

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

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

# КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

**ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА:  
акушерство, гинекология и репродуктология**

Выбор контрацептива  
для пациенток с масталгией  
Гестационный сахарный диабет:  
роль самоконтроля гликемии  
У беременной тромбоцитопения

Anti-ageing-медицина:  
конкретно об абстрактном  
Новый взгляд на патогенез  
эндометриальных полипов  
с использованием моноклеаров

№3 ТОМ 4  
2023



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 / №3

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА  
**Леонид Иванович Дворецкий,**

д-р мед. наук, проф.,  
ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»  
(Москва, Россия)  
EDITOR-IN-CHIEF

**Leonid I. Dvoretzky, D. Sci. (Med.), Prof., 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., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)  
EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE

**Mekan R. Orazov, D. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)**

**ММА «МЕДИАМЕДИКА»**

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сулова

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. Клара 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.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

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 31.03.2023.

Возрастное ограничение 16+

**СОДЕРЖАНИЕ****CONTENTS****АКУШЕРСТВО****Обзор**

Актуальные аспекты экстрагенитальной патологии: в фокусе – недостаточность секреторной функции щитовидной железы и дисфункциональные расстройства билиарного тракта  
М.Ю. Рожкова, Д.И. Трухан, Д.С. Иванова, В.В. Голошубина

6

**Клинический случай**

Ведение беременности у женщины с генетической тромбофилией, преэклампсией в личном анамнезе и эклампсией в семейном анамнезе  
Л.О. Бузын

12

**Лекция**

У беременной тромбоцитопения  
Л.И. Дворецкий

15

**Обзор**

Роль самоконтроля гликемии в снижении акушерских и перинатальных рисков при гестационном сахарном диабете  
Ф.Ф. Бурумкулова

22

**ГИНЕКОЛОГИЯ****Лекция**

Гормональная контрацепция у пациенток с эндометриозом: нивелируем выражи  
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов, Ю.Г. Абрамашвили

28

**Обзор**

Бесплодие, ассоциированное с аденомиозом. Обзор литературы  
М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.Б. Хамошина, Э.К. Баринаова, М.В. Царегородцева, И.В. Бесман, В.Ю. Ибрагимова

34

**Обзор**

Новый взгляд на патогенез эндометриальных полипов с использованием мононуклеаров  
М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, О.Ф. Пойманова, И.А. Муллина

41

**Лекция**

Факторы риска диспареунии, обусловленной дисфункцией мышц тазового дна: взгляд на проблему  
М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Е.С. Силантьева, Е.К. Астафьева

47

**Лекция**

Магнито-ИК-свето-лазер и озон в профилактике осложнений после медицинского аборта  
А.Э. Эседова, А.Ю. Исламова, Т.С. Магомедова, Ф.С. Мамедов

51

**Лекция**

Контрацептив, содержащий эстетрол и дроспиренон, как препарат выбора для пациенток с масталгией  
М.Р. Оразов, В.В. Ермаков

56

**Обзор**

Персонализированный подход к верификации диагноза и патогенетической терапии при доброкачественных заболеваниях молочной железы (обзор литературы)  
Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов, О.Г. Щербаклова

60

**Обзор**

Неизбежное старение или успешное взросление? Anti-ageing-медицина: конкретно об абстрактном  
М.Р. Оразов, Е.Д. Долгов

67

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ**

На приеме – пациентка с бесплодием  
М.Р. Оразов

77

**Пациентка с жалобами на кожный зуд**

Л.И. Дворецкий

79

**МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА****Резюме актуальных статей**

Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

81

**OBSTETRICS****Review**

Actual aspects of extragenital pathology: focus on insufficiency of the secretory function of the thyroid gland and dysfunctional disorders of the biliary tract  
M.Yu. Rozhkova, D.I. Trukhan, D.S. Ivanova, V.V. Goloshubina

6

**Clinical case**

Pregnancy management in a woman with inherited thrombophilia, personal history of preeclampsia and family history of eclampsias  
L.O. Buzyan

12

**Lecture**

Pregnant woman suffered from thrombocytopenia  
L.I. Dvoretzky

15

**Review**

The role of self-monitoring of blood glucose in reducing obstetric and perinatal risks associated with gestational diabetes mellitus  
F.F. Burumkulova

22

**GYNECOLOGY****Lecture**

Hormonal birth control in patients with endometriosis: leveling the turns  
M.R. Orazov, V.E. Radzinskii, E.D. Dolgov, Yu.G. Abramashvili

28

**Review**

Infertility associated with adenomyosis. Literature review  
M.R. Orazov, L.M. Mikhaleva, M.B. Khamoshina, E.K. Barinova, M.V. Tsaregorodtseva, I.V. Besman, V.Yu. Ibragimova

34

**Review**

The new perspective on the pathogenesis of endometrial polyps involving the use of mononuclear cells  
M.R. Orazov, L.M. Mikhaleva, O.A. Poymanova, I.A. Mullina

41

**Lecture**

Risk factors of dyspareunia associated with the pelvic floor dysfunction: perspective on the issue  
M.R. Orazov, M.B. Khamoshina, E.S. Silantyeva, E.K. Astafeva

47

**Lecture**

Magneto-IR-light-laser and ozone in prevention complications after a medical abortion  
A.E. Esedova, A.Yu. Islamova, T.S. Magomedova, F.S. Mamedov

51

**Lecture**

The estetrol-drospirenone-containing contraceptive as a drug of choice for patients with mastalgia  
M.R. Orazov, V.V. Ermakov

56

**Review**

Personalized approach to diagnosis verification and pathogenetic therapy in benign breast diseases (literature review)  
T.Yu. Pestrikova, E.A. Yurasova, I.V. Yurasov, O.G. Shcherbakova

60

**Review**

Inevitable aging or successful growing-up? Anti-aging medicine: the abstract in concrete terms  
M.R. Orazov, E.D. Dolgov

67

**CLINICAL CASE FOR SELF-MONITORING**

Infertile female patient on reception  
M.R. Orazov

77

**Female patient complaining of itchy skin**

Л.И. Дворецкий

79

**MED-LIBRARY****Abstract**

Relevant articles published in the specialized foreign journals

81

# 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 Алыкеновна,**

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 Саматовна,**

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)

### 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)

### 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 «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»  
(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)

**Синапальников Александр Игоревич,**

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

### УРОЛОГИЯ

**Аль-Шукри Адел 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

**Бирюкова Елена Валерьевна,**

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

**Батрак Галина Алексеевна,**

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

**Галстян Гагик Радикович,**

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

**Петунина Нина Александровна,**

чл.-кор. 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. Dvoretzky,**

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

### INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

**Bayan A. Ainabekova,**

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

**Dmitry I. Trukhan,**

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

### GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

**Dmitriy S. Bordin,**

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

**Natalia B. Gubergits,**

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

**Sergei I. Pimanov,**

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

**Ekaterina Yu. Plotnikova,**

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

**Venera S. Rakhmetova,**

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

**Aleksei A. Samsonov,**

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

### GYNECOLOGY

**Rushanya I. Gabidullina,**

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

**Svetlana O. Dubrovina,**

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

**Tatiana P. Zefirova,**

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

**Mekan R. Orazov,**

D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

**Tatyana Yu. Pestrikova,**

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

### HEMOSTASIOLOGY

**Evgenii V. Roitman,**

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

### DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

**Evgeniya V. Dvoryankova,**

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

**Irina M. Korsunskaya,**

D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (Moscow, Russia)

**Olga B. Tamrazova,**

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

### CARDIOLOGY

**Marat V. Ezhov,**

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

**Yurii A. Karpov,**

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

**Olga D. Ostroumova,**

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

**Igor V. Sergienko,**

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

### CLINICAL INVESTIGATIONS

**Kanat U. Batyrbekov,**

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

**Ilya V. Sivokozov,**

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

### CLINICAL PHARMACOLOGY

**Aleksandr S. Duhanin,**

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

**Sergei K. Zyryanov,**

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

### NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

**Elena S. Akarachkova,**

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

**Natalia V. Fedorova,**

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

**Pavel R. Kamchatnov,**

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

**Leonid B. Likhтерman,**

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

**Marina V. Putilina,**

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

**Maksim V. Zamergrad,**

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

### OTORHINOLARYNGOLOGY

**Sergei V. Ryazancev,**

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

**Valerii M. Svistushkin,**

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

### MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

**Alla S. Avedisova,**

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

**Vladimir E. Medvedev,**

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

**Yury P. Sivolap,**

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

### PULMONOLOGY

**Elena N. Popova,**

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

**Aleksandr I. Sinopal'nikov,**

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

**Andrei A. Zaycev,**

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

### UROLOGY

**Adel S. Al-Shukri,**

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

**Lev E. Belyi,**

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

**Vladimir V. Borisov,**

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

**Pavel I. Rasner,**

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

### ENDOCRINOLOGY

**Galina A. Batrak,**

D. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

**Elena V. Biryukova,**

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

**Gagik R. Galstyan,**

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

**Nina A. Petunina,**

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



# Актуальные аспекты экстрагенитальной патологии: в фокусе – недостаточность секреторной функции щитовидной железы и дисфункциональные расстройства билиарного тракта

М.Ю. Рожкова✉, Д.И. Трухан, Д.С. Иванова, В.В. Голошубина

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

✉marroj@mail.ru

## Аннотация

Важным аспектом прегравидарной подготовки являются оценка состояния здоровья женщины и выявление экстрагенитальной патологии. В представленном обзоре описаны две актуальные проблемы, связанные со здоровьем женщин репродуктивного возраста, недостаточное внимание к которым со стороны врача первого контакта (терапевта, врача общей практики) может в дальнейшем осложнить течение беременности: снижение гормональной функции щитовидной железы и дисфункциональные расстройства билиарного тракта. Рассмотрены основные патогенетические связи между недостаточностью секреторной функции щитовидной железы и функциональным состоянием билиарного тракта. Врачам первого контакта, в том числе и в рамках прегравидарной подготовки, целесообразно обследовать пациенток репродуктивного возраста с билиарными расстройствами на предмет возможного наличия тиреоидной недостаточности, что будет способствовать раннему выявлению экстрагенитальной патологии.

