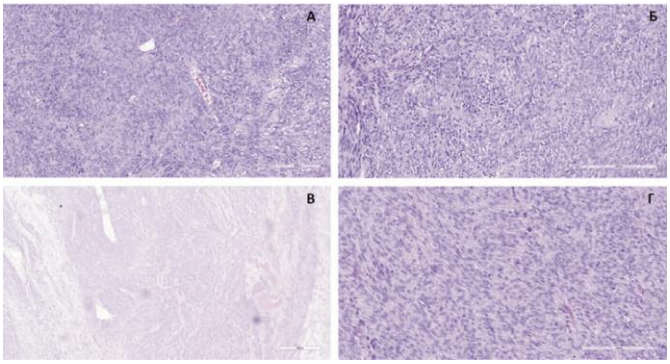


Рис. 6. Микрофотографии патологогистологического исследования гигантской опухоли забрюшинного пространства (окраска гематоксилином и эозином): *а–б*) образование солидного строения, представлено разнонаправленными пучками веретеновидных и эпителиоидных клеток, с признаками относительной атипии и полиморфизма; ув. 200; *в*) очаг некроза, занимающий менее 50% опухолевой массы; ув. 200; *г*) многочисленные апоптотические тельца, фигура митоза; ув. 400.
Fig. 6. Microphotographs of a pathological examination of a "giant tumor of the retroperitoneal space": a–b) formation of a solid structure, represented by multidirectional bundles of spindle-shaped and epithelioid cells, with signs of relative atypia and polymorphism. H&E, ×200; c) a focus of necrosis, occupying less than 50% of the tumor mass. H&E, ×200; d) numerous apoptotic bodies, mitosis figure. H&E, ×400.



3) образование брюшины – округло-овальное образование размером 2,0×1,5×1,0 см, плотноэластичной консистенции, белесоватого цвета, волокнистого вида;

4) образование брыжейки толстой кишки – округло-овальное образование размером 2,0×2,1×1,5 см, плотноэластичной консистенции, белесоватого цвета, волокнистого вида.

При микроскопическом исследовании образований области илеоцекального угла, образований брюшины и брыжейки толстой кишки (рис. 5): образование области илеоцекального угла, образование брюшины и брыжейки толстой кишки имели сходное гистологическое строение, представленное разнонаправленными пучками веретеновидных клеток с минимальными признаками атипии. Фигуры митоза – одна в 50 полях зрения (ПЗ).

Образование забрюшинного пространства (рис. 2, б – черная стрелка, рис. 2, г – белая стрелка, рис. 4, б) – об-

разование солидного строения, представлено разнонаправленными пучками веретеновидных и эпителиоидных клеток, с признаками относительной атипии и полиморфизма с частыми фигурами апоптоза, многочисленными сосудами. Митотическая активность – 4 митоза в 10 ПЗ. Некроз. При ИГХ-исследовании отмечается диффузная положительная реакция с гладкомышечным актином. Реакция с CD34, S-100, ER, DOG-1 – негативная.

По совокупности клинико-морфологических характеристик поставлен окончательный диагноз: высокодифференцированная лейомиосаркома, G1 (FNCLCC). Опухоль размером 14,0 см (pT3). Множественные лейомиомы забрюшинного пространства.

Обсуждение

При морфологическом исследовании в данном наблюдении в дифференциальный ряд были включены первичная лейомиосаркома влагалища/сальника, доброкачественная метастазирующая лейомиома с трансформацией одного узла в лейомиосаркому, первичная лейомиосаркома брюшины.

Первичные саркомы влагалища – это агрессивные новообразования с различными характеристиками и повышенным риском смертности по сравнению с подтипами плоскоклеточной карциномы и аденокарциномы [8]. Первичная лейомиосаркома влагалища – чрезвычайно редкий диагноз. По текущим оценкам эта опухоль может составлять не более 0,062% злокачественных новообразований женских половых путей, хотя на самом деле она, вероятно, встречается гораздо реже [9]. Учитывая трудность морфологической диагностики мезенхимальных новообразований, точная диагностика сарком весьма затруднительна на дооперационном этапе, так как при попытках выполнения пункционной биопсии не всегда можно получить репрезентативный материал. При биопсии из разных отделов опухоли результат патологоанатомического заключения также может разниться. При этом лейомиома влагалища может претерпевать злокачественные изменения и трансформироваться в лейомиосаркому [10]. В представленном наблюдении благодаря наличию доброкачественных лейомиоматозных узлов, отличных от основного узла, исключили метастатическую и первичную лейомиосаркому сальника, брюшины и матки/влагалища, а в силу отсутствия поражения легких и других паренхиматозных органов – исключили доброкачественную метастазирующую лейомиому.

Изначально диагноз «рассеянный лейомиоматоз брюшины» с трансформацией в лейомиосаркому был исключен из-за нетипичной морфологической картины и отсутствия гормонального экзогенного воздействия. Однако в литературе подобные случаи описаны [7, 11, 12]. Кроме того, ранее проведенная экстирпация матки с придатками по поводу лейомиомы матки, осложненной кровотечением, могла явиться триггером для развития данного новообразования. Злокачественная трансформация при данном состоянии описана примерно в 4% случаев вне зависимости от возраста и пола пациентов. Первоначальное выявление рассеянного лейомиоматоза брюшины и трансформации в саркому варьирует от синхронного процесса до метахронного после установления диагноза через 8 лет [13].

Таким образом, в приведенном клиническом примере мы представили первичный лейомиоматоз брюшины с трансформацией одного узла в лейомиосаркому. Как правило, окончательная постановка диагноза основывается на комплексном гистологическом исследовании, дополненным ИГХ-исследованием операционного материала, после проведенного хирургического лечения [14]. Патогномоничные клинические симптомы отсутствуют. Проявления, как правило, симптоматические, в зависимости от локализации узлов, что также затрудняет дифференциальную диагностику данных неоплазий на дооперационном этапе.

Основным методом лечения мезенхимальных опухолей является хирургическое удаление опухоли с R0-резекцией. Доказано, что эффективность химиотерапии при локализованной резектабельной саркоме мягких тканей незначительна в отношении локального рецидива, отдаленного рецидива и общей выживаемости. Роль адъювантной лучевой терапии и химиотерапии четко не определена, в первую очередь из-за ограниченного числа отчетов о случаях и сериях, и еще меньше данных доступно о химиотерапии, используемой в качестве основного лечения, а не в качестве спасительной терапии при рецидиве [4].

Выводы

В результате полученных данных и анализа литературы рассмотренная клиническая ситуация с большей вероятностью интерпретирована как первичный лейомиоматоз брюшины с трансформацией одного узла в лейомиосаркому. Отсутствие четких патогномоничных инструментальных и клинических признаков при наличии гигантского образования, заполняющего всю полость малого таза, с возможной различной первичной локализацией опухоли, делает невозможным постановку окончательного диагноза до операции. Окончательный диагноз может быть выставлен только на основании морфологического планового исследования удаленного материала, дополненного ИГХ-исследованием. С учетом размеров образования планируемое хирургическое пособие представляет значительную сложность, особенно при вовлечении окружающих органов и выраженном спаечном процессе. Отдельным техническим аспектом планируемой операции является отсутствие возможности полной и четкой дифференцировки опухолевой инвазии вследствие интимного предлежания опухоли с тазовыми структурами и рубцово-спаечными сращениями с брюшиной смежных органов. Чаще всего пациентки первично обращаются за помощью к онкогинекологам, кем впервые могут быть заподозрены диагнозы рассмотренного дифференциального ряда. При невозможности осуществления хирургического пособия на базе клиники гинекологии следует рекомендо-

вать консультацию онкохирурга в референтном центре для повторной оценки резектабельности опухоли и возможности лечения. Несмотря на трудности выполнения операции, такие пациентки, в большинстве случаев, должны получить хирургическое лечение ввиду отсутствия терапевтической альтернативы. Данный клинический случай является редким и наглядно демонстрирует возможность успешного хирургического лечения гигантской лейомиосаркомы малого таза, развившейся на фоне лейомиоматоза брюшины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Serrano C, George S. Leiomyosarcoma. Hematol Oncol Clin North Am 2013; 27 (5): 957–74.
2. Benchakroun N, Tahri A, Tawfiq N et al. Léiomyosarcome du vagin. A propos de deux cas et revue de la littérature [Vaginal leiomyosarcoma. Apropos of 2 cases and review of the literature]. Gynecol Obstet Fertil 2002; 30 (7-8): 592–5.
3. Laforga JB, Martín-Vallejo J, Molina-Bellido P, Clemente-Pérez PA. Early recurrence of aggressive leiomyosarcoma of the vagina. Arch Gynecol Obstet 2023; 307 (5): 1641–2.
4. Khosla D, Patel FD, Kumar R et al. Leiomyosarcoma of the vagina: A rare entity with comprehensive review of the literature. Int J Appl Basic Med Res 2014; 4 (2): 128–30.
5. Willson JR, Peale AR. Multiple peritoneal leiomyomas associated with a granulosa-cell tumor of the ovary. Am J Obstet Gynecol 1952; 64 (64): 204–8.
6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Femail Genital Tumours., 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2020.
7. Sharma P, Chaturvedi KU, Gupta R, Nigam S. Leiomyomatosis peritonealis disseminata with malignant change in a post-menopausal woman. Gynecol Oncol 2004; 95 (3): 742–5.
8. Yuan H, Wang T. Primary vaginal sarcoma in a single center. Gynecol Oncol Rep 2022; 13 (44): 101–22.
9. Keller NA, Godoy H. Leiomyosarcoma of the Vagina: An Exceedingly Rare Diagnosis. Case Rep Obstet Gynecol 2015; pp. 363–895.
10. Cobanoğlu O, Gürkan Zorlu C, Ergun Y, Kutluay L. Leiomyosarcoma of the vagina. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 70 (2): 205–7.
11. Surmacki P, Sporny S, Tosiak A, Lasota J. Disseminated peritoneal leiomyomatosis coexisting with leiomyoma of the uterine body. Arch Gynecol Obstet 2006; 273 (5): 301–3.
12. Strinić T, Kuzmić-Prusac I, Eterović D et al. Leiomyomatosis peritonealis disseminata in a postmenopausal woman. Arch Gynecol Obstet 2000; 264 (2): 97–8.
13. Yamaguchi T, Imamura Y, Yamamoto T, Fukuda M. Leiomyomatosis peritonealis disseminata with malignant change in a man. Pathol Int 2003; 53: 179–85.
14. Suh MJ, Park DC. Leiomyosarcoma of the vagina: a case report and review from the literature. J Gynecol Oncol 2008; 19 (4): 261–4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Семенков Алексей Владимирович – ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», проф. каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: semenkov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7365-6081

Сетдикова Галия Равилевна – проф. каф. фундаментальной и прикладной медицинской деятельности ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: dr.setdikova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5262-4953

Юрьев Дмитрий Юрьевич – ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: yuriew36dima@mail.ru; ORCID: 0009-0003-2374-3114

Степанова Елена Александровна – ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: stepanovamoniki@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9037-0034

Хитров Николай Владимирович – ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: nskl@bk.ru; ORCID: 0000-0003-0981-1283

Поступила в редакцию: 05.11.2023
Поступила после рецензирования: 09.11.2023
Принята к публикации: 09.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexey V. Semenkov – Professor, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: semenkov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7365-6081

Galiya R. Setdikova – Professor, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute.
E-mail: dr.setdikova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5262-4953

Dmitriy Yu. Yuriew – Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: yuriew36dima@mail.ru; ORCID: 0009-0003-2374-3114

Elena A. Stepanova – Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute.
E-mail: stepanovamoniki@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9037-0034

Nikolay V. Khitrov – Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: nskl@bk.ru; ORCID: 0000-0003-0981-1283

Received: 05.11.2023
Revised: 09.11.2023
Accepted: 09.11.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00321

Таргетная лимфаденэктомия при раке молочной железы. Методика выполнения. Клинический случай

Ш.Ш. Абдуллоева✉[1], А.Д. Каприн[1,2], А.Д. Зикиряходжаев[1,3], С.П. Прокопенко[1,4], Э.К. Сарибекян[1], Е.А. Рассказова[1], М.Л. Мазо[1,4], Е.А. Занозина[1]

[1] Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;
[2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;
[3] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[4] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
✉*shahirizada_90@mail.ru*