**Ключевые слова:** экстрагенитальная патология, прегравидарная подготовка, беременность, врач первого контакта, терапевт, врач общей практики, диагностика, гипотиреоз, дисфункциональные расстройства билиарного тракта.

**Для цитирования:** Рожкова М.Ю., Трухан Д.И., Иванова Д.С., Голошубина В.В. Актуальные аспекты экстрагенитальной патологии: в фокусе – недостаточность секреторной функции щитовидной железы и дисфункциональные расстройства билиарного тракта. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 6–11. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00215

## Actual aspects of extragenital pathology: focus on insufficiency of the secretory function of the thyroid gland and dysfunctional disorders of the biliary tract

Mariia Yu. Rozhkova✉, Dmitry I. Trukhan, Daria S. Ivanova, Viktoriia V. Goloshubina

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉marroj@mail.ru

## Abstract

An important aspect of preconception preparation is the assessment of a woman's health and the identification of extragenital pathology. In the presented review, there are two urgent problems related to the health of women of reproductive age, insufficient attention to which by the first contact doctor (therapist, general practitioner) can further complicate the course of pregnancy – a decrease in hormonal function of the thyroid gland and dysfunctional disorders of the biliary tract. The main pathogenetic links between the insufficiency of the secretory function of the thyroid gland and the functional state of the biliary tract are considered. It is advisable for first contact physicians, including as part of preconception preparation, to examine patients of reproductive age with biliary disorders for the possible presence of thyroid insufficiency, which will contribute to the early detection of extragenital pathology.

**Key words:** extragenital pathology, preconception preparation, pregnancy, first contact doctor, internist, general practitioner, diagnostics, hypothyroidism, dysfunctional disorders of the biliary tract.

**For citation:** Rozhkova M.Yu., Trukhan D.I., Ivanova D.S., Goloshubina V.V. Actual aspects of extragenital pathology: focus on insufficiency of the secretory function of the thyroid gland and dysfunctional disorders of the biliary tract. Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 6–11. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00215

Прегравидарная подготовка (от лат. *gravida* – беременная, *pre* – предшествие, предшествующий) включает в себя комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на адекватное зачатие, течение беременности и родов.

Важным аспектом прегравидарной подготовки являются оценка состояния здоровья женщины и выявление экстрагенитальной патологии (ЭГП). Основная ответственность и нагрузка на данном этапе ложится на врача первого контакта (участкового терапевта или врача общей практики) и подразумевает проведение

диагностических мероприятий по двум направлениям: выявление первичной (не связанной с беременностью) ЭГП и профилактика развития вторичной ЭГП, которая возникает при беременности [1].

Рассмотрим две актуальные проблемы, связанные со здоровьем женщин репродуктивного возраста, недостаточное внимание к которым со стороны врача первого контакта может в дальнейшем осложнить течение беременности: снижение гормональной функции щитовидной железы (ЩЖ) и дисфункциональные расстройства билиарного тракта (БТ), которые, как показывают ис-

следования последних лет, тесно взаимосвязаны между собой.

### Недостаточность секреторной функции ЩЖ

Заболевания ЩЖ занимают одно из центральных мест в клинической эндокринологии. Этот орган, по форме напоминающий бабочку, весит от 20 до 40 г, но его патология по распространенности делит пальму первенства с сахарным диабетом, намного опережая другие эндокринные нарушения. Значимость патологии ЩЖ особенно возросла в последние годы в связи с ростом йододефицитных состояний и последствиями аварий на АЭС в Чернобыле и Фукусиме. Гипотиреоз – клинический синдром, вызванный длительным стойким недостатком гормонов ЩЖ в организме или снижением их биологического эффекта на ткани-мишени [2, 3].

Распространенность манифестного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–2,0%, субклинического – до 10% у женщин и до 3% у мужчин. Ежегодная конверсия субклинического гипотиреоза в манифестный составляет 5–18%. Наибольшая распространенность частоты гипотиреоза отмечена среди женщин старшей возрастной группы, где этот показатель достигает 12% [4].

Гипотиреоз является одним из самых частых нарушений функционального состояния ЩЖ, что делает эту клиническую проблему актуальной для врачей разных специальностей. В настоящее время доступность лабораторной диагностики позволяет безошибочно установить диагноз «гипотиреоз» [4].

### Гипотиреоз и беременность

Наличие первичного гипотиреоза у женщин является одной из причин нарушения репродуктивной функции, и при некомпенсированном гипотиреозе без заместительной терапии вероятность наступления беременности крайне мала. Однако при гипотиреозе легкой степени или при его медикаментозной компенсации наступление беременности возможно; за исключением регионов с явной нехваткой йода, дети при этом рождаются здоровыми. Самыми частыми причинами первичного гипотиреоза у беременных являются его послеоперационные формы либо исход аутоиммунного тиреоидита.

В Федеральных клинических рекомендациях 2021 г. [5] отмечено, что для исключения гипотиреоза рекомендуется исследовать функцию ЩЖ: исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и уровня свободного тироксина (Т<sub>4</sub>) сыворотки крови на этапе планирования беременности женщинам, у которых ранее было выявлено повышение уровня антител к ЩЖ и/или ультразвуковые признаки аутоиммунного тиреоидита. У этих женщин рекомендуется контролировать уровень ТТГ в каждом триместре беременности [5].

Если имеется дефицит йода и не проводится коррекция, то велика вероятность развития в последующем грубых нарушений в интеллектуальной сфере будущего ребенка. Гипотиреоз может представлять угрозу для бе-

ременной (аборт, токсикоз, преэклампсия, отслойка плаценты, анемия, слабость родовой деятельности, послеродовые кровотечения) и ребенка (нарушение развития мозга и скелета), необходимость безотлагательного начала терапии при его диагностике в манифестной и субклинической форме не вызывает сомнений.

При гипотиреозе, диагностированном во время беременности, сразу необходимо назначить полную заместительную дозу левотироксина натрия [5] из расчета 2,3 мкг/кг [6, 7]. Если женщина до беременности принимала препараты гормонов ЩЖ, то исходную дозу необходимо увеличить на 20–30% [5] в связи с возрастающей потребностью по причине влияния специфических факторов, стимулирующих ЩЖ во время беременности (увеличение продукции тироксинсвязывающего глобулина, усиление экскреции йода с мочой и трансплацентарного переноса йода, дейодирование тиреоидных гормонов в плаценте).

Основная сложность в реальной клинической практике для практикующего врача заключается в неспецифичности симптомов гипотиреоза и обусловленной этим обстоятельством необходимости вовремя заподозрить гипотиреоз на основании данных клинической картины. Выделяется большое число различных клинических «масок» гипотиреоза, и в рамках терапевтической «маски» гипотиреоза одним из проявлений гипотиреоза могут быть дисфункциональные расстройства БТ [8, 9].

### Патология БТ у женщин

Патология БТ выявляется у женщин в 3–10 раз при различных нозологических формах чаще, чем у мужчин. Заболевания БТ часто впервые дебютируют у женщин во время беременности вследствие механического и гормональнообусловленного холестаза, замедления моторики желчевыводящих путей и желчного пузыря во вторую половину беременности, повышения литогенности желчи, развития запоров беременных [10–12].

Более частому развитию билиарной патологии у женщин способствует ряд факторов:

- 1) влияние женских половых гормонов и гормональной дисфункции на пузырный и другие желчевыводящие протоки (подтверждением этой связи является появление клинических симптомов билиарной дисфункции непосредственно перед менструальным циклом и во время него);
- 2) прием пероральных контрацептивов и эстрогензаместительной терапии;
- 3) характерный для женщин грудной тип дыхания, при котором движения диафрагмы ограничены, что также может способствовать застою желчи, по сравнению с брюшным типом дыхания у мужчин;
- 4) более частое применение низкокалорийных диет и голодания с целью похудения, что повышает литогенность желчи;
- 5) меньшее по сравнению с мужчинами употребление жидкости;

6) большая распространенность психосоматических реакций в ответ на стресс и эмоциональные факторы среди женщин [13–15].

К факторам риска формирования/обострения дисфункциональных расстройств БТ и появления билиарного сладжа во время беременности относятся отягощенная наследственность по желчнокаменной болезни, указание в анамнезе на наличие дисфункциональных расстройств БТ ранее или эпизоды наличия застоя желчи (билиарного сладжа) по данным ультразвукового исследования, применение препаратов половых гормонов во время беременности, более старший возраст пациенток, синдром поликистозных яичников, дислипидемия, использование программ вспомогательных репродуктивных технологий для наступления беременности и многоплодная беременность [16].

Своевременная диагностика и лечение внепеченочного холестаза на этапе прегравидарной подготовки представляются важным и в связи с увеличением частоты развития внутрипеченочного холестаза при беременности (ВХБ). ВХБ – это обратимое, часто наследственное холестатическое заболевание печени, характерное только для беременности, проявляющееся появлением кожного зуда, повышением уровня общих желчных кислот (ЖК) в крови, манифестирующее в конце II или в начале III триместра беременности (30–32-й неделе беременности) и спонтанно прекращающееся через 2–3 нед после родоразрешения. Клиническое значение ВХБ заключается в потенциальном риске для плода (спонтанные или ятрогенные преждевременные роды, асфиксия во время родов, антенатальная гибель плода) [17, 18].

### **Взаимосвязь гипофункции ЩЖ и дисфункции БТ**

Рассмотрим основные патогенетические связи между недостаточностью секреторной функции ЩЖ и функциональным состоянием БТ.

Тиреоидные гормоны контролируют работу большинства органов, обеспечивая гомеостаз всего организма. Необходимым условием нормального функционирования ЩЖ и синтеза тиреоидных гормонов является йод [19]. В эндемичных по йоду регионах йододефицит приводит к развитию гипотиреоза и вторичной гипертрофии ЩЖ [20].