Аннотация
В стратегии лечения рака молочной железы имеется устойчивая тенденция к деэскалации хирургического вмешательства. Вначале данная тема касалась отработки и внедрения методик органосохраняющих операций на самой молочной железе. С появлением концепции и развитием методики биопсии сторожевого лимфатического узла решилась проблема с выполнением щадящей лимфаденэктомии при распространенности процесса cN0. В последние годы стала развиваться самая новаторская методика, а именно таргетная лимфаденэктомия, которая позволяет выполнять экономные вмешательства на лимфопутях при распространенности процесса cN1→ypN0, т.е. при наличии верифицированного метастатического лимфоузла с полной клинической резорбцией метастаза в процессе неоадъювантной полихимиотерапии. Статья посвящена описанию методики выполнения таргетной лимфаденэктомии.
Ключевые слова: рак молочной железы, таргетная лимфаденэктомия, биопсия сторожевого (сигнального) лимфатического узла, неоадъювантная полихимиотерапия, лимфаденэктомия.
Для цитирования: Абдуллоева Ш.Ш., Каприн А.Д., Зикиряходжаев А.Д., Прокопенко С.П., Сарибекян Э.К., Рассказова Е.А., Мазо М.Л., Занозина Е.А. Таргетная лимфаденэктомия при раке молочной железы. Методика выполнения. Клинический случай. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 135–140. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00321

Targeted lymphadenectomy for breast cancer. Execution method. Clinical case

Shakhnoza Sh. Abdulloeva✉[1], Andrey D. Kaprin[1,2], Aziz D. Zikiryakhodzhaev[1,3], Sergey P. Prokopenko[1,4], Eric K. Saribekyan[1], Elena A. Rasskazova[1], Mikhail L. Mazo[1,4], Ekaterina A. Zanozina[1]

[1] Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia;
[2] National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia;
[3] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[4] Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
✉*shahirizada_90@mail.ru*

Abstract
There is a steady trend towards de-escalation of surgical intervention in the breast cancer treatment strategy. At first, this topic concerned the development and implementation of methods of organ-preserving operations on the mammary gland itself. With the advent of the concept and the development of the sentinel lymph node biopsy technique, the problem of performing a gentle lymphadenectomy with the prevalence of the cN0 process was solved. In recent years, the most innovative technique has begun to develop, namely targeted lymphadenectomy, which allows performing economical interventions on the lymph pathways with the prevalence of the cN1→ypN0 process, that is, in the presence of a verified metastatic lymph node with complete clinical resorption of metastasis during neoadjuvant polychemotherapy. The article is devoted to the description of the technique of performing targeted lymphadenectomy.
Key words: breast cancer, targeted lymphadenectomy, sentinel (signal) lymph node biopsy, neoadjuvant polychemotherapy, lymphadenectomy.
For citation: Abdulloeva Sh.Sh., Kaprin A.D., Zikiryakhodzhaev A.D., Prokopenko S.P., Saribekyan E.K., Rasskazova E.A., Mazo M.L., Zanozina E.A. Targeted lymphadenectomy for breast cancer. Execution method. Clinical case. *Clinical review for general practice*. 2023; 2023; 4 (9): 135–140 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00321

Введение

В последние годы тактика хирургического лечения больных раком молочной железы (РМЖ) претерпевает фундаментальные изменения. Это продиктовано повсеместной тенденцией к деэскалации объема хирургического вмешательства, которая стала возможной в связи с улучшением диагностики и прогрессом лекарственной терапии.

В большинстве случаев пациентам, у которых диагностирован РМЖ с поражением регионарных лимфатических узлов (ЛУ), на первом этапе лечения проводится неоадъювантная полихимиотерапия (НАПХТ). В настоящее время эффект НАПХТ учитывают при решении вопроса об объеме операций на молочной железе (МЖ). Данный вопрос уже хорошо изучен и освещен во многих публикациях и клинических рекомендациях.

При регрессе опухолевого узла расширяют показания к органосохраняющим операциям. Что же касается объема лимфаденэктомии, то ситуация на сегодняшний день более консервативна. В большинстве случаев при наличии верифицированного метастаза онкологи выполняют полную аксиллярную лимфаденэктомию независимо от числа пораженных метастазами ЛУ [1–3]. Экономную лифаденэктомию в виде удаления сторожевых ЛУ (СЛУ) производят при категории cN0, редко – при категории pN1mic, т.е. микрометастазе до 2 мм.

Наиболее крупные и цитируемые исследования, изучающие информативность методики биопсии СЛУ после НАПХТ, такие как GANEA, ACOSOG Z1071, SENTINA, SN FNAC, показали, что если в отношении пациентов с cN0 ее информативность достигает 90% и выше, то в отношении пациентов с cN1→ycN0 информативность метода снижается, показывая высокие проценты ложноотрицательных результатов. Данная картина, вероятно, связана с фиброзированием пораженных ЛУ после резорбции метастаза, а также закупоркой отдельных звеньев лимфосистемы, обусловленными продуктами клеточного распада и/или опухолевыми эмболами в ходе лечения, что вызывает изменения путей лимфооттока [1–5].

С целью снижения частоты ложноотрицательных результатов и повышения информативности биопсии СЛУ у пациентов с поражением ЛУ были применены методики их маркировки до проведения НАПХТ, что создало основу для появления нового направления в онкохирургии – таргетной лимфаденэктомии (ТЛАЭ).

ТЛАЭ – это метод хирургического вмешательства в зоне регионарного лимфооттока, включающий в себя маркировку клинически позитивных ЛУ до НАПХТ различными материалами (углеродная татуировка, радиоактивный йод, металлические маркеры, ферромагнитные семена и т.д.) с последующим интраоперационным его удалением вместе с биопсией СЛУ [6–10].

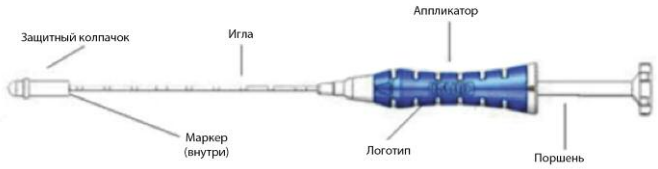
Ниже описан случай лечения пациентки с cN1 путем применения ТЛАЭ с использованием маркировки пораженного ЛУ.

Клинический случай. Описание

Пациентка Ж. 43 лет в октябре 2022 г. самостоятельно обнаружила опухолевое образование в левой МЖ. Обратилась в поликлинику по месту жительства. Проведено обследование в стандартном объеме: ультразвуковое исследование (УЗИ) МЖ, цифровая маммография, УЗИ брюшной полости, малого таза, компьютерная томография органов грудной клетки, сцинтиграфия костей скелета, биопсия узла левой МЖ. Самостоятельно обратилась в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена им. П.А. Герцена.

Местный статус. При пальпации левой МЖ в верхненаружном квадранте определяется плотная подвижная опухоль размером 2×3 см. В левой подмышечной области пальпируется единичный ЛУ плотной консистенции размерами 1,5×1,5 см.

Рис. 1. Маркер тканей МЖ UltraCor Twirl в собранном виде.
Fig. 1. Assembled UltraCor Twirl breast tissue marker.



Цифровая маммография: на фоне участка перестроенной структуры с наличием микрокальцинатов 3,0×2,3 см определяется узловое образование с тяжистыми контурами 2,3×2,2 см.

УЗИ: МЖ представлены жировой и железистой тканью с признаками фиброза. Слева на границе верхних квадрантов визуализируется образование с неровными нечеткими контурами, неправильной формы, гипоэхогенной структуры, ориентировочный размер 22×16×14 мм. В режиме цветового доплеровского картирования кровоток не усилен. При компрессионной соноэластографии коэффициент SR 9,7 ед. УЗИ регионарных зон: в надключичных, подключичных, парастернальных областях с двух сторон, подмышечной области справа – без патологических изменений. В подмышечной области слева визуализируется единичный ЛУ с неоднородной эхоструктурой, утолщенным кортикальным слоем, размером 14×9 мм. Произведена тонкоигольная аспирационная биопсия. Цитологически – метастаз умеренно дифференцированного аденогенного рака.

Диагностирован рак левой МЖ IIB стадии, cT2N1M0G2. Нелюминальный, HER-2/neu-позитивный тип.

На онкологическом консилиуме решено провести лечение комплексным методом. Первый этап – НАПХТ. Перед НАПХТ произвести предварительную маркировку метастатически измененного подмышечного ЛУ методом клипирования и маркировать по стандартной методике опухоль в МЖ.

Клипирование производилось маркером тканей МЖ UltraCor Twirl (США) в соответствии с инструкцией по применению изделия. Данное изделие представляет собой комплексную систему, состоящую из аппликатора в виде иглы со скошенным кончиком, содержащей нитиноловый рентгеноконтрастный Q-образный маркер с памятью формы, который сворачивается в форму кольца при размещении в тканях. Данный маркер предназначен для длительной рентгенологической маркировки места биопсии в тканях. В аппликаторе используются игла калибра 17G×10 см со скошенным кончиком и блокируемый поршень, сворачивающийся кольцом маркер, который выдвигается из скошенного кончика иглы и размещается в тканях (рис. 1, 2).

В положении пациентки на спине с руками, заведенными за голову, при навигации ультразвуковым датчиком визуализирован измененный подмышечный ЛУ. Под местной анестезией установлен внутритканевой Q-образный маркер аксиллярного ЛУ (рис. 3, 4).

Рис. 2. Рентгеноконтрастный маркер, свернутый в виде кольца.
Fig. 2. Radiopaque marker coiled into a ring.

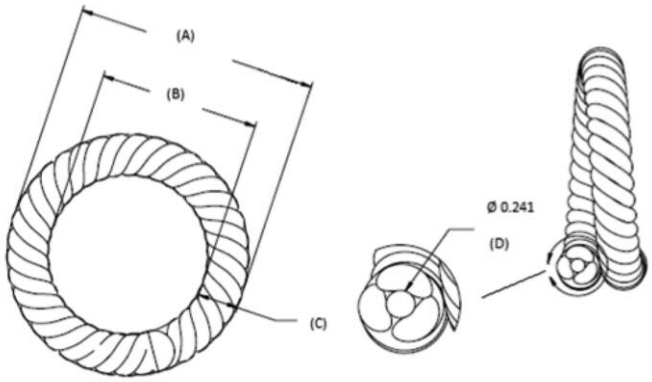


Рис. 3. Метастатически измененный ЛУ (УЗИ регионарных ЛУ).
Fig. 3. Metastatic lymph node (regional lymph node ultrasound).

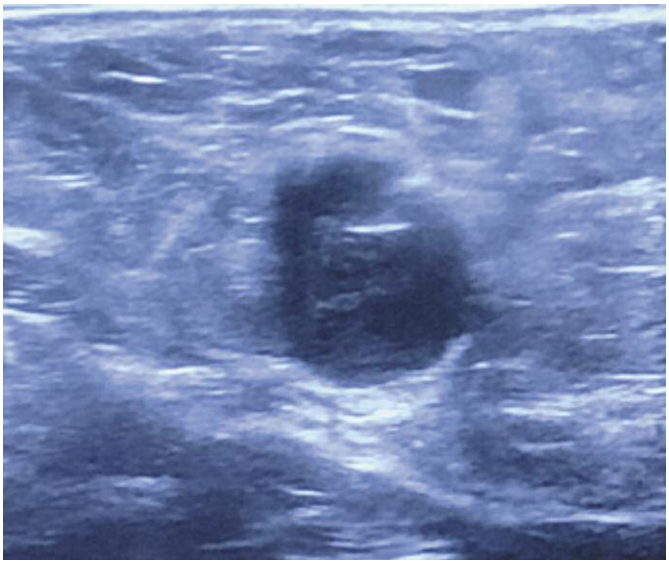


Рис. 4. Эхографическая картина метастатического ЛУ с установленным кольцевидным Q-образным маркером.
Fig. 4. Sonographic features of metastatic lymph node with installed coiled Q-shaped marker.

Проведено 6 курсов полихимиотерапии по схеме DCH: доцетаксел 75 мг/м2 внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин AUC-6 внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 курсов. По данным контрольного обследования лучевыми методами отмечается положительная динамика в виде полного регресса опухолевого узла левой МЖ и метастатически измененного подмышечного ЛУ. При рентгенографическом обследовании в проекции ранее описанного образования в верхненаружном квадранте левой МЖ на расстоянии 6 см от ареолы определяется внутритканевая метка (рис. 5).

Рис. 5. Маммографическое исследование: *а* – до НАПХТ; *б* – после НАПХТ.
Fig. 5. Mammography: a – before NAPCT; b – after NAPCT.

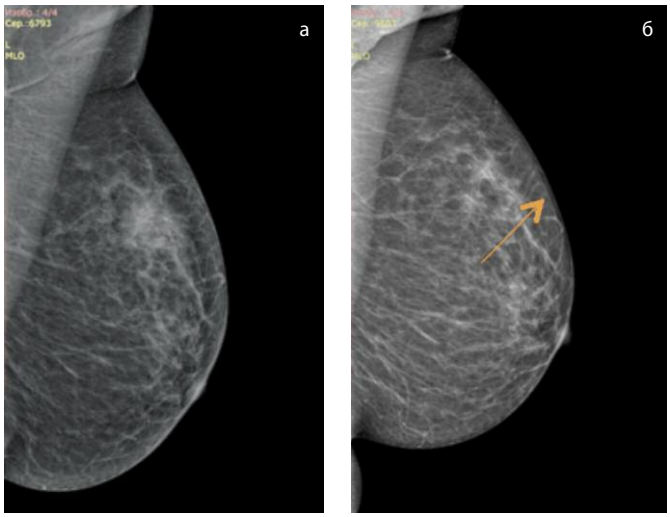
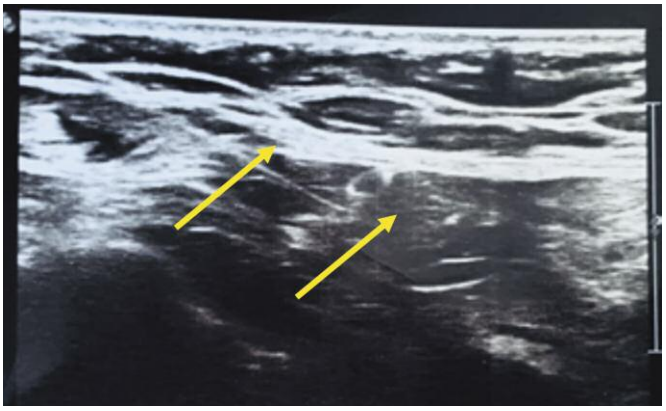


Рис. 6. Эхографическая картина подведенного к ЛУ металлического проводника.
Fig. 6. Sonographic features of metal sheath brought close to the lymph node.

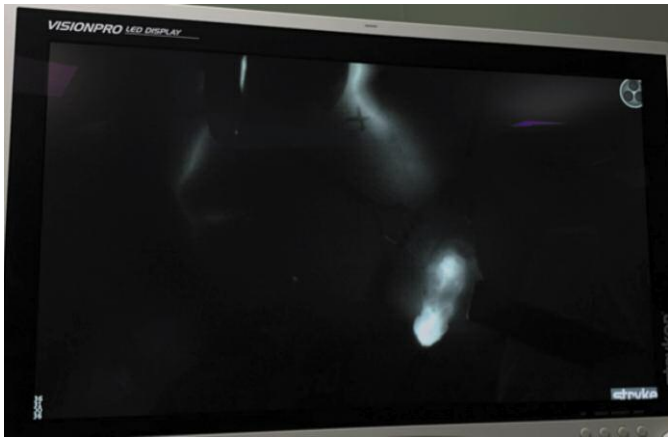


При УЗИ МЖ – картина равномерно развитой железистой ткани, узловых образований не выявлено. В аксиллярных областях – ЛУ без видимых структурных изменений.

Повторный онкологический консилиум по результатам 1-го этапа лечения принял решение о проведении хирургического лечения в объеме резекции левой МЖ с интраоперационным исследованием и удалением СЛУ и клипированного ЛУ.

Рис. 7. Пациентка с установленным проводником – локализационным гарпуном.
Fig. 7. View of patient with the sheath (localization harpoon) installed.

Рис. 8. Изображение дорожки лимфотропного красителя от опухоли к подмышечной области.
Fig. 8. View of the lymphotropic dye lane between the tumor and the axillary region.



В день операции под контролем ультразвукового наведения в зону ранее маркированного ЛУ установлен металлический проводник (локализационный гарпун); рис. 6, 7.

Пациентке 15.03.2023 выполнена резекция левой МЖ с биопсией СЛУ и таргетного ЛУ.

Этапы оперативного вмешательства. За 10 мин до начала операции парааареолярно введен раствор красителя (индоцианин зеленый) для определения СЛУ. Спустя несколько минут при выключенном наружном освещении методом флуоресценции получено изображение движения красителя по лимфопутям на экране компьютера аппарата SP-2000. В месте обрыва дорожки в подмышечной области рассечены кожа и подкожная клетчатка. При помощи аппарата Striker определены 2 СЛУ с наибольшим флюоресцентным сигналом (рис. 8).

Один из СЛУ, который накопил контрастный препарат, совпадал с ЛУ с локализованным металлическим гарпуном, маркированным Q-образным маркером. На рис. 9 виден исходящий из подмышечной области от маркированного ЛУ гарпун.

Рис. 9. Подмышечная область. Гарпун, установленный в таргетный ЛУ.
Fig. 9. Axillary region. Harpoon installed in the target lymph node.

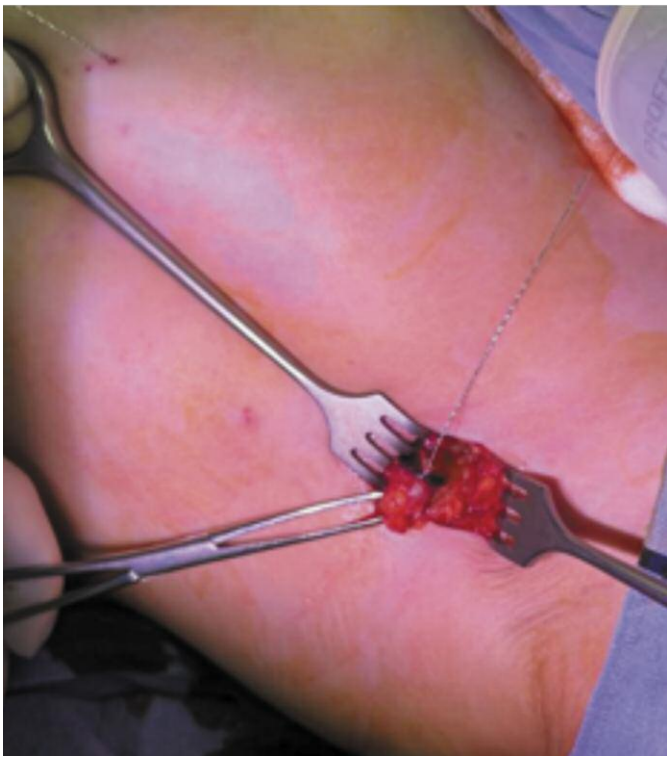


Рис. 10. ЛУ с металлическим проводником.
Fig. 10. Excised sentinel lymph node showing green fluorescence.

Рис. 11. Удаленный СЛУ, флюоресцирующий зеленым цветом.
Fig. 11. View of the lymph node with metal sheath.

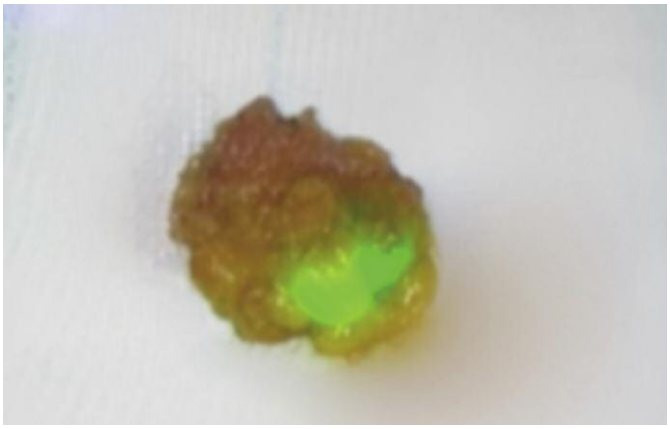
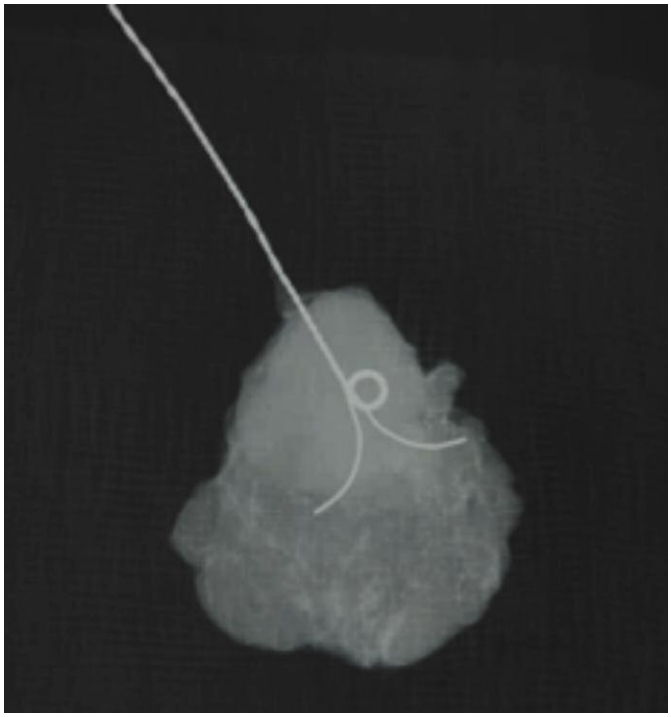


Рис. 12. Рентгеновская картина ЛУ с Q-образным маркером.
Fig. 12. X-ray image of the lymph node with Q-shaped marker.



Выделен и удален маркированный ЛУ (рис. 10). Удалены также второй СЛУ и произвольно выбранный прилежащий к маркированному один ЛУ (рис. 11).

ЛУ отправлен на рентгенологическое исследование, подтвердившее наличие метки (рис. 12). Удаленные ЛУ макроскопически изучены морфологами, произведены разрезы ЛУ по длиннику в трех параллельных плоскостях. Взяты соскобы с поверхности ЛУ на стекла, окрашены гематоксилин-эозином. При срочном цитологическом исследовании – без метастазов.

Следующим этапом через отдельный разрез кожи в области верхненаружного квадранта удален сектор МЖ с металлическим локализационным гарпуном. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на 3-е сутки после операции, удалена дренажная трубка. Рука функционирует в полном объеме.

Результат планового морфологического исследования: в ткани сектора в проекции участка фиброза (ложа опухоли) и вне этой зоны – умеренный перидуктальный, пери- и интралобулярный склероз со слабой диффузной лимфоцитарной инфильтрацией с примесью нейтрофильных сегментоядерных лейкоцитов, свежие очаговые кровоизлияния. В отдельно досеченных краях резекции опухолевого роста нет. В маркированном меткой ЛУ морфологическая картина может соответствовать 4-й степени лечебного патоморфоза по классификации Г.А. Лавниковой. В двух дополнительно удаленных ЛУ – без метастазов.

На повторном консилиуме рекомендовано:

• третьим этапом лечения – проведение лучевой терапии на резецированную МЖ в разовой очаговой дозе 2–2,5 Гр, суммарной очаговой дозе 50 Гр-экв, буст на область ложа опухоли в разовой очаговой дозе 2,5 Гр 4 фракции, зоны регионарного лимфооттока слева – суммарная очаговая доза 45 Гр-экв;

• четвертым этапом – таргетная терапия: трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно 1 раз в 3 нед до общей длительности 12 мес.

Лучевую терапию перенесла без осложнений. Таргетную терапию проходит у химиотерапевта по месту жительства.

Заключение

Данный клинический случай наглядно показывает эффективность, безопасность и возможность выполнения методики ТЛАЭ при наличии соответствующих технических возможностей. Применение данной методики в хирургических отделениях способствует ранней реабилитации больных, отвечает требованием современной медицины, позволяет избежать необоснованно завышенного объема хирургического вмешательства на регионарных зонах при РМЖ.