Важным последствием тиреоидной недостаточности является отсутствие стимуляции гладкой мускулатуры органов пищеварения, в частности билиарная дисфункция. Замедление сократительной активности желчного пузыря приводит к снижению пассажа ЖК в полость кишечника и сопровождается целым рядом последствий, которые, оказывая негативное влияние на гормоны ЩЖ, способствуют еще большему прогрессированию гипотиреоза.

Известным фактом является то, что первичные ЖК, наиболее важными из которых являются холевая и хенодезоксихолевая кислоты, синтезируются в печени из холестерина с участием цитохрома P450 [21]. Затем они с током желчи поступают в кишечник и участвуют в пи-

щеварении в виде желчных солей. Более 95% всасывается в подвздошной кишке, а оставшиеся 5% поступают в составе химуса в толстую кишку. Там при участии микробиоты кишечника они деконъюгируются и дегидроксируются во вторичные ЖК: дезоксихолевую, литохолевую и урсодезоксихолевую [22]. Микроорганизмы, ответственные за превращение первичных ЖК во вторичные, представляют преимущественно роды *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* и *Clostridia*, причем последние выступают наиболее активными участниками данного процесса [23].

Вторичные ЖК, попадая в просвет кишечника, являются потенциальными регуляторами системного гомеостаза. Они участвуют в процессах, регулирующих основной обмен, а также оказывают влияние на уровень ТТГ [24]. Их эффекты заключаются во взаимодействии с двумя видами рецепторов в печени: с фарнезоидным X-рецептором и рецептором G-сопряженного белка, который специфичен для рецептора ЖК [25]. Последний модулирует основной обмен, в том числе влияя на чувствительность к инсулину. Он отвечает за активацию йодтирониндейодиназы 2-го типа, которая катализирует превращение Т4 в трийодтиронин (Т3). Фарнезоидный рецептор регулирует энтерогепатическую циркуляцию ЖК и их биосинтез через цитохром CYP7A1 [25]. Следовательно, это механизм саморегуляции, обеспечивающий баланс синтеза этих кислот. Однако необходимо подчеркнуть, что гомеостаз ЖК в основном контролируется гормонами ЩЖ, которые также влияют на печеночный цитохром CYP7A1, регулируют скорость синтеза ЖК и могут дополнительно увеличивать их отток в печень и кишечник [26].

Более того, изменение соотношения первичных и вторичных ЖК под контролем гормонов ЩЖ стимулирует распад холестерина. Пониженный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) наблюдается при гипертиреозе, а гипотиреоз сопровождается его повышением [27]. Также было продемонстрировано, что Т3 снижает уровень холестерина ЛПНП при одновременном подавлении пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [28], играющей важную роль в обмене липидов. Основным механизмом действия PCSK9 заключается в регулировании количества рецепторов ЛПНП на клеточной мембране гепатоцитов. Повышенная активность PCSK9 значительно ускоряет деградацию рецепторов ЛПНП и приводит к увеличению концентрации атерогенных классов липопротеинов. А пониженная активность PCSK9, напротив, сопровождается уменьшением концентрации ЛПНП и снижением риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Второй недавно обнаруженный и менее изученный механизм проатерогенного действия PCSK9 заключается в усилении воспалительных процессов в атеросклеротической бляшке и развития атеротромбоза [27].

Известно, что существует различие соотношения первичных и вторичных ЖК у пациентов с разными нарушениями функции ЩЖ. Исследователи из Шаньдуня

(Китай) продемонстрировали, что у пациентов с субклиническим гипотиреозом уровень ЖК в сыворотке крови снижен [29]. Ученые из пекинского университета (Китай) сообщили, что наиболее значимой вторичной ЖК при гипотиреозе явилась дезоксихолева кислота, тогда как гликодезоксихолева кислота чаще выявлялась у пациентов с гипертиреозом [30]. В другом китайском исследовании [31] было зафиксировано значительное снижение уровня хенодезоксихолевой, гликодезоксихолевой и дезоксихолевой кислоты у пациентов с гипертиреозом с повышением уровня холевой кислоты и снижением гликодезоксихолевой кислоты у лиц с гипотиреозом.

Одним из многочисленных эффектов ЖК, особенно урсодезоксихолевой кислоты, является их антимикробное действие, защищающее кишечник от чрезмерного роста бактерий. В пилотном исследовании, проведенном корейскими учеными [32], было показано, что урсодезоксихолева кислота уменьшает симптомы функциональной диспепсии, вызванной синдромом избыточного бактериального роста (СИБР), у пациентов с гипотиреозом.

Согласно литературным данным, СИБР часто сопровождает гипотиреоз [21, 23, 29, 33]. Состав кишечной микрофлоры, в свою очередь, влияет на циркуляцию гормонов ЩЖ между печенью и кишечником. В экспериментальном исследовании ученых из США показано, что наиболее эффективными путями всего метаболизма йодтиронина являются дейодирование и конъюгация [34]. Дейодиназы хаотично располагаются в периферических тканях, обеспечивая обмен гормонов ЩЖ. Авторами установлено, что активность дейодиназы 2 и 3-го типов в кишечной стенке эмбрионов крыс выше, чем у взрослых крыс.

В итальянском исследовании [35] получены данные, подтверждающие активность дейодиназы в кишечнике человека. Конъюгация является следующим этапом метаболизма йодтиронина, включая этерификацию фенольной гидроксильной группы серной кислотой или этерификацию глюкуроновой кислотой, известную, соответственно, как сульфоконъюгирование и глюкуроконъюгирование. Целью этих реакций является повышение растворимости йодтиронина в воде, что, с одной стороны, облегчает его выведение с мочой, а с другой – снижает его выделение с желчью и всасывание в кишечнике. Точнее говоря, сульфоконъюгация приводит к повышению уровня неактивных метаболитов, тогда

как глюкуроконъюгация производит значительные количества конъюгированного Т<sub>4</sub>, который секретируется в просвет кишечника с желчью.

Кишечные бактерии, особенно *Peptococcus productus*, способны гидролизовать конъюгаты йодтиронина или их деконъюгировать благодаря присутствию β-глюкуронидазы, активность которой в кишечной микробиоте была продемонстрирована нидерландскими исследователями [36, 37]. В рамках дальнейших исследований [38] авторы предположили, что кишечные бактерии способны абсорбировать йодтиронин в деконъюгированной форме и, следовательно, могут служить резервуаром гормона в кишечнике и даже могут конкурировать с альбуминами за его связывание [39]. В экспериментальных исследованиях также было продемонстрировано, что кишечник является крупнейшим экстрагидрофильным депо йодтиронина. Гормон может повторно поступать в системный кровоток, минуя энтерогепатический цикл йодтиронина [40, 41].

Таким образом, на сегодняшний момент существует достаточно доказательств того, что дисбаланс гормонов ЩЖ приводит к нарушению вторичного метаболизма ЖК, который, в свою очередь, провоцирует целый ряд нарушений: повышение атерогенных фракций холестерина, развитие СИБР в кишечнике и диспепсии. В дальнейшем эти процессы замыкают порочный круг, приводя к инактивации тиреоидных гормонов, чем вызывают декомпенсацию патологического процесса.

С учетом изложенного врачам первого контакта, в том числе и в рамках прегравидарной подготовки, целесообразно обследовать пациенток репродуктивного возраста с билиарными расстройствами на предмет возможного наличия тиреоидной недостаточности (ультразвуковое исследование ЩЖ, исследование концентрации в крови Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, ТТГ, антител к тиреопероксидазе, антител к рецепторам ТТГ, антител к тиреоглобулину). Перспективным направлением для надежной коррекции тиреоидной патологии в составе комбинированной терапии является использование препаратов ЖК, в частности урсодезоксихолевой кислоты.

Знание возможных патогенетических связей между недостаточностью секреторной функции ЩЖ и функциональным состоянием БТ будет способствовать ранней диагностике ЭГП.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

1. Трухан Д.И., Белкина Л.В. Роль и место терапевта в прегравидарной подготовке и диагностике экстрагенитальной патологии. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 1 (1): 10–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48510169> [Trukhan D.I., Belkina L.V. Rol' i mesto terapevta v pregravidarnoi podgotovke i diagnostike ekstragenital'noi patologii. Klinicheskii razbor v akusherstve, ginekologii i reproduktologii. 2021; 1 (1): 10–7 (in Russian).]
2. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний. Новокузнецк: Полиграфист, 2015. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25410332> [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh endokrinnnykh i gematologicheskikh zabolevanii. Novokuznetsk: Poligrafist, 2015. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25410332> (in Russian).]
3. Трухан Д.И., Викторова И.А. Нейрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СпецЛит, 2017. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36478198> [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Nefrologiia. Endokrinologiia. Gematologiia. SPb.: SpetsLit, 2017. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36478198> (in Russian).]

4. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багшиева Н.В. Клиника, диагностика и лечение основных гематологических и эндокринных заболеваний. Новокузнецк: Полиграфист, 2021. <https://elibrary.ru/item.asp?id=45609234> [Trukhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh gematologicheskikh i endokrinnykh zabolevaniy. Novokuznetsk: Poligrafist, 2021. <https://elibrary.ru/item.asp?id=45609234> (in Russian).]
5. Клинические рекомендации. Гипотиреоз. 2021. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/531\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/531_3) [Klinicheskie rekomendatsii. Gipotireoz. 2021. Odobreno Nauchno-prakticheskim sovetom Minzdrava Rossii. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/531\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/531_3) (in Russian).]
6. Платонова Н.М. Гипотиреоз и беременность. Поликлиника. 2014; 2: 7–11. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22454411> [Platonova N.M. Gipotireoz i beremennost'. Poliklinika. 2014; 2: 7–11. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22454411> (in Russian).]
7. Каминский А.В., Татарчук Т.Ф. Гипотиреоз и беременность: новые рекомендации по особенностям диагностики и тактике лечения. Международный эндокринологический журнал. 2017; 2: 152–7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29145531> [Kaminskii A.V., Tatarchuk T.F. Gipotireoz i beremennost': novye rekomendatsii po osobennostiam diagnostiki i taktike lecheniia. Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal. 2017; 2: 152–7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29145531> (in Russian).]
8. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина, 2016. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27499786> [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differentsial'nyi diagnost osnovnykh gastroenterologicheskikh sindromov i simptomov. M.: Prakticheskaiia meditsina, 2016. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27499786> (in Russian).]
9. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных симптомов и синдромов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Новокузнецк: Полиграфист, 2022. <https://elibrary.ru/item.asp?id=48177755> [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differentsial'nyi diagnost osnovnykh simptomov i sindromov pri zabolevaniiah zheludochno-kishechnogo trakta. Novokuznetsk: Poligrafist, 2022. <https://elibrary.ru/item.asp?id=48177755> (in Russian).]
10. Трухан Д.И., Викторова И.А., Лялюкова Е.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. СПб.: СпецЛит, 2011. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22308744> [Trukhan D.I., Viktorova I.A., Lialukova E.A. Bolezni zhelchnogo puzyrja i zhelchevyvodiaschchikh putei. SPb.: SpetsLit, 2011. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22308744> (in Russian).]
11. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? Медицинский совет. 2016; 14: 109–15. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-14-109-115 [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Bolezni zhelchnogo puzyrja i zhelchevyvodiaschchikh putei v praktike vracha pervogo kontakta. Pассивное ozhidanie ili aktivnoe nabljudenie? Meditsinskii sovet. 2016; 14: 109–15. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-14-109-115 (in Russian).]
12. Трухан Д.И., Викторова И.А., Иванова Д.С. Актуальные аспекты диагностики и лечения заболеваний билиарного тракта. Омск, 2019. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41202403> [Trukhan D.I., Viktorova I.A., Ivanova D.S. Aktual'nye aspekty diagnostiki i lecheniia zabolevaniy biliarnogo trakta. Omsk, 2019. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41202403> (in Russian).]
13. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Патология желчевыводящей системы у женщин: особенности патогенеза, течения, коррекции и профилактики. Consilium Medicum. 2013; 6: 51–4. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20267640> [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Patologiya zhelchevyvodiaschchei sistemy u zhenshchin: osobennosti patogenez, techeniia, korreksii i profilaktiki. Consilium Medicum. 2013; 6: 51–4. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20267640> (in Russian).]
14. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. Новокузнецк: Полиграфист, 2013. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25762612> [Trukhan D.I., Filimonov S.N., Tarasova L.V. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh zabolevaniy zhelchnogo puzyrja i zhelchevyvodiaschchikh putei. Novokuznetsk: Poligrafist, 2013. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25762612> (in Russian).]
15. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Заболевания билиарного тракта у женщин. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 5: 85. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22569262> [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Zabolevaniia biliarnogo trakta u zhenshchin. Eksperimental'naia i klinicheskaya gastroenterologiya. 2014; 5: 85. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22569262> (in Russian).]
16. Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В. Факторы риска и особенности лечения билиарного сладжа во время беременности. Consilium Medicum. 2018; 6: 37–40. <https://elibrary.ru/item.asp?id=35591147> [Uspenskaia Iu.B., Sheptulin A.A., Kuznetsova I.V. Faktory riska i osobennosti lecheniia biliarnogo sladzha vo vremia beremennosti. Consilium Medicum. 2018; 6: 37–40. <https://elibrary.ru/item.asp?id=35591147> (in Russian).]
17. Gardiner FW, McCuaig R, Arthur C et al. The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective clinical audit review. Obstet Med 2019; 12 (3): 123–8. DOI: 10.1177/1753495X18797749
18. Клинические рекомендации. Внутривеночный холестаз при беременности. 2020. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/289\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/289_1) [Klinicheskie rekomendatsii. Vnutriphechenochnyi kholestaz pri beremennosti. 2020. Odobreno Nauchno-prakticheskim sovetom Minzdrava Rossii. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/289\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/289_1) (in Russian).]
19. Cuan-Baltazar Y, Soto-Vega E. Microorganisms associated to thyroid autoimmunity. Autoimmun Rev 2020; 19: 102614. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102614
20. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull 2011; 99: 39–51. PMID: 21893493. DOI: 10.1093/bmb/ldro30
21. Marlicz W, Yung DE, Skonieczna-Żydecka K et al. From clinical uncertainties to precision medicine: The emerging role of the gut barrier and microbiome in small bowel functional diseases. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2017; 11: 961–78. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343664
22. Chiang JYL. Regulation of bile acid synthesis: Pathways, nuclear receptors, and mechanisms. J Hepatol 2004; 40: 539–51. DOI: 10.1016/j.jhep.2003.11.006
23. Mori K, Nakagawa Y, Ozaki H. Does the gut microbiota trigger Hashimoto's thyroiditis? Discov Med 2012; 14: 321–6. DOI: 10.1016/j.tim.2017.11.002
24. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? Nutrients 2020; 12: 1769. DOI: 10.3390/nu12061769
25. Sonne DP. Mechanisms in endocrinology: FXR signalling: A novel target in metabolic diseases. Eur J Endocrinol 2021; 184: R193–R205. DOI: 10.1530/EJE-20-1410
26. Pols TW, Noriega LG, Nomura M et al. The bile acid membrane receptor TGR5: A valuable metabolic target. Dig Dis 2011; 29: 37–44. DOI: 10.1159/000324126
27. Thomas C, Auwerx J, Schoonjans K. Bile acids and the membrane bile acid receptor TGR5-Connecting nutrition and metabolism. Thyroid 2008; 18: 167–74. DOI: 10.1089/thy.2007.0255
28. Bonde Y, Breuer O, Lütjohann D et al. Thyroid hormone reduces PCSK9 and stimulates bile acid synthesis in humans. J Lipid Res 2014; 55: 2408–15. DOI: 10.1194/jlr.M051664
29. Song Y, Zhao M, Zhang H et al. Thyroid-Stimulating hormone levels are inversely associated with serum total bile acid levels: A Cross-Sectional study. Endocr Pract 2016; 22: 420–6. DOI: 10.2174/1871530321666210101165648
30. Qi X, Yun C, Pang Y, Qiao J. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. Gut Microbes 2021; 13: 1–21. DOI: 10.1080/19490976.2021.1894070
31. Liu J, Fu J, Jia Y et al. Serum metabolomic patterns in patients with autoimmune thyroid disease. Endocr Pract 2020; 26: 82–96. DOI: 10.21203/rs.3.rs-47596/v1
32. Kim B-T, Kim K-M, Kim K-N. The Effect of Ursodeoxycholic Acid on Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Functional Dyspepsia: A Pilot Randomized Controlled Trial. Nutrients 2020; 12: 1410. DOI: 10.3390/nu12051410
33. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2022. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776> [Tarasova L.V., Trukhan D.I. Bolezni kishechnika. Klinika, diagnostika i lechenie. SPb.: SpetsLit, 2022. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776> (in Russian).]
34. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. J Clin Invest 2006; 116 (10): 2571–9. DOI: 10.1172/JCI29812

35. Sabatino L, Iervasi G, Ferrazzi P et al. A study of iodothyronine 5'-monodeiodinase activities in normal and pathological tissues in man and their comparison with activities in rat tissues. *Life Sci* 2000; 68: 191–202. DOI: 10.1016/S0024-3205(00)00929-2
36. De Herder WW, Hazenberg MP, Pennock-Schröder AM et al. Rapid and bacteria-dependent in vitro hydrolysis of iodothyronine-conjugates by intestinal contents of humans and rats. *Med Biol* 1986; 64 (1): 31–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3724259/>
37. Hazenberg MP, de Herder WW, Visser TJ. Hydrolysis of iodothyronine conjugates by intestinal bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 1988; 4 (1): 9–16. DOI: 10.1111/j.1574-6968.1988.tb02709.x-ii
38. Rutgers M, Heusdens FA, Bonthuis F et al. Enterohepatic circulation of triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in rats: importance of the microflora for the liberation and reabsorption of T<sub>3</sub> from biliary conjugates. *Endocrinology* 1989; 125 (6): 2822–30. DOI: 10.1210/endo-125-6-2822
39. Nguyen TT, DiStefano JJ, Yamada H, Yen YM. Steady state organ distribution and metabolism of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in intestines, liver, kidneys, blood, and residual carcass of the rat in vivo. *Endocrinology* 1993; 133: 2973–83. DOI: 10.1210/endo.133.6.8243325
40. Virili C, Centanni M. Does microbiota composition affect thyroid homeostasis? *Endocrine* 2014; 49: 583–7. DOI: 10.1007/s12020-014-0509-2
41. Skonieczna-Żydecka K, Jakubczyk K, Maciejewska-Markiewicz D et al. Gut Biofactory-Neurocompetent Metabolites within the Gastrointestinal Tract. *A Scoping Review. Nutrients* 2020; 12: 3369. DOI: 10.3390/nu12113369

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Рожкова Мария Юрьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: marroj@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7695-149X

**Marīia Yu. Rozhkova** – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: marroj@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7695-149X

**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

**Dmitry I. Trukhan** – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

**Иванова Дарья Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4145-7969

**Daria S. Ivanova** – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4145-7969

**Голошубина Виктория Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vikulka03@mail.ru

**Viktorīia V. Goloshubina** – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: vikulka03@mail.ru

Поступила в редакцию / Received: 15.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 21.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023



# Ведение беременности у женщины с генетической тромбофилией, преэклампсией в личном анамнезе и эклампсией в семейном анамнезе

Л.О. Бузян✉

Центр репродукции и генетики «Нова Клиник», Москва, Россия  
✉liduhe@inbox.ru

## Аннотация

Одним из важнейших аспектов работы, направленной на снижение частоты преэклампсии, является максимально полная и своевременная оценка факторов риска каждой пациентки. Так, отягощенный семейный анамнез как фактор риска по преэклампсии учитывается не всегда. В клиническом примере у пациентки во время первой беременности был проигнорирован факт эклампсии у матери, профилактика не была назначена. Беременность завершилась преждевременными родами по причине тяжелой преэклампсии. При обследовании подтверждена наследственная тромбофилия – гетерозиготное носительство мутации Лейден. Следующая беременность протекала на фоне назначения антитромботических препаратов, низкомолекулярного гепарина и низких доз ацетилсалициловой кислоты без осложнений и завершилась своевременными родами.