Преимущество методики в избирательном удалении единичных ЛУ мотивирует клиницистов продолжать исследование в данном направлении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Classe JM, Loaec C et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. Breast Cancer Res Treat 2019; 173 (2): 343–52.
2. Boughey JC, Suman VJ et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA 2013; 310 (14): 1455–61.
3. Kuehn T, Bauerfeind I et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol 2013; 14 (7): 609–18.
4. Boileau JF, Poirier B, Basik M et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. J Clin Oncol 2015; 33 (3): 258–64.
5. Volkova YuI, Zikiryakhodzhayev AD et al. Biopsy of the sentinel lymph node and targeted axillary lymph node dissection in patients with breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. P.A. Herzen Journal of Oncology 2022; 11 (6): 44–8.
6. Natsiopoulos I, Intzes S et al. Axillary Lymph Node Tattooing and Targeted Axillary Dissection in Breast Cancer Patients Who Presented as cN+ Before Neoadjuvant Chemotherapy and Became cN0 After Treatment. Clin Breast Cancer 2019; 19 (3): 208–15.
7. Patel R, MacKerricher W et al. Pretreatment Tattoo Marking of Suspicious Axillary Lymph Nodes: Reliability and Correlation with Sentinel Lymph Node. Ann Surg Oncol 2019; 26 (8): 2452–8.
8. Sun J, Henry DA, Carr MJ et al. Feasibility of Axillary Lymph Node Localization and Excision Using Radar Reflector Localization. Clin Breast Cancer 2021; 21 (3): e189–e193.

9. Lowes S, Bell A et al. Use of Hologic Localizer radiofrequency identification (RFID) tags to localise impalpable breast lesions and axillary nodes: experience of the first 150 cases in a UK breast unit. Clin Radiol 2020; 75 (12): 942–9.

10. Swarnkar PK, Tayeh S et al. The Evolving Role of Marked Lymph Node Biopsy (MLNB) and Targeted Axillary Dissection (TAD) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) for Node-Positive Breast Cancer: Systematic Review and Pooled Analysis. Cancers (Basel) 2021; 13 (7): 1539.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Абдуллоева Шахноза Шералиевна – аспирантка отд-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: shahirizada_90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3178-0877

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, акад. РАО, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», дир. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail.ru: contact@nmicr.ru; ORCID: 0000-0001-8784-8415

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», доц. каф. онкологии и радиотерапии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: azizz@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7141-2502

Прокопенко Сергей Павлович – канд. мед. наук, доц., зав. отд-нием комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии фак-та непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: procopenkosp@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0369-5755

Сарибекян Эрик Карлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: mammolog3@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0827-7998

Рассказова Елена Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: rasskaz2@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0307-8252

Мазо Михаил Львович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», доц. каф. каф. клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии фак-та непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-1313-6420

Занозина Екатерина Алексеевна – аспирантка отд-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: zanozinaekaterina@gmail.ru; ORCID: 0000-0003-2050-142X

Поступила в редакцию: 03.11.2023
Поступила после рецензирования: 08.11.2023
Принята к публикации: 09.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Shakhnoza Sh. Abdulloeva – Graduate Student, Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: shahirizada_90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3178-0877

Andrey D. Kaprin – Acad. RAS, Acad. RAE, Dr. Sci. (Med.), Professor, General Director of the National Medical Research Center of Radiology, Director of Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: contact@nmicr.ru; ORCID: 0000-0001-8784-8415

Aziz D. Zikiryakhodzhaev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: azizz@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7141-2502

Sergey P. Prokopenko – Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: procopenkosp@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0369-5755

Eric K. Saribekyan – Dr. Sci. (Med.), Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: mammolog3@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0827-7998

Elena A. Rasskazova – Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: rasskaz2@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0307-8252

Mikhail L. Mazo – Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0002-1313-6420

Ekaterina A. Zanozina – Graduate Student, Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: zanozinaekaterina@gmail.ru; ORCID: 0000-0003-2050-142X

Received: 03.11.2023
Revised: 08.11.2023
Accepted: 09.11.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00321

Лекция

Новые возможности наблюдения и ведения пациентов с сахарным диабетом

И.А. Барсуков✉, А.А. Демина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
✉*palantirr@inbox.ru*

Аннотация
Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний в мире. Глобальная цифровизация открывает новые возможности в ведении пациентов с СД. В настоящее время для осуществления контроля за заболеванием доступны приложения и различного рода устройства, которые продемонстрировали свою эффективность в улучшении состояния углеводного обмена. Помимо устройств для непрерывного мониторирования глюкозы, традиционные методы самоконтроля при помощи глюкометра на сегодняшний день продолжают применяться большинством пациентов с СД. Разработка специализированных приложений, связь глюкометров с мобильными устройствами, развитие телемедицины позволяют существенно облегчить анализ данных лечащим врачом и, как следствие, повысить эффективность проводимого лечения.
Ключевые слова: сахарный диабет, непрерывное мониторирование глюкозы, телемедицинская помощь, самоконтроль глюкозы.
Для цитирования: Барсуков И.А., Демина А.А. Новые возможности наблюдения и ведения пациентов с сахарным диабетом. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 141–145. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00321

Lecture

New approaches on diabetes mellitus management

Ilya A. Barsukov✉, Anna A. Demina

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
✉*palantirr@inbox.ru*

Abstract
Diabetes mellitus is one of the most world's common disease. Global digitalization reveals new opportunities in diabetes mellitus patient management. Various applications and devices are currently available to improve patient's glucose levels. Apart from continuous glucose monitoring devices traditional methods of blood glucose monitoring are widely used. The development of special applications and options for glucometers to connect with mobile devices essentially improved data analysis and allowed to improve treatment efficacy.
Key words: diabetes mellitus, blood glucose monitoring, telemedicine, continuous glucose monitoring.
For citation: Barsukov I.A., Demina A.A. New approaches on diabetes mellitus management. Clinical analysis. *Clinical review for general practice*. 2023; 2023; 4 (9): 141–145 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00321

Введение

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний в мире [1]. Распространенность СД, по данным прогнозов, увеличится с 463 млн в 2019 г. до 700 млн к 2045 г., рост составит порядка 51% [2]. Длительное повышение уровня глюкозы крови способствует развитию поражений множества органов [3], что может привести к инвалидизации и ухудшению качества жизни. Именно поэтому подбор адекватной терапии имеет критическое значение для сохранения трудоспособности и высокого качества жизни пациента [3].

Новые возможности в ведении пациентов с СД

Глобальная цифровизация открывает новые возможности в ведении пациентов с СД. В настоящее время для осуществления контроля за заболеванием доступны приложения и различного рода устройства, которые продемонстрировали свою эффективность в улучшении состояния углеводного обмена [4, 5]. Помимо этого, широкое распространение приобретает телемедицинская помощь больным с различными патологиями, в том числе с СД. Она представляет собой обмен информацией через электронные средства коммуникации, тем самым улучшая доступность медицинской помощи и расширяя возможности получения квалифицированной консультации о состоянии своего здоровья [6]. Подобный подход особенно актуален для пациентов с СД, проживающих в труднодоступных регионах и/или не имеющих физических возможностей для очного визита к специалисту. С учетом высокой загруженности системы здравоохранения использование телемедицинских консультаций позволяет облегчить процесс коммуникации врача и пациента, а также снизить себестоимость услуг и временные затраты [7].

Телемедицина является частью системы цифрового здравоохранения, объединяющей в себе цифровые решения не только для людей с установленным диагнозом, но также и ресурсы, позволяющие поддержи-

Рис. 1. Классификация технологий в цифровом здравоохранении.
Fig. 1. Classification of digital healthcare technologies.

вать здоровый образ жизни, осуществлять коммуникацию [8] (рис. 1). Особенно это актуально для пациентов с СД 2-го типа, при котором помимо классической сахароснижающей терапии большое внимание уделяется модификации образа жизни (питание и физическая активность) [9].

Влияние применения телемедицинских технологий на основные клинические параметры

Углеводный обмен. В целом во всех представленных на сегодняшний день систематических обзорах и метаанализах было показано, что использование телемедицинских технологий в ведении пациентов позволяет снизить уровень гликированного гемоглобина на 0,22–0,71% от исходного [5, 10–22]. При этом более выраженное снижение наблюдается у пациентов с исходно худшими показателями гликемического контроля [10] в первые месяцы от начала коммуникации (снижение гликированного гемоглобина на 0,54–0,56% в первые 3–6 мес [15, 16]). Отметим, что среди всех доступных на сегодняшний день видов цифрового здравоохранения наибольшую эффективность демонстрирует телемедицинское консультирование в режиме реального времени [17].

Роль телемедицинских технологий в ведении пациентов с СД 1-го типа (СД 1) значительно увеличилась в период пандемии новой коронавирусной инфекции. В исследовании B. Predieri и соавт. была проведена оценка эффективности телемедицинского наблюдения за состоянием углеводного обмена у 62 детей и подростков с СД 1 в период локдауна. Были отмечены снижение вариабельности гликемии (p<0,01), увеличение времени нахождения в целевом диапазоне (с 60,5 до 63,5%, p=0,048), снижение времени нахождения в диапазоне выше (с 37,3 до 34,11%, p=0,048) и ниже (с 1,85 до 1,45%, p=0,001) целевого диапазона за период наблюдения. Таким образом, была продемонстрирована эффективность сочетания телемедицинской помощи с системами удаленного мониторинга за состоянием углеводного обмена у пациентов с СД 1 [18].

Артериальное давление. Ведение пациентов с артериальной гипертензией с помощью телемедицинских технологий позволяет достигнуть определенной положительной динамики [12, 16, 19, 22]. Так, в ходе сравнительного анализа телемедицинского консультирования с очными визитами было выявлено статистически значимое снижение уровня систолического (максимально на 3,47 мм рт. ст., p<0,01) [16] и диастолического артериального давления (максимально на 1,31 мм рт. ст.) [19].

Экономическая эффективность. В четырех исследованиях использование телемедицинских технологий в ведении пациентов продемонстрировало свою экономическую эффективность в ходе анализа коэффициента эффективности дополнительных затрат [5, 23–25].

Рис. 2. Отчет амбулаторного гликемического профиля пациента с СД в первые недели от начала использования системы непрерывного мониторирования глюкозы (из личных архивов автора).
Fig. 2. Ambulatory glucose profile report of patient with diabetes mellitus obtained in the first weeks of using the CGM system (from the author's personal archive).

Статистика по уровням глюкозы и целевые диапазоны	
28.06.2023–11.07.2023	**14 дней**
% времени нахождения датчика в активном состоянии	**93%**
Диапазоны и целевые значения для диабета 1 или 2-го типа	
Диапазоны содержания глюкозы	**Целевые диапазоны, % показаний (время/день)**
Целевой диапазон 3,9–10,0 ммоль/л	>70% (16 ч 48 мин)
<3,9 ммоль/л	<4% (58 мин)
<3,0 ммоль/л	<1% (14 мин)
>10,0 ммоль/л	<25% (6 ч)
>13,9 ммоль/л	<5% (1 ч 12 мин)
Каждое увеличение во времени на 5% в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л является клинически полезным.	
Глюкоза средн.	**3,8 ммоль/л**
Показатель контроля уровня глюкозы (GMI)	**5% или 31 ммоль/моль**
Вариабельность уровня глюкозы	**42,4%**
Определяется как коэффициент вариации в процентах (%CV)	

Время в диапазонах

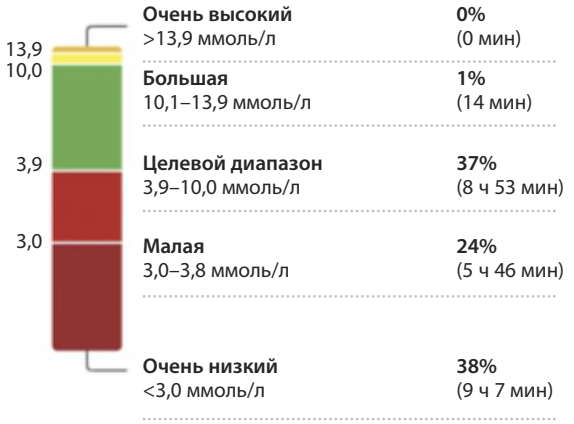
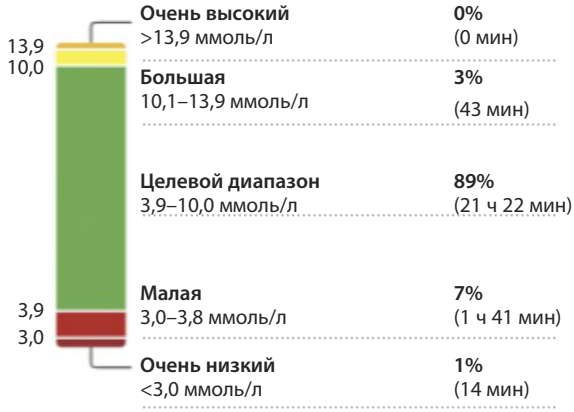


Рис. 3. Отчет амбулаторного гликемического профиля пациента с СД через 4 мес от начала использования системы непрерывного мониторирования глюкозы (из личных архивов автора).
Fig. 3. Ambulatory glucose profile report of patient with diabetes mellitus obtained 4 month after the beginning of using the CGM system (from the author's personal archive).

Статистика по уровням глюкозы и целевые диапазоны	
01.11.2023–14.11.2023	**14 дней**
% времени нахождения датчика в активном состоянии	**90 %**
Диапазоны и целевые значения для диабета 1 или 2-го типа	
Диапазоны содержания глюкозы	**Целевые диапазоны, % показаний (время/день)**
Целевой диапазон 3,9–10,0 ммоль/л	>70% (16 ч 48 мин)
<3,9 ммоль/л	<4% (58 мин)
<3,0 ммоль/л	<1% (14 мин)
>10,0 ммоль/л	<25% (6 ч)
>13,9 ммоль/л	<5% (1 ч 12 мин)
Каждое увеличение во времени на 5% в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л является клинически полезным.	
Глюкоза средн.	6,0 ммоль/л
Показатель контроля уровня глюкозы (GMI)	5,9% или 41 ммоль/моль
Вариабельность уровня глюкозы	29,0%
Определяется как коэффициент вариации в процентах (%CV)	

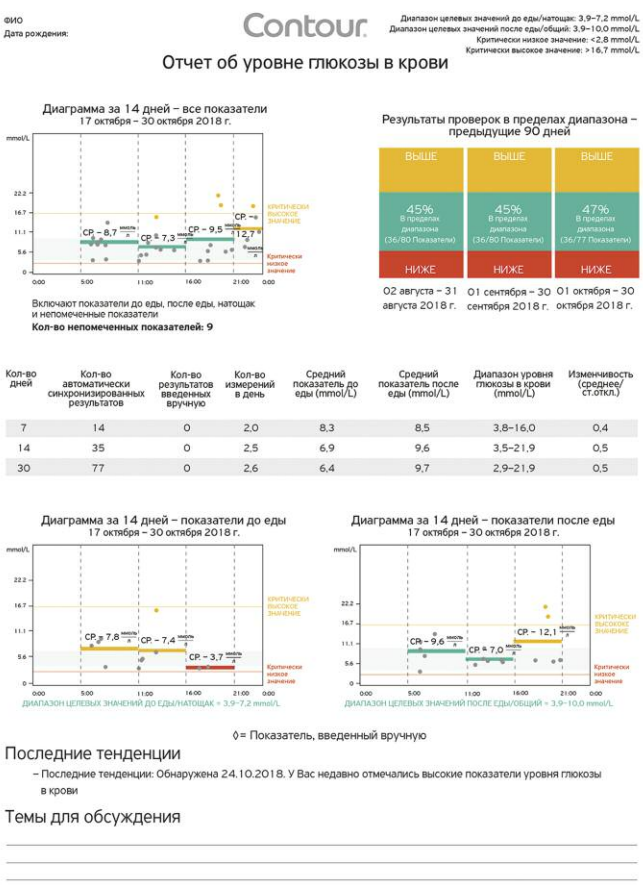
Время в диапазонах



Телемедицинская помощь больным СД в Московской области

С учетом сложившейся эпидемиологической обстановки в 2020 г. на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» было создано отделение телемедицинских технологий, основной целью которого является оказание дистанционной помощи населению Московской области. Помимо консультаций по форме «врач–пациент» и дистанционного наблюдения пациентов, выписанных из стационара после перенесенной коронавирусной инфекции, в отделении осуществляются медицинские консилиумы и консультирование врачей первичного звена. С принятием постановления Правительства Московской области (№ 700/23 от 05.07.2022), регламентирующего порядок предоставления систем непрерывного мониторирования пациентам с СД 1, перечень задач телемедицинского центра расширился и в этом направлении. При этом сочетание телемедицинской помощи с возможностью удаленного наблюдения за состоянием углеводного обмена (уровень С по NICE) позволило значительно улучшить состояние углеводного обмена у пациентов с СД (рис. 2, 3).

Рис. 4. Пример отчета при использовании глюкометра Контур Плюс Уан.
Fig. 4. Sample report of using the CONTOUR™ PLUS ONE glucose meter.



Актуальные варианты самоконтроля уровня глюкозы крови

Возможности современной медицины предлагают множество вариантов ведения пациентов и контроля их лечения. Помимо описанных устройств для непрерывного мониторирования глюкозы, доступных пока очень небольшому числу пациентов, традиционные методы самоконтроля при помощи глюкометра на сегодняшний день продолжают применяться большинством пациентов с СД. При этом разработка специализированных приложений и связь глюкометров с мобильными устройствами позволили существенно облегчить анализ данных лечащим врачом и, как следствие, повысить эффективность проводимой коррекции лечения.

Прекрасным примером является мобильное приложение Контур Диабитис (Contour™ Diabetes), которое напрямую регистрирует данные с глюкометра Контур Плюс Уан (Contour™ Plus One), используя технологию Bluetooth®. Данные напрямую синхронизируются с с облаком Контур (Contour™ Cloud), что позволит сохранить полученную информацию даже в случае потери устройства. На основании имеющихся показателей глюкозы можно сформировать отчет, который, как и в случае с отчетом амбулаторного гликемического профиля при непрерывном мониторировании глюкозы, позволяет систематизировать полученную информацию и выявить определенные тренды в показателях глюкозы крови (рис. 4).

Представленная функция существенно облегчает работу лечащего врача, позволяя незамедлительно принимать клинические решения в зависимости от представленных показателей.

Также глюкометр Контур Плюс Уан превосходит требования к точности стандарта ISO 15197:2013 в лабораторных условиях. Продемонстрированная точность находилась даже в меньшем диапазоне ошибки, чем стандарт точности ISO 15197:2013, 95% результатов находилось в диапазоне ±9,4 мг/дл (0,52 ммоль/л) или ±9,4% (по сравнению с результатами, полученными с помощью анализатора YSI).

Еще одной, несомненно, важной особенностью представленного глюкометра является возможность использования ряда опций, существенно облегчающих процесс самоконтроля. Так, функция «Умная подсветка» (Smart-light™) при помощи световых индикаторов мгновенно информирует пациентов об уровне нахождения глюкозы в пределах, выше или ниже целевого диапазона. А использование технологии «Второй шанс» (Second Chance™) дает возможность пациентам добавлять кровь на тест-полоску в течение 60 с в том случае, когда исходного количества оказалось недостаточно для измерения.

Заключение

За последнее десятилетие возможности современной медицины существенно расширились благодаря активному внедрению в лечебный процесс новых технологических решений. Помимо появления новых возможностей коммуникации врача и пациента с активным внедрением телемедицинских технологий прогресс в области устройств для самоконтроля также открывает дополнительные опции для более эффективного ведения пациента, коррекции терапии и управления заболеванием в целом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. American Diabetes Association 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2020; 43 (Suppl. 1): S14–31. DOI: 10.2337/dc20-S002
2. International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas 9th Edition. IDF Diabetes Atlas. 2020. Available at: https://www.diabetesatlas.org/en/resources/ (Accessed 02.11.2023)
3. World Health Organization Diabetes. https://www.who.int. 2018. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes (Accessed 02.11.2023)
4. American Diabetes Association 7. Diabetes technology: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43 (Suppl. 1): S77–88. DOI: 10.2337/dc20-S007

5. Tchero H, Kangambega P, Briatte C et al. Clinical effectiveness of telemedicine in diabetes mellitus: a meta-analysis of 42 randomized controlled trials. Telemed J E Health 2019; 25 (7): 569–83. DOI: 10.1089/tmj.2018.0128
6. WHO Global Observatory for eHealth. Telemedicine: Opportunities and Developments in Member States: Report on the Second Global Survey on eHealth. Geneva: World Health Organization, 2010.
7. American Telemedicine Association (ATA) Telehealth: Defining 21st Century Care. Telehealth Basics – ATA. 2019. Available at: https://www.americantelemed.org/resource/why-telemedicine/ (Accessed 02.11.2023)
8. Unsworth H, Dillon B, Collinson L et al. The NICE Evidence Standards Framework for digital health and care technologies – Developing and maintaining an innovative evidence framework with global impact. Digit Health 2021; 7: 20552076211018617. DOI: 10.1177/2055207 6211018617.
9. Tan SY, Wong JL, Sim YJ et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: a review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. Diabetes Metab Syndr 2019; 13 (1): 364–72. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.10.008
10. Faruque LI, Wiebe N, Ehteshami-Afshar A et al, Alberta Kidney Disease Network. Effect of telemedicine on glycated hemoglobin in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Can Med Assoc J 2017; 189 (9): E341–64. DOI: 10.1503/cmaj.150885
11. Hu Y, Wen X, Wang F et al. Effect of telemedicine intervention on hypoglycaemia in diabetes patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. J Telemed Telecare 2019; 25 (7): 402–13. DOI: 10.1177/1357633X18776823
12. Marcolino MS, Maia JX, Alkmim MB et al. Telemedicine application in the care of diabetes patients: systematic review and meta-analysis. PLoS One 2013; 8 (11): e79246. DOI: 10.1371/journal.pone.0079246
13. Polisena J, Tran K, Cimon K et al. Home telehealth for diabetes management: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2009; 11 (10): 913–30. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01057.x
14. So CF, Chung JW. Telehealth for diabetes self-management in primary healthcare: a systematic review and meta-analysis. J Telemed Telecare 2018; 24 (5): 356–64. DOI: 10.1177/1357633X17700552
15. Su D, Zhou J, Kelley MS et al. Does telemedicine improve treatment outcomes for diabetes? A meta-analysis of results from 55 randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract 2016; 116: 136–48. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.04.019
16. Toma T, Athanasiou T, Harling L et al. Online social networking services in the management of patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Diabetes Res Clin Pract 2014; 106 (2): 200–11. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.06.008
17. Lee SW, Chan CK, Chua SS, Chaiyakunapruk N. Comparative effectiveness of telemedicine strategies on type 2 diabetes management: a systematic review and network meta-analysis. Sci Rep 2017; 7 (1): 12680. DOI: 10.1038/s41598-017-12987-z
18. Predieri B, Leo F, Candia F et al. Glycemic control improvement in Italian children and adolescents with type 1 diabetes followed through telemedicine during lockdown due to the COVID-19 pandemic. Front Endocrinol 2020; 11: 965. DOI: 10.3389/fendo.2020.595735
19. Wu C, Wu Z, Yang L et al. Evaluation of the clinical outcomes of telehealth for managing diabetes: a PRISMA-compliant meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2018; 97 (43): e12962. DOI: 10.1097/MD.0000000000012962
20. Tao D, Or CK. Effects of self-management health information technology on glycaemic control for patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Telemed Telecare 2013; 19 (3): 133–43. DOI: 10.1177/1357633X13479701
21. Baron J, McBain H, Newman S. The impact of mobile monitoring technologies on glycosylated hemoglobin in diabetes: a systematic review. J Diabetes Sci Technol 2012; 6 (5): 1185–96. DOI: 10.1177/193229681200600524
22. De Jong CC, Ros WJ, Schrijvers G. The effects on health behavior and health outcomes of Internet-based asynchronous communication between health providers and patients with a chronic condition: a systematic review. J Med Internet Res 2014; 16 (1): e19. DOI: 10.2196/jmir.3000
23. Lee JY, Lee SW. Telemedicine cost-effectiveness for diabetes management: a systematic review. Diabetes Technol Ther 2018; 20 (7): 492–500. DOI: 10.1089/dia.2018.0098
24. Walker CL, Kopp M, Binford RM, Bowers CJ. Home telehealth interventions for older adults with diabetes. Home Healthc Now 2017; 35 (4): 202–10. DOI: 10.1097/NHH.0000000000000522
25. Siriwardena LS, Wickramasinghe WA, Perera KL et al. A review of telemedicine interventions in diabetes care. J Telemed Telecare 2012; 18 (3): 164–8. DOI: 10.1258/jtt.2012.SFT110