**Ключевые слова:** преэклампсия, тромбофилия, мутация Лейден, ацетилсалициловая кислота, низкомолекулярный гепарин, преждевременные роды.

**Для цитирования:** Бузян Л.О. Ведение беременности у женщины с генетической тромбофилией, преэклампсией в личном анамнезе и эклампсией в семейном анамнезе. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 12–14. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00216

## Pregnancy management in a woman with inherited thrombophilia, personal history of preeclampsia and family history of eclampsias

Lidiya O. Buzyan✉

Centre for Reproductive Medicine and Genetics "Nova Clinic", Moscow, Russia  
✉liduhe@inbox.ru

## Abstract

One of the most important aspects of reducing the incidence of preeclampsia is the most complete and timely assessment of risk factors for each patient. One of the well-known, but often overlooked, risk factors is a family history of preeclampsia. In the history of our patient during her first pregnancy the fact of her mother's eclampsia was ignored, antithrombotic medication were not prescribed, and the pregnancy has ended in premature birth due to severe preeclampsia. The examination confirmed inherited thrombophilia – Leiden mutation. The next pregnancy was managed with appointment of antithrombotic medication – low molecular weight heparin and low doses of acetylsalicylic acid, without complications and ended in timely delivery.

**Key words:** preeclampsia, thrombophilia, Leiden mutation, acetylsalicylic acid, low molecular weight heparin, preterm birth.

**For citation:** Buzyan L.O. Pregnancy management in a woman with inherited thrombophilia, personal history of preeclampsia and family history of eclampsias. Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 12–14. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00216

Гипертензивные расстройства во время беременности остаются одной из ведущих причин материнской (10–15%) и перинатальной (20–25%) смертности [1]. При этом, несмотря на внедренные алгоритмы выделения групп риска и профилактики, распространенность преэклампсии растет. В 2016 г. в России частота умеренной преэклампсии составляла 24,8 на 1 тыс. родов, а в 2020 г. – 28,3 на 1 тыс. родов, тогда как для тяжелой преэклампсии частота увеличилась с 7,3 до 9,3 на 1 тыс. родов за аналогичный период.

При этом большинство случаев преэклампсии являются потенциально предотвратимыми при надлежащем ведении, включающем максимально раннюю и полную оценку факторов риска и назначение профилактики, в частности низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) в период инвазии трофобласта.

Назначение низких доз АСК рекомендовано с 12 нед беременности. Однако не менее важным и перспективным с точки зрения профилактики плацента-ассоциированных осложнений является назначение антитромботических препаратов в период до 12 нед. В частности, рассматривается назначение профилактических доз низкомолекулярного гепарина с момента наступления беременности до 12 нед. Клинические исследования по изучению эффективности низкомолекулярного гепарина для профилактики преэклампсии демонстрируют противоречивые результаты, однако складывается впечатление, что не подтверждающие эффективность результаты могут быть обусловлены особенностями дизайна исследований (в частности, достаточно поздним включением пациенток, на сроках беременности более 8–9 нед, когда влияние на течение первой волны инва-

зии трофобласта уже невозможно). На сегодняшний день накоплен обширный клинический опыт успешного применения препаратов гепарина на ранних сроках беременности и имеется совокупность клинических исследований, подтверждающих перспективность данного подхода [2].

Патогенетическое обоснование назначения низкомолекулярных гепаринов в группе риска по преэклампсии включает доказанное влияние препаратов данной группы на ключевые звенья развития патологических процессов при формировании морфологического субстрата плацентарных осложнений. Помимо антикоагуляционного эффекта, это торможение миграции и пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, гипополипидемическое действие, регулирование выработки и эффектов эндотелина-1, ингибирование фосфодиэстеразы, повышение биодоступности оксида азота [3], увеличение концентрации sFLT-1 [4].

Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» от 2021 г. содержат информацию о факторах риска, среди которых указывается семейный анамнез по преэклампсии.

На практике, пожалуй, именно этот фактор риска чаще всего остается недооцененным ввиду ряда причин. Во-первых, на рутинном амбулаторном приеме далеко не всегда сбор акушерского семейного анамнеза входит в структуру обязательного расспроса женщины, впервые обратившейся в женскую консультацию для постановки на диспансерный учет во время беременности. Во-вторых, при сборе акушерского семейного анамнеза возможно использование формулировок, которые могут быть неверно поняты пациенткой, что ведет к искажению восприятия вопроса и, как следствие, получению врачом недостоверной информации. Так, очевидно, что малопродуктивным будет использование фраз вроде «Была ли у вашей матери преэклампсия во время беременности?». Более корректной и доступной формулировкой может быть: «Рассказывала ли вам мама или другие родственницы, что у них повышалось давление во время беременности или во время родов?». Если пациентка указывает на то, что родилась недоношенной (что также обычно удается установить только при активном расспросе), уточнить, не были ли преждевременные роды у матери связаны с повышением давления. В-третьих, бесспорно, сами пациентки зачастую не знают подробностей семейного акушерского анамнеза, и в этом случае следует попросить их при возможности уточнить вопросы, связанные с повышением давления при беременности у матери, тети, сестры, и донести до врача, если ответы окажутся положительными.

На амбулаторных приемах бывали случаи, когда пациентка непосредственно во время консультации по телефону связывалась с матерью и узнавала детали семейного анамнеза, крайне важные для определения лечебной тактики.

## Клинический пример

В сентябре 2021 г. на консультативный прием врача терапевта-гемостазиолога обратилась женщина в возрасте 30 лет с самопроизвольно наступившей беременностью в сроке 9 нед. На первичном приеме жалоб не предъявляла, однако, по данным ультразвукового исследования, беременность была осложнена отслойкой хориона.

*Из анамнеза:* в 2019 г. у женщины первая самостоятельная беременность завершилась экстренным оперативным родоразрешением на сроке 34 нед гестации в связи с развитием тяжелой преэклампсии. Течение первой беременности было осложнено отслойкой плодного яйца на сроке 5 нед. Далее с 17 нед регистрировалось повышение артериального давления (АД) до 130/85 мм рт. ст. с отечностью (привычное АД отмечает в пределах 110/70 мм рт. ст.). Отечный синдром прогрессировал. Однако лечащим врачом не были назначены антигипертензивные и антитромботические препараты. Женщина получала рекомендации по коррекции водно-солевого режима и самоконтролю АД. Непосредственно перед родоразрешением АД возросло до 190 мм рт. ст., была зафиксирована протеинурия, выполнено экстренное кесарево сечение. Родился ребенок массой 2200 г, в настоящее время развивается по возрасту.

На момент обращения пациентка принимала препарат микронизированного прогестерона вагинально в дозе 400 мг/сут, дипиридамола в течение нескольких дней (приблизительно с 8 нед гестации), поливитамины для беременных, йодид калия и препарат магния с витамином В<sub>6</sub>.

*Сопутствующие соматические заболевания:* хронический тонзиллит, калькулезный холецистит, атопический дерматит при контакте со средствами бытовой химии, варикозное расширение вен нижних конечностей с венозной недостаточностью 1-й степени.

Рост – 164 см, масса тела – 62 кг, индекс массы тела – 23,1 кг/м<sup>2</sup> (норма).

Обращает на себя внимание семейный анамнез. У матери пациентки в родах развилась эклампсия, потребовавшая реанимационных мероприятий для матери и новорожденного; оба были в дальнейшем благополучно выписаны домой. Причем активный расспрос пациентки не потребовался для уточнения наследственного анамнеза, она самостоятельно рассказала о неблагоприятных родах своей матери, употребив термин «эклампсия». И так же, со слов пациентки, она рассказывала о семейном анамнезе врачу-гинекологу при постановке на учет во время первой беременности. Однако, несмотря на это, не была отнесена в группу риска и не получала антитромботическую профилактику. Очевидно, что в данном случае развившаяся преэклампсия стала закономерным исходом, который потенциально возможно было предотвратить.

Также на первичном приеме были предоставлены результаты обследования на врожденные и приобретенные тромбофилии:

- гомоцистеин – 5,4 мкмоль/л от 31.08.2021 (норма);
- антитромбин – 91%, протеин С – 97%, протеин S – 80% от 31.08.2021 (норма);
- волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, бета-2-гликопротеину, аннексину, комплексу фосфатидилсерин-протромбин отрицательные от 31.08.2021;
- гетерозиготное носительство мутации Лейден, гомозиготное носительство полиморфизмов в генах PAI-1 4G/4G и MTHFR.

Установлен диагноз: беременность 9 нед. Отягощенный акушерский анамнез (преэклампсия, преждевременные роды). Генетическая тромбофилия – гетерозиготное носительство мутации Лейден. Отягощенный семейный акушерский анамнез. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Хронический тонзиллит вне обострения. Хронический калькулезный холецистит вне обострения. Атопический дерматит.

Были даны рекомендации: начать прием низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе, отменив дипиридамол. Затем, на сроке 12–13 нед, выполнить анализ крови на тромбодинамику спустя не менее чем 24 ч после инъекции низкомолекулярного гепарина и обратиться на повторную консультацию.

На повторном приеме в 12 нед по результатам теста тромбодинамики были зафиксированы гиперкоагуляционные отклонения (повышение скорости роста сгустка, спонтанные сгустки). В связи с этим принято решение о назначении низких доз АСК в сочетании с продленным приемом низкомолекулярного гепарина.

В дальнейшем пациентка принимала АСК в дозе 150 мг/сут и далтепарин 5000 ЕД/сут. Был рекомендован динамический контроль ультразвукового исследования и доплерографии во II и III триместре с периодичностью раз в 2,5–3 нед, который пациентка регулярно проходила. Отклонений со стороны маточно-

плацентарного и плодово-плацентарного кровотока не регистрировалось, плацента на всех этапах описывалась как соответствующая сроку гестации, нормальной толщины и однородной структуры. АД на протяжении всей беременности стабильно в пределах нормы, прибавка массы тела 12 кг (физиологическая), отеки не беспокоили.

АСК была отменена на сроке 36 нед, прием далтепарина продолжался вплоть до родоразрешения. На сроке 39 нед проведено плановое кесарево сечение, рожден здоровый доношенный мальчик массой 3370 г, ростом 52 см.

Антикоагулянтная профилактика продолжалась в течение 10 дней после родов. Послеродовый период без осложнений.

### Обсуждение

Клинический пример демонстрирует очевидное положительное влияние своевременно назначенной антитромботической профилактики на исход беременности у пациентки группы очень высокого риска по развитию преэклампсии. Несмотря на преэклампсию в анамнезе, отягощенный семейный анамнез и наличие генетической формы тромбофилии, беременность протекала без осложнений на фоне назначения низкомолекулярного гепарина в сочетании с низкими дозами АСК и завершилась своевременными родами здоровым ребенком. Переносимость препаратов была хорошей, геморрагических осложнений не наблюдалось.

Полная и своевременная оценка факторов риска и назначение рекомендованной медикаментозной профилактики являются важнейшим элементом ведения пациенток с риском развития преэклампсии.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

### Литература / References

1. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. [Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Clinical recommendations of the Russian Ministry of Health. 2021 (in Russian).]
2. Cruz-Lemini M, Vazquez JC, Ullmo J et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226 (2): S1126–S1144.e17.
3. Baldus S, Rudolph V, Roiss M et al. Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase. *Circulation* 2006; 113 (15): 1871–8.
4. Hagmann H, Bossung V, Belaidi AA et al. Low-Molecular Weight Heparin Increases Circulating sFlt-1 Levels and Enhances Urinary Elimination. *PLoS One* 2014.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Бузян Лидия Олеговна** – врач терапевт-гемостазиолог, центр репродукции и генетики «Новая Клиника». E-mail: liduhe@inbox.ru  
**Lidiya O. Vuzyan** – therapist, Centre for Reproductive Medicine and Genetics "Nova Clinic". E-mail: liduhe@inbox.ru

Поступила в редакцию / Received: 02.03.2023  
 Поступила после рецензирования / Revised: 17.03.2023  
 Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023



# У беременной тромбоцитопения

Л.И. Дворецкий✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия  
✉dvoretski@mail.ru

## Аннотация

В статье представлены основные клинические ситуации с наличием тромбоцитопении у беременных. Приводятся диагностические критерии наиболее частых заболеваний с наличием тромбоцитопении, возникающих в гестационном периоде. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики тромбоцитопений у беременных.

**Ключевые слова:** беременность, тромбоцитопения, тромботические микроангиопатии, гестационная тромбоцитопения, иммунная тромбоцитопения.

**Для цитирования:** Дворецкий Л.И. У беременной тромбоцитопения. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 15–21. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00217

## Pregnant woman suffered from thrombocytopenia

Leonid I. Dvoretzky✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia  
✉dvoretski@mail.ru

## Abstract

The paper reports the major clinical situations associated with thrombocytopenia in pregnancy. The diagnostic criteria of the most frequent disorders associated with thrombocytopenia that occur during gestation are provided. The issues related to differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy are discussed.

**Key words:** pregnancy, thrombocytopenia, thrombotic microangiopathies, gestational thrombocytopenia, immune thrombocytopenia.

**For citation:** Dvoretzky L.I. Pregnant woman suffered from thrombocytopenia. Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 15–21.

DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00217

Одним из нарушений лабораторных показателей во время беременности является тромбоцитопения, определяемая при снижении количества тромбоцитов в периферической крови ниже  $150 \times 10^9/\text{л}$  [1]. Тромбоцитопения является вторым по частоте гематологическим синдромом (после анемии) при беременности и регистрируется у 7–15% беременных, причем у 1% из них количество тромбоцитов оказывается ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$  [2, 3].

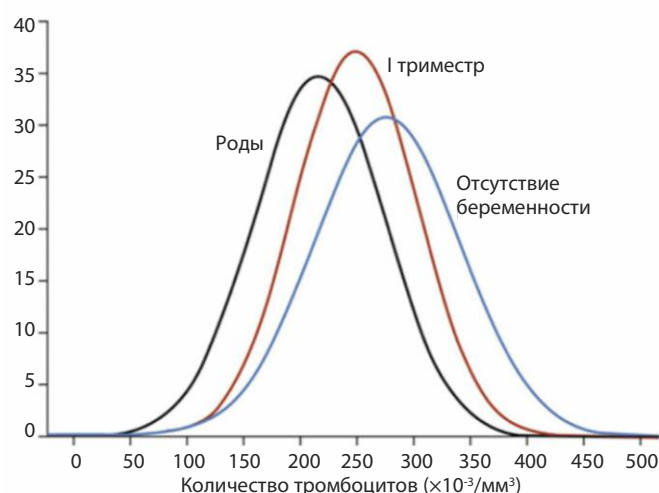
У беременных количество тромбоцитов претерпевает определенную динамику в зависимости от сроков беременности (рис. 1).

Каждый из указанных патогенетических вариантов тромбоцитопении включает определенный круг заболеваний и патологических процессов с различными причинами, клиническими проявлениями, прогнозом и методами лечения. В ряде случаев возможны комбинации механизмов развития тромбоцитопении. В акушерской практике встречаются следующие ситуации с наличием тромбоцитопении у беременных:

- тромбоцитопения при отсутствии акушерской и соматической патологии;
- тромбоцитопения при наличии системной акушерской патологии;
- тромбоцитопения как проявление патологии, впервые манифестировавшей во время беременности;
- тромбоцитопения как проявление имеющейся до беременности соматической патологии.

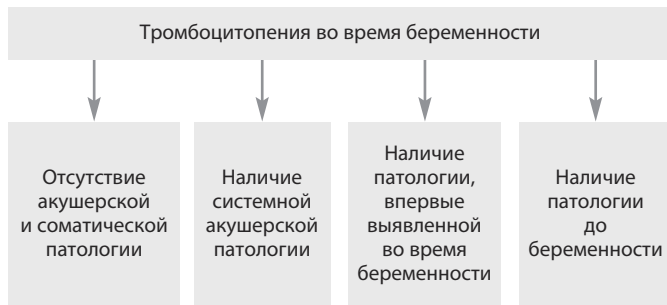
Рис. 1. Кривые распределения среднего количества тромбоцитов у небеременных, у женщин с неосложненной беременностью в I триместре и в послеродовом периоде [4].

Fig. 1. Graphs for the distribution of average platelet counts in nonpregnant women and women with normal pregnancies in the first trimester and postpartum [4].



Диагностический поиск при тромбоцитопении у беременных должен осуществляться с учетом клинической ситуации (наличие акушерской патологии, сопутствующих заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией, прием лекарственных препаратов и др.); рис. 2.

Рис. 2. Основные клинические ситуации с наличием тромбоцитопении во время беременности.  
Fig. 2. The major clinical situations associated with thrombocytopenia in pregnancy.



### Тромбоцитопения при отсутствии акушерской и соматической патологии

У беременных с нормально протекающей беременностью, не отягощенных заболеваниями с наличием тромбоцитопении, может наблюдаться умеренное снижение количества тромбоцитов начиная с I триместра с дальнейшим снижением вплоть до родов [4, 5]. Данный лабораторный феномен обозначается как гестационная тромбоцитопения (ГТП). Она регистрируется у 5–10% беременных [6] и составляет около 70% всех тромбоцитопений у беременных [7]. Причинами снижения количества тромбоцитов при ГТП являются: гормональный дисбаланс, дефицит фолатов и витамина В<sub>12</sub>, ускоренный клиренс тромбоцитов, секвестрация тромбоцитов в плаценте, гемодилюция из-за увеличения объема циркулирующей крови, повышенная агрегация тромбоцитов во время беременности вследствие увеличения содержания тромбоксана А<sub>2</sub>, а также комбинация указанных факторов [8]. В большинстве случаев число тромбоцитов редко снижается ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ . Лишь у 1% беременных с ГТП регистрируется тромбоцитопения  $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ , в том числе у 0,1% количество тромбоцитов ниже  $80 \times 10^9/\text{л}$  [4]. В связи с этим более глубокая тромбоцитопения у беременных требует исключения другой природы данной цитопении, в частности иммунной тромбоцитопении (ИТП). В ряде случаев дифференциальный диагноз между ИТП и ГТП возможен лишь после родоразрешения [9]. Основными признаками, позволяющими заподозрить ГТП, считаются отсутствие тромбоцитопении у женщины до беременности, снижение количества тромбоцитов во время предыдущих беременностей с нормализацией после родов, отсутствие геморрагического синдрома и негативного влияния на течение беременности, спонтанная нормализация количества тромбоцитов через 1–2 мес после родов, отсутствие тромбоцитопении у новорожденного. При стабильном уровне тромбоцитов и отсутствии дальнейшего снижения их количества специального обследования и лечения, досрочного родоразрешения не требуется [10].

### Тромбоцитопения при наличии системной акушерской патологии

#### Преэклампсия

Патогенез преэклампсии принято объяснять нарушением плацентарного ангиогенеза и эндотелиальной дисфункцией с последующим развитием органных нарушений, включая тромбоцитопении [11]. Основным проявлением преэклампсии являются впервые выявленное повышение систолического ( $\geq 140$  мм рт. ст.) или диастолического ( $\geq 90$  мм рт. ст.) артериального давления и протеинурия после 20-й недели беременности независимо от наличия или отсутствия других органных нарушений [12]. В 15–20% случаев тромбоцитопения беременных является одним из лабораторных признаков преэклампсии различной тяжести [13, 14]. Количество тромбоцитов у беременных с преэклампсией составляет обычно не менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , а показатели тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$  являются одним из критериев тяжелой преэклампсии [15].