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Барсуков Илья Алексеевич – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. отд-ния терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: palantirr@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1889-8555

Демина Анна Александровна – науч. сотр. отд-ния терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0002-7742-5782

Поступила в редакцию: 10.11.2023
Поступила после рецензирования: 14.11.2023
Принята к публикации: 16.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ilya A. Barsukov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: palantirr@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1889-8555

Anna A. Demina – Res. Officer, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. ORCID: 0000-0002-7742-5782

Received: 10.11.2023
Revised: 14.11.2023
Accepted: 16.11.2023

DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00322

CC BY NC SA

Оригинальная статья

Гематологические индексы – новые маркеры воспалительной активности у больных с трофическими язвами нижних конечностей в пожилом, старческом возрасте и у долгожителей

С.В. Тополянская✉[1,2], Л.И. Бубман[1], В.В. Карпов[1], А.И. Нечаев[1], С.О. Хан[1], М.А. Коршунова[1], Г.Г. Мелконян[1], С.А. Рачина[2], Л.И. Дворецкий[2]

[1] ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
[2] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
✉*sshekshina@yahoo.com*

Аннотация
Цель. Изучить значимость различных гематологических индексов в качестве маркеров лабораторной воспалительной активности у больных с трофическими язвами нижних конечностей (ТЯНК) и сравнить их с аналогичными индексами у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).
Материалы и методы. В исследование были включены 256 больных: 166 пациентов с трофическими язвами – в основную группу, 90 с ИБС, но без язв – в группу сравнения. Основная группа состояла из 31,9% мужчин и 68,1% женщин. Средний возраст больных с трофическими язвами достигал 80,8±10,1 года (от 61 до 101 года); 30,1% пациентов были долгожителями. Определяли нейтрофильно-лимфоцитарное (НЛО), нейтрофильно-моноцитарное (НМО), тромбоцитарно-лимфоцитарное (ТЛО), лимфоцитарно-моноцитарное отношение (ЛМО) и произведение НЛО и числа тромбоцитов (системный иммуновоспалительный индекс – СИВИ).
Результаты. Среднее содержание лейкоцитов у больных с трофическими язвами составило 7,1±2,6×10⁹/л, нейтрофилов – 4,7±2,3×10⁹/л, лимфоцитов – 1,8±2,2×10⁹/л, моноцитов – 0,6±0,3×10⁹/л, тромбоцитов – 278,5±110×10⁹/л. Средние показатели НЛО в группе пациентов с язвами достигали 3,6, НМО – 15,4, ТЛО – 214,1, ЛМО – 5,9, СИВИ – 1102,3. У больных с трофическими язвами содержание лейкоцитов (6,7×10⁹/л и 5,9×10⁹/л; p=0,002), нейтрофилов (4,2×10⁹/л и 3,7×109/л; p=0,002) и тромбоцитов (252×10⁹/л и 205×10⁹/л; p<0,0001) было достоверно выше, чем в группе пациентов с ИБС. НЛО (2,7 и 2,1; p=0,003) и ТЛО (172 и 133; p<0,0001) у больных с ТЯНК было выше, а ЛМО – ниже (2,8 и 3,1; p=0,01) по сравнению с пациентами с ИБС. В группе пациентов с трофическими язвами медиана СИВИ достигала 452, тогда как у больных с ИБС – 296 (p=0,00003). Медиана скорости оседания эритроцитов у больных с язвами нижних конечностей составляла 32 мм/ч, а у пациентов с ИБС – 21 мм/ч (p=0,00002). Зарегистрирована прямая взаимосвязь между концентрацией интерлейкина-6 и содержанием лейкоцитов (r=0,32; p=0,01), нейтрофилов (r=0,36; p=0,005), тромбоцитов (r=0,36; p=0,006), НЛО (r=0,30; p=0,02), ТЛО (r=0,27; p=0,03) и СИВИ (r=0,31; p=0,01).
Выводы. Результаты исследования позволяют говорить о том, что различные гематологические индексы могут быть использованы в качестве маркеров лабораторной воспалительной активности у больных с ТЯНК в пожилом и старческом возрасте.
Ключевые слова: трофические язвы, воспаление, лейкоциты, тромбоциты, гематологические индексы, старческий возраст, долгожители.
Для цитирования: Тополянская С.В., Бубман Л.И., Карпов В.В., Нечаев А.И., Хан С.О., Коршунова М.А., Мелконян Г.Г., Рачина С.А., Дворецкий Л.И. Гематологические индексы – новые маркеры воспалительной активности у больных с трофическими язвами нижних конечностей в пожилом, старческом возрасте и у долгожителей. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 146–152. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00322

Original article

Hematological indices – a new marker of inflammation in old patients and centenarians with trophic ulcers of lower extremities

Svetlana V. Topolyanskaya✉[1,2], Leonid I. Bubman[1], Viktor V. Karpov[1], Aleksei I. Nechaev[1], Stanislav O. Khan[1], Mariia A. Korshunova[1], Georgii G. Melkonyan[1], Svetlana A. Ratchina[2], Leonid I. Dvoretsky[2]

[1] Hospital for War Veterans, Moscow, Russia;
[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
✉*sshekshina@yahoo.com*

Abstract
Aim. To study the significance of various hematological indices as markers of laboratory inflammatory activity in patients with trophic ulcers of the lower extremities and compare them with similar indices in old patients with coronary artery disease (CAD).
Materials and methods. The study enrolled 256 patients; 166 patients with trophic ulcers – in the main group, 90 with CAD, but without ulcers – in the comparison group. The main group consisted of 31.9% men and 68.1% women. The mean age of patients with trophic ulcers reached 80.8±10.1 years (from 61 to 101 years); 30.1% of patients were centenarians. The ratio of the number of neutrophils to lymphocytes (NLR), neutrophils to monocytes (NMR), platelets to lymphocytes (PLR), lymphocytes to monocytes (LMR) and systemic immune-inflammation index (SII – platelet count xNLR) were determined.

Results. The mean count of leukocytes in patients with trophic ulcers was 7.1±2.6×10⁹/l, neutrophils – 4.7±2.3×10⁹/l, lymphocytes – 1.8±2.2×10⁹/l, monocytes – 0.6±0.3×10⁹/l, platelets – 278.5±110×10⁹/l. The mean values of NLR in the group of patients with ulcers reached 3.6, NMR – 15.4, PLR – 214.1, LMR – 5.9, SII – 1102.3. In patients with trophic ulcers, the count of leukocytes (6.7×10⁹/l and 5.9×10⁹/l; *p*=0.002), neutrophils (4.2×10⁹/l and 3.7×10⁹/l; p=0.002) and platelets (252×10⁹/l and 205×10⁹/л; *p*<0.0001) was significantly higher than in the group of patients with CAD. NLR (2.7 and 2.1; *p*=0.003) and PLR (172 and 133; *p*<0.0001) in patients with trophic ulcers of the lower extremities was higher, but LMR was lower (2.8 and 3.1; *p*=0.01), than in patients with CAD. In the group of patients with trophic ulcers, the median of the SII reached 452, while in patients with CAD it was 296 (*p*=0.00003). The median of erythrocyte sedimentation rate in patients with the lower extremities ulcers was 32 mm/h, in patients with CAD – 21 mm/h (*p*=0.00002).A direct relationship was registered between interleukin-6 level and leukocytes (r=0.32; *p*=0.01), neutrophils (r=0.36; *p*=0.005), platelets (r=0.36; *p*=0.006), NLR (r=0.30; *p*=0.02), PLR (r=0.27; *p*=0.03) and SII (r=0.31; *p*=0.01).

Conclusions. The study results suggest that various hematological indices can be used as markers of laboratory inflammatory activity in patients with trophic ulcers of the lower extremities in the old age and centenarians.

Key words: trophic ulcers, inflammation, leukocytes, platelets, hematological indices, old age, centenarians.

For citation: Topolyanskaya S.V., Bubman L.I., Karpov V.V., Khan S.O., Nechaev A.I., Korshunova M.A., Melkonyan G.G., Ratchina S.A., Dvoretsky L.I. Hematological indices – a new marker of inflammation in old patients and centenarians with trophic ulcers of lower extremities. *Clinical review for general practice.* 2023; 4 (9): 146–152 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00322

Введение

Трофические язвы нижних конечностей (ТЯНК) представляют собой достаточно важную проблему для здравоохранения в связи с их высокой распространенностью, выраженным негативным влиянием на качество жизни пациентов и большими экономическими затратами [1]. Распространенность трофических язв с каждым годом увеличивается в результате старения населения, поскольку пожилые люди подвержены более высокому риску развития хронических язв из-за многочисленных изменений, происходящих в организме стареющего человека. По мнению ряда исследователей, хронические язвы следует рассматривать как гериатрический синдром – широко распространенный, многофакторный, ассоциирующийся со значительной заболеваемостью, инвалидностью и смертностью [2]. Улучшение понимания патогенетических механизмов заживления трофических язв может иметь важное значение для повышения эффективности их лечения. В этой связи представляется актуальным поиск различных биомаркеров для более точной оценки воспалительной активности у больных с трофическими язвами и прогнозирования их заживления.

Активность воспаления можно измерить с помощью различных биохимических и гематологических показателей. Хотя было идентифицировано множество новых биомаркеров воспалительных заболеваний, для их определения нередко требуется много времени и материальных средств. Гематологические индексы все чаще используют в различных областях медицины в качестве надежного и легкодоступного маркера иммунного ответа на различные инфекционные и неинфекционные стимулы [3]. Различные гематологические индексы, в первую очередь нейтрофильно-лимфоцитарное (НЛО) и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (ТЛО), являются относительно новыми биомаркерами системного воспаления, которые можно получить при рутинных исследованиях крови и легко внедрить в клиническую практику [4, 5].

Было продемонстрировано, что соотношения различных подтипов форменных элементов крови могут иметь важное прогностическое значение у больных с рядом заболеваний [4, 5]. Установлено, например, что НЛО представляет собой недорогой, простой и широко доступный прогностический биомаркер при различных воспалительных и сердечно-сосудистых заболеваниях, а также при системной инфекции и сепсисе [3, 5, 6]. По сравнению со многими другими, специфическими для ран маркерами, например матриксными металлопротеиназами и различными факторами роста, это экономичный и более практичный подход к оценке активности иммунной системы. Кроме того, это отношение относительно стабильно и устойчиво к физиологическим изменениям и изменениям окружающей среды, которые влияют на результаты определения других маркеров, таким как обезвоживание, физические упражнения и особенности обработки образцов крови [6]. НЛО используют также в качестве надежного и дешевого индикатора прогноза при различных онкологических заболеваниях и маркера ответа на противоопухолевое лечение [3, 7, 8].

Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что НЛО является независимым прогностическим фактором у больных сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек, сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС), заболеваниями периферических артерий, а также показателем системной эндотелиальной дисфункции [7–9]. Наряду с этим установлено, что НЛО и ТЛО могут служить маркерами системного воспаления и индикаторами неблагоприятного прогноза у больных СД с диабетическими язвами и диабетической стопой [4, 6, 7, 10]. Данные по другим гематологическим индексам у больных с ТЯНК отсутствуют. Вместе с тем воспаление и эндотелиальная дисфункция играют важную роль в развитии и длительном персистировании ТЯНК, в связи с чем различные гематологические индексы могут служить важными инструментами для оценки воспалительной активности и прогноза у этой категории больных [4].

Учитывая единичные данные медицинской литературы, описывающие прежде всего прогностическое значение различных подтипов лейкоцитов у больных с диабетическими язвами, мы предприняли попытку своего исследования клинического значения различных гематологических индексов у больных с ТЯНК в пожилом, старческом возрасте и у долгожителей.

Основная цель настоящего исследования – изучить возможность использования гематологических индек-

сов в качестве маркеров воспалительной активности у больных с ТЯНК в пожилом, старческом возрасте и у долгожителей.

Материал и методы

Данная работа была выполнена на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн №3 (Москва). В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 60 лет и старше, находящихся на стационарном лечении: в основную группу – пациентов с ТЯНК, в группу контроля – больных с ИБС. Для оценки состояния больных использовали стандартные методы обследования пациентов с ТЯНК, ультразвуковое исследование артерий и вен нижних конечностей, при необходимости – КТ-ангиографию. Кроме того, проводили комплексную гериатрическую оценку, включающую опросник «Возраст не помеха», шкалу базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел) и шкалу оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL).

Определяли НЛО, нейтрофильно-моноцитарное отношение (НМО), ТЛО, лимфоцитарно-моноцитарное отношение (ЛМО), а также произведение НЛО и числа тромбоцитов (системный иммуновоспалительный индекс – СИВИ). Наряду с этим у 66 больных с ТЯНК методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови (норма ниже 7,0 пг/мл). Оценивали также стандартные лабораторные показатели общего и биохимического анализа крови.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13.0). Для предоставления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение – для количественных переменных; число и долю – для качественных переменных). При сравнении групп использовали непараметрические методы (критерий Манна–Уитни, критерий хи-квадрат); проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

Результаты

В исследование были включены 256 больных: 166 пациентов с трофическими язвами – в основную группу, 90 с ИБС, но без трофических язв – в группу сравнения. Средний возраст больных с трофическими язвами достигал 80,8±10,1 года (от 61 до 101 года); 30,1% пациентов были долгожителями. Клинико-демографическая характеристика больных основной группы представлена в табл. 1.

Среднее содержание лейкоцитов у больных с ТЯНК составило 7,1±2,6×10⁹/л, нейтрофилов – 4,7±2,3×10⁹/л, лимфоцитов – 1,8±2,2×10⁹/л, моноцитов – 0,6±0,3×10⁹/л,

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных с трофическими язвами
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with trophic ulcers

Параметры	Значение, %
Женщины	68,1
Мужчины	31,9
Инфаркт миокарда в анамнезе	17,6
ХСН	57,1
Фибрилляция предсердий	40,2
Артериальная гипертензия	100
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	15,7
СД	35,3
Ожирение	45,2

Таблица 2. Гематологические показатели у больных с ТЯНК и у пациентов с ИБС
Table 2. Hematological parameters in patients with lower limb trophic ulcers and patients with CAD

Показатель	Больные с трофическими язвами, медиана [Q1; Q3]*	Больные с ИБС, медиана [Q1; Q3]*	*p*
Лейкоциты, 10⁹/л	6,75 [5,5; 8,6]	5,9 [5,0; 6,9]	0,002
Нейтрофилы, 10⁹/л	4,25 [3,2; 5,9]	3,7 [2,8; 4,6]	0,002
Лимфоциты, 10⁹/л	1,51 [1,1; 2,1]	1,6 [1,3; 1,8]	0,27
Моноциты, 10⁹/л	0,54 [0,4; 0,7]	0,5 [0,3; 0,6]	0,09
НМО	7,5 [6,0; 11,8]	7,4 [5,4; 14,0]	0,57
НЛО	2,73 [2,0; 4,09]	2,1 [1,7; 3,1]	0,003
ЛМО	2,8 [2,1; 4,0]	3,1 [2,6; 4,7]	0,01
Тромбоциты, 10⁹/л	252 [200; 329]	205,8 [173,0; 245,0]	0,000001
ТЛО	172,8 [113,4; 253,5]	133,7 [110,8; 159,6]	0,00001
СИВИ	452,0 [253,3; 1003,4]	296,1 [188,8; 446,5]	0,00003
СОЭ	32,0 [19,5; 46,0]	21 [13,0; 31,0]	0,00002

*Первый и третий квартили.

Таблица 3. Корреляции между гематологическими показателями и ИЛ-6 у больных с ТЯНК
Table 3. Correlations between hematological parameters and interleukin 6 in patients with lower limb trophic ulcers

Показатели	r (коэффициент корреляции)	*p*
Лейкоциты	0,32	0,01
Нейтрофилы	0,36	0,005
Лимфоциты	-0,06	0,64
Тромбоциты	0,36	0,006
Моноциты	0,17	0,21
НЛО	0,30	0,02
ТЛО	0,27	0,03
НМО	0,22	0,08
ЛМО	-0,22	0,09
СИВИ	0,31	0,01
СОЭ	0,38	0,005
Гемоглобин	-0,42	0,001

Таблица 4. Корреляции между различными видами форменных элементов крови и другими лабораторными параметрами у больных с ТЯНК
Table 4. Correlations between various types of blood cells and other laboratory parameters in patients with lower limb trophic ulcers

Показатели	r (коэффициент корреляции)	*p*
Лейкоциты и тромбоциты	0,38	0,000001
Лейкоциты и СРБ	0,32	0,0004
Нейтрофилы и лимфоциты	0,20	0,009
Нейтрофилы и тромбоциты	0,38	0,000001
Нейтрофилы и моноциты	0,31	0,00005
Нейтрофилы и СРБ	0,39	0,00001
Лимфоциты и гемоглобин	0,38	0,000001
Тромбоциты и моноциты	0,23	0,003
Тромбоциты и СОЭ	0,28	0,0003
Тромбоциты и гемоглобин	-0,19	0,01
Тромбоциты и СРБ	0,27	0,003
Тромбоциты и креатинин	-0,16	0,04
Моноциты и лимфоциты	0,28	0,0002
Моноциты и СОЭ	0,21	0,009
Моноциты и мочевина	-0,25	0,006

Примечание. СРБ – С-реактивный белок.

тромбоцитов – 278,5±110×10⁹/л. Средние показатели НЛО достигали 3,6, НМО – 15,4, ТЛО – 214,1, ЛМО – 5,9, СИВИ – 1102,3.

Гендерных различий по разным гематологическим показателям не зарегистрировано, за исключением гемоглобина, который у мужчин в среднем достигал 121,8±20,5 г/л, а у женщин – 111,3±15,4 г/л (p=0,0004). У долгожителей обнаружены более низкое число тромбоцитов (242±94×10⁹/л и 295±114×10⁹/л соответственно; p=0,001) и моноцитов (0,49±0,3×10⁹/л и 0,59±0,2×10⁹/л соответственно; p=0,01), а также тенденция к более низкому содержанию лейкоцитов (6,5±2,3×10⁹/л и 7,3±2,8×10⁹/л соответственно; p=0,08), но более высокому – лимфоцитов (2,1±3,9×10⁹/л и 1,7±0,7×10⁹/л соответственно; p=0,09) по сравнению с пациентами моложе 90 лет. Зарегистрирована достоверная обратная корреляция между числом тромбоцитов и возрастом больных (r=-0,27; p=0,0005).

Сравнительная характеристика гематологических показателей у больных с ТЯНК и у пациентов с ИБС представлена в табл. 2.

В группе больных с ТЯНК НЛО превышало 4 в 26,2% случаев, у больных с ИБС – в 11,1% случаев (p=0,004). У пациентов основной группы ТЛО превышало 200 в 36,2% случаев, в группе контроля – в 8,9% случаев (p<0,00001).

У больных с ТЯНК, перенесших инфаркт миокарда, среднее число лейкоцитов составило 9,0±3,6×10⁹/л, без инфаркта миокарда в анамнезе – 6,7±2,2×10⁹/л (p=0,000⁹), а среднее число нейтрофилов – 6,2±3,4×10⁹/л и 4,4±1,8×10⁹/л соответственно (p=0,003). Различий в отношении разных популяций лейкоцитов и гематологических индексов у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), фибрилляцией предсердий, острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, СД, ожирением и у пациентов без данных патологических состояний не обнаружено. Взаимосвязи между концентрацией ИЛ-6 в крови и основными гематологическими показателями представлены в табл. 3.

В табл. 4 представлены взаимосвязи между различными гематологическими показателями и другими лабораторными параметрами.

Таблица 5. Корреляции между различными гематологическими индексами и другими лабораторными показателями у больных с трофическими язвами
Table 5. Correlations between various hematological indices and other laboratory parameters in patients with trophic ulcers

Показатели	r (коэффициент корреляции)	*p*
НЛО и тромбоциты	0,21	0,008
НЛО и гемоглобин	-0,28	0,0003
НЛО и СРБ	0,32	0,0003
ТЛО и СОЭ	0,26	0,0009
ТЛО и гемоглобин	-0,45	<0,000001
ТЛО и СРБ	0,23	0,01
НМО и СРБ	0,21	0,02
НМО и креатинин	0,21	0,009
НМО и мочевина	0,35	0,00007
ЛМО и СОЭ	-0,24	0,002
ЛМО и гемоглобин	0,21	0,008
ЛМО и СРБ	-0,18	0,05
ЛМО и мочевина	0,21	0,02
СИВИ и СОЭ	0,21	0,008
СИВИ и гемоглобин	-0,41	<0,000001
СИВИ и СРБ	0,29	0,001

Корреляции между различными гематологическими индексами и другими лабораторными параметрами представлены в табл. 5.

Зарегистрированы достоверные обратные корреляции между показателями шкалы IADL и ТЛО (r=-0,37; *p*=0,02) и СИВИ (r=-0,36; *p*=0,02), а также прямая корреляция между значениями шкалы инструментальной активности в повседневной жизни и ЛМО (r=0,35; *p*=0,03).

Обсуждение

В нашем исследовании у больных с ТЯНК отмечено повышение содержания лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, НЛО, ТЛО и СИВИ по сравнению с пациентами, страдавшими ИБС, но не имевшими язв. Провести сравнительный анализ полученных нами данных с результатами других научных работ не представилось возможным, поскольку в доступной медицинской литературе нам не удалось найти исследований, целью которых был бы анализ различных гематологических индексов у больных с ТЯНК пожилого и старческого возраста и долгожителей.

Среди наших больных не зарегистрировано каких-либо значимых гендерных различий в отношении изученных гематологических параметров. Аналогично нашим данным в исследовании J. Li и соавт. не обнаружено достоверных различий НЛО в группах мужчин и женщин. Однако в этом исследовании зарегистрирована прямая корреляция между НЛО и возрастом, но в популяции здоровых людей [8]. В нашей же работе у долгожителей отмечена тенденция к более высокому содержанию лимфоцитов и уменьшению числа лейкоцитов по сравнению с больными моложе 90 лет.

У включенных в наше исследование долгожителей наблюдалось меньшее число тромбоцитов, чем у больных моложе 90 лет, и была установлена достоверная обратная корреляция между числом тромбоцитов и возрастом больных. В итальянском исследовании у долгожителей также отмечено меньшее число тромбоцитов по сравнению со здоровыми людьми 65–85 лет, поэтому авторы данной работы выдвинули гипотезу о том, что снижение числа тромбоцитов может способствовать экстремальной продолжительности жизни и оказывать протективный эффект в соотношении сердечно-сосудистой патологии [11].

Ожидаемыми результатами нашего исследования были более высокие показатели таких маркеров воспаления, как лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты, НЛО, ТЛО и СИВИ, в группе больных с трофическими язвами, по сравнению с пациентами с ИБС. Хорошо известно, что нейтрофилы представляют собой активные медиаторы воспаления, а высокое количество нейтрофилов является неспецифическим маркером воспалительного процесса. Вместе с тем лимфоциты оказывают модулирующее действие на воспалительную реакцию, а в результате ускоренного апоптоза лимфоцитов может возникать лимфопения [4].

Неспецифический воспалительный ответ, вызванный наличием трофических язв, может привести к изменениям числа форменных элементов крови, что может объяснить повышение НЛО, связь которого с провоспалительными состояниями установлена в различных исследованиях [12]. Повышение НЛО может быть проявлением увеличения числа нейтрофилов, которые инфильтрируют стенки сосудов и секретируют супероксидные свободные радикалы, цитокины и различные протеолитические ферменты, приводя к эндотелиальному повреждению и дисфункции [13]. Более высокие показатели НЛО могут служить неблагоприятным прогностическим маркером при диабетической макроангиопатии и микроангиопатии, а также при атеросклерозе сосудов нижних конечностей, имевшемся практически у всех наших больных, и ассоциируются с нарушением заживления трофических язв.