#### HELLP-синдром

HELLP-синдром – аббревиатура лабораторной триады, включающей гемолиз (H – hemolys), повышение активности трансаминаз (EL – elevate liver transaminase) и снижение количества тромбоцитов (LP – low platelets). Этот синдром отражает цитокинопосредованную эндотелиальную дисфункцию, ведущую к активации свертывающей системы, развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), повышенному потреблению плазменных факторов свертывания и тромбоцитов (тромбоцитопения потребления). Количество тромбоцитов обычно ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ , причем выраженность тромбоцитопении коррелирует с тяжестью акушерской патологии и перинатальной смертностью. Так, если при количестве тромбоцитов в интервале  $100–150 \times 10^9/\text{л}$  акушерская патология и перинатальная смертность регистрируются в 40% и 11,7%, то при более выраженной тромбоцитопении ( $50–100 \times 10^9/\text{л}$ ) указанные события возрастают до 54% и 14,4%, а при количестве тромбоцитов ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$  достигают 64% и 16,4% соответственно [16]. В некоторых случаях HELLP-синдром развивается при тяжелой преэклампсии или эклампсии с частотой до 24% [17]. Повышение активности аланин- и аспартатаминотрансферазы может предшествовать снижению числа тромбоцитов. Максимальное снижение количества тромбоцитов наблюдается через сутки после родов с нормализацией через 6–11 дней. В 10–30% случаев HELLP-синдром манифестируется только в послеродовом периоде, в течение 72 ч после родов [18]. Тромбоцитопения у новорожденных при HELLP-синдроме не отмечается.

HELLP-синдром следует заподозрить при развитии у беременных с проявлениями преэклампсии прогрессирующей тромбоцитопении, признаков гемолиза (ретикулоцитоз, повышение активности лактатдегидрогеназы) и повышенной активности трансаминаз [6]. Умеренное повышение активности трансаминаз может наблюдаться

при преэклампсии, однако высокие показатели более характерны для наличия HELLP-синдрома [19].

### Острая жировая печень беременных

В редких случаях наличие тромбоцитопении у беременных может быть проявлением острой жировой печени беременных (ОЖПБ) – тяжелого осложнения в III триместре с частотой 1 на 7–20 тыс. беременных [20]. В патогенезе развития ОЖПБ придается значение митохондриальной дисфункции, нарушению метаболизма жирных кислот, повышенному уровню эстрогенов у беременных [21]. Клинические проявления ОЖПБ включают неспецифические симптомы (боли в животе, тошнота, рвота, анорексия) в сочетании с изменениями лабораторных показателей (тромбоцитопении, гипогликемия, гиперурикемия, высокая активность трансаминаз и уровня креатинина). Количество тромбоцитов при ОЖПБ может быть значительно снижено (до  $20 \times 10^9/\text{л}$ ) и обычно нормализуется через 3–4 сут после родов, достигая  $100 \times 10^9/\text{л}$  на 6-й день [13]. Гипогликемия и коагулопатия при тяжелых формах позволяют отличить ОЖПБ от других микроангиопатий.

### ДВС-синдром

Тромбоцитопения у беременных может быть одним из лабораторных проявлений ДВС-синдрома (тромбоцитопении потребления) в случаях различной акушерской патологии (преждевременная отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, послеродовые септические осложнения). При этом обращает на себя внимание наличие лабораторных признаков ДВС-синдрома (повышенная агрегация тромбоцитов, наличие комплексов фибрин-мономеров, положительный этаноловый тест) [22].

### Тромбоцитопения при патологии, впервые выявленной во время беременности

В ряде случаев при наступлении беременности впервые манифестируется целая группа заболеваний и синдромов, одним из проявлений которых является тромбоцитопения.

### Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), относящаяся к тромботическим микроангиопатиям (ТМА), была впервые описана Moshkovitz, в связи с чем указанные состояния обозначались как синдром Мошковица. В основе ТТП лежит снижение активности металлопротеиназы ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 domains, no. 13), расщепляющей в норме мультимеры фактора Виллебранда, что препятствует спонтанной адгезии и агрегации тромбоцитов, предупреждая тем самым образование микротромбов в микроциркуляторном русле [23]. При недостаточной активности протеазы происходит неконтролируемое формирование микроагрегатов тромбоцитов, блокирующих микроциркуляцию. Выде-

ляют врожденную форму ТТП, являющуюся результатом мутации гена, регулирующего синтез ADAMTS 13, и приобретенную ТТП, связанную с антителами против фермента ADAMTS 13. Полагают, что беременность является триггером острых эпизодов как врожденной, так и приобретенной форм ТТП [24].

Клиническая симптоматика ТТП обусловлена распространенной агрегацией тромбоцитов в микроциркуляторном русле, микротромбозами и развитием органной недостаточности (почки, печень, головной мозг). Классическая пентада ТТП, включающая гемолитическую анемию, выраженную тромбоцитопению (нередко до  $30 \times 10^9/\text{л}$  и ниже), неврологическую симптоматику, лихорадку и почечную недостаточность, наблюдается менее чем в 40% случаев [25]. Диагноз ТТП может быть заподозрен при сочетании Кумбс-негативной гемолитической анемии (отсутствие неполных антиэритроцитарных иммуноглобулинов – IgG-антител) с тромбоцитопенией, не связанной с другими причинами.

Дифференциальная диагностика между ТТП и HELLP-синдромом имеет практическое значение в связи с тактикой ведения беременных. Так, при HELLP-синдроме, диагностированном после 34-й недели беременности, показано срочное родоразрешение, в то время как при острой форме ТТП рекомендуется плазмаферез (плазмообмен) в первые 4–8 ч клинко-лабораторной манифестации, что значительно снижает материнскую смертность – с 90 до 10–20% [26]. В отличие от HELLP-синдрома, для ТТП характерны: более выраженные гемолиз и тромбоцитопения, наличие лихорадки, незначительное повышение активности трансаминаз или нормальные показатели, нормальные показатели протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, персистенция симптомов на протяжении более 72 ч после родов [27].

Дифференцировать ТТП от HELLP-синдрома у беременных при наличии гематурии и тромбоцитопении помогает высокое соотношение ( $>20$ ) показателей лактатдегидрогеназы/аспартатаминотрансферазы [28]. Диагноз ТТП подтверждается наличием выраженного дефицита активности ADAMTS 13 ( $<5\%$ ) [26].

### Атипичный гемолитико-уремический синдром

Другой редкой причиной тромбоцитопении у беременных является атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), встречающийся с частотой 1 на 25 тыс. беременных [29]. По современным представлениям, аГУС возникает в результате генетически детерминированной дисрегуляции системы комплемента [30]. Неконтролируемая активация системы комплемента ведет к повреждению эндотелия и развитию ТМА, которая манифестируется главным образом со стороны почек. Существует так называемый типичный ГУС (ранее назывался постдиарейным), связанный с кишечной инфекцией и обозначающийся в настоящее время как STEC-ГУС (Shiga-toxin-продуцирующая *Esherihia coli*). Основными проявлениями аГУС являются тромбоцито-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ГТП и ИТП у беременных [27]  
 Table 1. Differential diagnosis of gestational thrombocytopenia and immune thrombocytopenia in pregnancy [27]

Основные признаки	ГТП	ИТП
Частота тромбоцитопении	Около 75%	Около 3%
Обычные сроки развития тромбоцитопении	Поздние сроки – II и III триместр	I триместр и ранние сроки II триместра
Клинические проявления	Бессимптомное течение	Геморрагический синдром при числе тромбоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$
Анамнез	Умеренное снижение тромбоцитов в предыдущие беременности с последующей нормализацией	Указания на наличие тромбоцитопении и различные проявления кровоточивости до беременности
Число тромбоцитов	Обычно выше $100 \times 10^9/\text{л}$	Обычно ниже $100 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоцитопения новорожденных	Отсутствует	Возможна (15–50% при количестве тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ ; 10% при количестве тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ )
Динамика числа тромбоцитов после родов	Нормализация через 2 нед	Возможно повышение числа тромбоцитов
Лечение	Не требуется	Глюкокортикоиды, внутривенный Ig (при наличии геморрагического синдрома или при количестве тромбоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$ )

пении, Кумбс-негативная гемолитическая анемия и острое повреждение почек, составляющие классическую триаду. Диагноз аГУС – это диагноз исключения других вариантов ТМА, в частности ТТП и HELLP-синдрома. Выраженный дефицит ADAMTS 13 при ГУС, в отличие от ТТП, отсутствует. Содержание комплемента C3 снижено почти у 1/2 больных аГУС. Дифференциальный диагноз между ТТП, HELLP-синдромом и ГУС имеет важное практическое значение, поскольку при ГУС может с эффектом применяться ингибитор активации комплемента экулизумаб или моноклональные антитела к комплементу C5 [31]. В большинстве случаев количество тромбоцитов повышается через 48–72 ч после назначения экулизумаба, в то время как функция почек восстанавливается в более поздние сроки вплоть до нескольких месяцев [32].

### Первичная иммунная тромбоцитопения

Первичная ИТП, обозначавшаяся ранее идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, является аутоиммунным заболеванием, обусловленным выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов с повышенной их деструкцией. ИТП диагностируется у 1–2 на 1 тыс. беременных и составляет около 5% всех тромбоцитопений беременных [33]. Тяжелая ИТП с количеством тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  встречается у 0,83 на 10 тыс. беременных [34]. В отличие от ГТП, в 9–15% случаев ИТП беременных наблюдается неонатальная тромбоцитопения с риском внутримозговых геморрагий у 1–2% новорожденных [35].

При дифференциальной диагностике ГТП и ИТП в ранние сроки беременности с количеством тромбоцитов  $100 \times 10^9/\text{л}$  и продолжающимся снижением показателей тромбоцитов по мере дальнейшего развития беременности в отсутствие указаний на ИТП до беремен-

ности более вероятным следует считать наличие у беременной ИТП. Еще более затруднительна трактовка природы тромбоцитопении в III триместре беременности, когда количество тромбоцитов колеблется между  $50 \times 10^9/\text{л}$  и  $70 \times 10^9/\text{л}$ . И хотя уточнение природы тромбоцитопении в эти сроки не может существенно изменить тактику ведения беременной, следует иметь в виду риск развития неонатальной тромбоцитопении в случае наличия у матери ИТП. При падении числа тромбоцитов ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$  и отсутствии акушерских осложнений (преэклампсия, HELLP-синдром) наиболее вероятным диагнозом следует считать ИТП.