В разных исследованиях показано, что у пациентов с синдромом диабетической стопы и большими значениями НЛО наблюдались более тяжелые инфекции, более высокий риск ампутации, более длительные сроки госпитализации и потребность в более интенсивной терапии [10, 14]. В исследовании R. Ulandari и соавт. продемонстрировано, что число нейтрофилов и лимфоцитов, а также НЛО существенно различается у больных с диабетическими язвами и пациентов с СД, но без язв [13]. В другой научной работе показано, что повышенное НЛО может выступать в качестве неблагоприятного прогностического фактора в отношении отсутствия заживления диабетических язв стоп [7]. По нашим же наблюдениям, различий в отношении разных гематологических индексов у пациентов с СД и не страдающих данным заболеванием установлено не было. Однако стоит отметить, что в нашей группе больных не было ни

одного пациента с чисто диабетическими язвами стоп; во всех случаях это были смешанные язвы, обусловленные также венозной недостаточностью, хронической ишемией нижних конечностей или лимфостазом. Наши больные с СД были моложе, имели более высокий индекс массы тела и концентрацию креатинина в крови, а также в 1,5 раза чаще страдали ХСН по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена; других достоверных различий в этих группах больных обнаружено не было.

В то же время при системном воспалении ускоряются метаболизм и продукция тромбоцитов, что может играть важную роль в процессах атерогенеза, тромботических состояний и нарушении микроциркуляции [12]. С другой стороны, тромбоциты принимают активное участие в процессах воспаления, регенерации тканей и заживлении ран [9]. Показано, что повышенная активность тромбоцитов отражает усиленное высвобождение медиаторов воспаления и способствует прогрессированию воспалительного процесса [4]. В ряде исследований установлено, что ТЛО может служить маркером воспаления при заболеваниях периферических артерий, артериальной гипертензии, СД, синдроме диабетической стопы и диабетических язвах [4, 12].

В нашем исследовании средние значения ТЛО составили 214,1, тогда как в работе T. Zaid и соавт. этот показатель был вдвое выше (454,7). Данные различия могут объясняться отчасти разницей в изученных группах больных: в указанном исследовании пациенты имели более тяжелое течение диабетических язв и более выраженную соматическую патологию [15]. По мнению других авторов, ТЛО может служить маркером неблагоприятного прогноза у больных с синдромом диабетической стопы и диабетическими язвами [16]. В исследовании Y. Mineoka и соавт. ТЛО>130,6 представляло собой один из факторов неблагоприятного прогноза при диабетических язвах стоп [16]. В нашей группе больных с трофическими язвами значения ТЛО>131 наблюдались в 67,1% случаев. В корейском популяционном исследовании с участием 12 160 здоровых людей среднее значение ТЛО также составило 132. В этом же исследовании показатели ЛМО достигали в среднем 5,31 [17]. В нашей группе больных с трофическими язвами лишь у 16,1% пациентов это отношение превышало 5,31.

В нашей работе у пациентов с трофическими язвами ЛМО было достоверно ниже, чем у больных с ИБС стабильного течения. В исследовании A. Kurtul и соавт. более высокие показатели ЛМО ассоциировались с более адекватным контролем течения ИБС и лучшим развитием коллатералей коронарных артерий [18]. Стоит отметить, что в нашей группе больных с ИБС показатели ЛМО>3,38 (порогового значения протективного эффекта в указанном исследовании) наблюдались почти в 1/2 случаев (46,7%).

У наших больных с трофическими язвами СИВИ превышал значение 600 в 40% случаев, у больных с ИБС – в 14,4% (p<0,00001). В когортном исследовании Y. Xia и соавт. взрослые с уровнем СИВИ>655,56 имели более высокую смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смертность, чем те, у кого уровень СИВИ<335,36 [19]. У больных с колоректальным раком высокий СИВИ (>649,45) ассоциировался с ухудшением общей выживаемости [20]. В работе O. Wang и соавт. у пациентов с раком желудка низкий уровень СИВИ, связанный с лучшей выживаемостью, также составил менее 600. Авторы данного исследования пришли к выводу о том, что СИВИ может служить удобным, недорогим и неинвазивным прогностическим маркером у пациентов после радикальной операции по поводу рака желудка [21].

В группе обследованных нами больных выявлена значимая взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и общим содержанием лейкоцитов, а также числом нейтрофилов, тромбоцитов, НЛО и ТЛО, и СИВИ. Хорошо известно, что данный цитокин стимулирует созревание миелоидных клеток и способствует увеличению числа гранулоцитов. Наряду с этим ИЛ-6 способен оказывать значимое влияние на тромбопоэз и созревание мегакариоцитов [22]. При различных воспалительных реакциях повышение уровня такого ключевого провоспалительного цитокина, как ИЛ-6, приводит к увеличению числа нейтрофилов наряду со снижением лимфоцитов, что, в свою очередь, обусловливает возрастание НЛО [23].

В ходе настоящего исследования обнаружена обратная взаимосвязь между показателями шкалы IADL и ТЛО и СИВИ. Аналогично в крупном китайском исследовании была установлена достоверная прямая взаимосвязь между ТЛО и СИВИ и выраженностью саркопении – одного из важных факторов ухудшения функциональных способностей у пожилых людей [24].

Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют говорить о том, что различные гематологические индексы могут быть использованы в качестве показателей воспалительной активности у больных с ТЯНК в пожилом и старческом возрасте, а также у долгожителей. К достоинствам этих маркеров можно отнести их простоту, доступность и низкую стоимость определения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Источник финансирования: нет.

Литература / References

1. Agale SV. Chronic Leg Ulcers: Epidemiology, Aetiopathogenesis, and Management. Ulcers 2013; 413604. DOI: 10.1155/2013/413604
2. Alam W, Hasson J, Reed M. Clinical approach to chronic wound management in older adults. J Am Geriatr Soc 2021; 69: 2327–34. DOI: 10.1111/jgs.17177
3. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Lek Listy 2021; 122 (7): 474–88. DOI: 10.4149/BLL_2021_078
4. Chen W, Chen K, Xu Z et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predict Mortality in Patients

with Diabetic Foot Ulcers Undergoing Amputations. Diabetes Metab Syndr Obes 2021; 14: 821–9. DOI: 10.2147/DMSO.S 284583
5. Kahraman C, Yumun G, Kahraman NK. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetes mellitus patients with and without diabetic foot ulcer. Eur J Med Sci 2014; 1: 8–13.
6. Sathvik M, Vuppuluri K, Dulipala P. The Association of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio With the Outcome of Diabetic Foot Ulcer. Cureus 2023; 15 (1): e33891. DOI: 10.7759/cureus.33891
7. Vatankhah N, Jahangiri Y, Landry GJ et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetic wound healing. J Vasc Surg 2017; 65 (2): 478–83. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.08.108
8. Li J, Chen Q, Luo X et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Positively Correlates to Age in Healthy Population. J Clin Lab Anal 2015; 29 (6): 437–43. DOI: 10.1002/jcla.21791
9. Adıyeke E, Adıyeke L. Neutrophil to lymphocte ratio and mean platelet volume may predict the development of the pressure ulcers. J Surg Med 2020; 4 (7): 578–81.
10. Xu S, Wang Y, Hu Z et al. Effects of neutrophil-to-lymphocyte ratio, serum calcium, and serum albumin on prognosis in patients with diabetic foot. Int Wound J 2023; 20: 1638–46. DOI: 10.1111/iwj. 14019
11. Gangemi S, Basile G, Merendino RA et al. Lower platelet count in healthy centenarians correlates with dispersion of the QT interval. Aging Clin Exp Res 2004; 16: 169–71. DOI: 10.1007/BF03324547
12. Chen M, Zhu Y, Wang J et al. The Predictive Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Levels of Diabetic Peripheral Neuropathy. J Pain Res 2021; 14: 2049–58. DOI: 10.2147/JPR.S304595
13. Ulandari R, Kurniawan LB, Nurahmi N, Muhadi D. Analysis of NLR in Type 2 Diabetes Mellitus with and without Diabetic Foot Ulcer. Indonesian J Clin Pathol Med Lab 2023; 29 (2): 185–8. DOI: 10.24293 /ijcpml.v29i2.1971
14. Altay F, Kuzi S, Altay M et al. Predicting diabetic foot ulcer infection using the neutrophil-to-lymphocyte ratio: a prospective study. J Wound Care 2019; 28: 601–7. 10.12968/jowc.2019.28.9.601
15. Zaid TM, Deepthi R, Maheshwari N, Vinayaka S. Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and PlateletLymphocyte Ratio in Diabetic Ulcer Patients. Int J Sci Res 2023; 12 (1): 802–6. DOI: 10.21275/ SR23120093259
16. Mineoka Y, Ishii M, Hashimoto Y et al. Platelet to lymphocyte ratio correlates with diabetic foot risk and foot ulcer in patients with type 2 diabetes. Endocrine J 2019; 66 (10): 905–13. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0477
17. Lee JS, Kim NY, Na SH et al. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. Medicine 2018; 97 (26): pe11138. DOI: 10.1097/MD.0000000000011138
18. Kurtul A, Duran M. The correlation between lymphocyte/monocyte ratio and coronary collateral circulation in stable coronary artery disease patients. Biomark Med 2017; 11 (1): 43–52. DOI: 10.2217/bmm-2016-0179
19. Xia Y, Xia C, Wu L et al. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. J Clin Med 2023; 12 (3): 1128. DOI: 10.3390/jcm12031128
20. Xie QK, Chen P, Hu WM et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor. J Transl Med 2018; 16: 273. DOI: 10.1186/s12967-018-1638-9
21. Wang Q, Zhu D. The prognostic value of systemic immune-inflammation index (SII) in patients after radical operation for carcinoma of stomach in gastric cancer. J Gastrointest Oncol 2019; 10 (5): 965–78. DOI: 10.21037/ jgo.2019.05.03
22. Interleukin-6 – an overview. Available at: https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/interleukin-6; accessed: 02.08.2023
23. Duman TT, Aktas G, Atak BM et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus. Afr Health Sci 2019; 19 (1): 1602–6. DOI: 10.4314/ahs.v19i1.35
24. Zhao W, Zhang Y, Hou L-S et al. The association between systemic inflammatory markers and sarcopenia: Results from the West China Health and Aging Trend Study (WCHAT). Arch Gerontol Geriatr 2021; 92: 104262. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104262

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тополянская Светлана Викторовна – д-р мед. наук, ГБУЗ ГВВ №3, доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: sshekshina@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4131-8432

Бубман Леонид Игоревич – зав. 7-м хирургическим отд-нием ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: bubmanleo@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-4195-3188

Карпов Виктор Викторович – врач 7-го хирургического отд-ния ГБУЗ ГВВ №3

Нечаев Алексей Игоревич – врач 7-го хирургического отд-ния ГБУЗ ГВВ №3

Хан Станислав Олегович – врач 7-го хирургического отд-ния ГБУЗ ГВВ №3

Коршунова Мария Алексеевна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: korshunova_m_a@student.sechenov.ru

Мелконян Георгий Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., гл. врач ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru;
ORCID: 0000-0002-4021-5044

Рачина Светлана Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Поступила в редакцию: 16.10.2023
Поступила после рецензирования: 18.10.2023
Принята к публикации: 19.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Svetlana V. Topolyanskaya – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, War Veterans Hospital №3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: sshekshina@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4131-8432

Leonid I. Bubman – Department Head, War Veterans Hospital №3. E-mail: bubmanleo@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-4195-3188

Viktor V. Karpov – Doctor, War Veterans Hospital №3

Aleksei I. Nechaev – Doctor, War Veterans Hospital №3

Stanislav O. Khan – Doctor, War Veterans Hospital №3

Mariia A. Korshunova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: korshunova_m_a@student.sechenov.ru

Georgii G. Melkonyan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Doctor, War Veterans Hospital №3.
E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

Svetlana A. Ratchina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru;
ORCID: 0000-0002-3329-7846

Leonid I. Dvoretsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: dvoretski@mail.ru

Received: 16.10.2023
Revised: 18.10.2023
Accepted: 19.10.2023

Правила подготовки рукописей для авторов

Составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в общей медицине» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальные статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:
- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, места работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводимых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводимого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:
- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где они находятся.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором.

Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:
- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («In»:), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.