В табл. 1 представлена дифференциальная диагностика ГТП и ИТП.

### Антифосфолипидный синдром

В основе антифосфолипидного синдрома (АФС), относящегося к приобретенным тромбофилиям, лежит образование антифосфолипидных антител – гетерогенной популяции аутоантител (антитела к кардиолипину и  $\beta_2$ -гликопротеину 1, волчаночный антикоагулянт), вступающих во взаимодействие с фосфолипидами или фосфолипидсвязывающими сывороточными белками. Антифосфолипидные антитела не только представляют собой серологический маркер АФС, но и обладают способностью активировать тромбоциты и нейтрофилы, что приводит к развитию тромботических осложнений [36].

Основным лабораторным признаком, заставляющим заподозрить наличие АФС, является снижение количества тромбоцитов, которое обычно колеблется от 70 до  $100 \times 10^9/\text{л}$  и не требует специального лечения. Развитие геморрагических осложнений наблюдается редко и, как правило, связано с сопутствующим нарушением в других звеньях гемостаза (плазменное звено), патологией почек или передозировкой антикоагулянтов (в случаях

антикоагулянтной терапии). Клинические проявления АФС весьма разнообразны и включают патологию со стороны сердечно-сосудистой системы (тромбозы глубоких вен, рецидивирующие тромбоэмболии легочной артерии, инфаркт миокарда, внутрисердечные тромбы, клапанные поражения), поражения центральной нервной системы (острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки), кожи (сетчатое ливедо, посттромбофлебитические язвы, гангрены пальцев рук и ног), печени (тромбозы печеночных вен). Типичными проявлениями АФС у женщин является акушерская патология, частота которой в качестве причины АФС достигает 80%.

Клинические критерии АФС [37]:

1. Сосудистые тромбозы (один и более эпизодов тромбоза, подтвержденного инструментальными методами или морфологически с отсутствием значительного воспаления сосудистой стенки).

2. Патология беременности в виде одного из трех вариантов:

- один и более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 нед беременности;
- один и более эпизодов преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 нед беременности из-за выраженной преэклампсии, или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности;
- три и более последовательных случаев спонтанных аборт до 10 нед беременности (при исключении анатомических дефектов матки, гормональных нарушений, материнских и отцовских хромосомных нарушений).

Лабораторные критерии АФС:

- наличие антител к кардиолипину класса IgG или IgM в средних и высоких титрах, определенных по крайней мере дважды с интервалом не менее 12 нед;
- наличие антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1, IgG и/или IgM изотип, в средних или высоких титрах по крайней мере 2 раза с интервалом 12 нед;
- наличие волчаночного антикоагулянта в плазме в двух или более исследованиях с промежутком не менее 12 нед.

Диагноз АФС считается достоверным при сочетании по крайней мере одного клинического и одного лабораторного признака. АФС исключается, если менее 12 нед или более 5 лет выявляются антифосфолипидные антитела без клинических проявлений или клинические проявления без антифосфолипидных антител.

### Системная красная волчанка

Гематологические проявления при системной красной волчанке (СКВ) характеризуются различными цитопеническими синдромами (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), нередко в сочетании друг с другом. В основе цитопений при СКВ лежит аутоиммунный механизм (аутоиммунная гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса, аутоиммунные лейко-

тромбоцитопения). Одним из критериев СКВ, согласно Американской коллегии ревматологов, является тромбоцитопения, частота которой при СКВ колеблется от 10 до 40% [38]. В процессе диагностического поиска у беременных с наличием тромбоцитопении необходимо иметь в виду, что в ряде случаев тромбоцитопения может быть дебютом СКВ и расценивается как первичная ИТП, по поводу которой назначаются глюкокортикоиды и даже описаны случаи спленэктомии [39]. В подобных ситуациях истинная природа тромбоцитопении проясняется только при появлении других системных признаков (суставной синдром, полисерозит, нефропатия и др.). ИТП предшествовала манифестации развернутой картины заболевания на протяжении до 10 лет у 16% больных СКВ [40]. По расчетам авторов, СКВ развивается у 3–15% больных с наличием ИТП. С учетом существования «гематологического» дебюта СКВ необходимо у больных с наличием неясной тромбоцитопении (особенно у молодых женщин, в том числе беременных) исключать СКВ. Частота СКВ у беременных составляет 1 случай на 1,5–3 тыс. беременностей, причем в 20% диагноз впервые устанавливается в гестационном периоде, а у 10% – после родов [41].

При анализе 48 больных с СКВ, впервые диагностированной во время беременности (I и II триместры) или после родов, наиболее частыми проявлениями были тромбоцитопения и люпус-нефрит (25% и 68% соответственно). В то же время системные проявления СКВ (лихорадка, суставной синдром, алопеция, оральные язвы, гипокплементемия) встречались значительно реже по сравнению с больными СКВ в отсутствие беременности [42]. По данным китайского исследования, включавшего 216 беременных с наличием СКВ, у 30% заболевание было впервые диагностировано во время беременности (I и II триместры) или после родов. Впервые диагностированная СКВ характеризовалась наличием тромбоцитопении и анемии, более выраженными по сравнению с беременными, ранее страдавшими СКВ [43].

### Вирусные инфекции

Одной из причин тромбоцитопении, диагностированной впервые во время беременности, могут стать различные инфекции, преимущественно вирусные, играющие роль триггера. Основными инфекциями, на фоне которых возникает тромбоцитопения, являются инфекции, вызванные вирусом Эпштейна–Барр, вирусом гепатита В и С, ВИЧ и др. [27].

### Тромбоцитопения беременных, связанная с предшествующими заболеваниями

Очевидно, что беременная женщина может оказаться в поле зрения акушера-гинеколога, будучи еще до наступления беременности «обладательницей» каких-то заболеваний, при которых встречается тромбоцитопения (ИТП, гепатиты и циррозы печени, СКВ, гемобластозы и др.). При этом каждое из этих заболеваний может быть диагностировано впервые на основании догестационного анамнеза и имеющихся результатов кли-

нико-лабораторного обследования, либо оно уже диагностировалось ранее и проводилось соответствующее лечение. Нередко при наступлении беременности возникает декомпенсация имеющихся заболеваний, в частности усугубление выраженности тромбоцитопении. В подобных ситуациях диагностическая проблема трансформируется в терапевтическую и заключается в тактике ведения беременной с конкретным соматическим заболеванием, что требует взаимодействия акушера со специалистами соответствующего профиля.

### Заключение

Расшифровка природы тромбоцитопении у беременных представляет непростую клиническую задачу для

акушера-гинеколога и требует компетентности в вопросах патологии, гематологии, иммунологии и ряда других дисциплин. Прежде всего необходимо решить вопрос о необходимости проведения диагностического поиска с учетом количества тромбоцитов, клинической ситуации (данные анамнеза, в том числе и акушерского, наличие геморрагического синдрома, состояние других ростков кроветворения и т.д.). С учетом междисциплинарного характера проблемы тромбоцитопении у беременных необходимо конструктивное взаимодействие акушеров-гинекологов со смежными специалистами.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

### Литература / References

- Cheng CK, Chan J, Cembrowski GS, van Assendelft OW. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: stratification by age, sex, and race. *Lab Hematol* 2004; 10 (1): 42–53. DOI: 10.1532/lh96.04010
- Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P et al. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol* 2000; 95 (1): 29–33. DOI: 10.1016/S0029-7844(99)00537-2
- Perepu U, Rosenstein L. Maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Proceed Obstet Gynecol* 2013; 3: 6.
- Reese JA, Peck JD, Deschamps DR et al. Platelet counts during pregnancy. *N Engl J Med* 2018; 379: 32–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1802897
- Valera MC, Parant O, Vayssiere C et al. Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy. *Platelets* 2010; 21: 587–95. DOI: 10.3109/09537104.2010.509828
- Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2017; 130: 2271–7. DOI: 10.1182/blood-2017-05-781971
- Bockenstedt PL. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25 (2): 293–310. DOI: 10.1016/j.hoc.2011.01.004
- Reese JA, Peck JD, McIntosh JJ et al. Platelet counts in women with normal pregnancies: A systematic review. *Am J Hematol* 2017; 92 (11): 1224–32. DOI: 10.1002/ajh.24829. PMID: 28631317.
- Kasai J, Aoki S, Kamiya N et al. Clinical features of gestational thrombocytopenia difficult to differentiate from immune thrombocytopenia diagnosed during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41: 44–9. DOI: 10.1111/jog.12496
- Rottenstreich A, Israeli N, Levin G et al. Clinical characteristics, neonatal risk and recurrence rate of gestational thrombocytopenia with platelet count <100×10<sup>9</sup>/L. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231: 75–9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.026
- Kohli S, Ranjan S, Hoffmann J et al. Maternal extracellular vesicles and platelets promote preeclampsia via inflammasome activation in trophoblasts. *Blood* 2016; 12 (17): 2153–64. DOI: 10.1182/blood-2016-03-705434
- Gestational hypertension and preeclampsia ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020; 135 (6): 1492–5. DOI: 10.1097/aog.0000000000003892
- Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013; 121: 38–47.
- Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol* 2012; 158: 3–15. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09135.x
- Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S et al. Pre-eclampsia. *Lancet* 2016; 387: 999–1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7
- Martin JN, Rinehart BK, May WL et al. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1373–84. DOI: 10.1016/S0002-9378(99)70022-0
- Fitzpatrick KE, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, Knight M. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 618–27. DOI: 10.1097/AOG.000000000000140
- Rath W, Faridi A, Dudenhausen JW. HELLP syndrome. *J Perinat Med* 2000; 28: 249–60. DOI: 10.1515/JPM.2000.033
- Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1102–13. DOI: 10.2215/CJN.12081115
- Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (8): 897–906. DOI: 10.3748/wjg.15.897
- Ding J, Han LP, Lou XP et al. Effectiveness of combining plasma exchange with plasma perfusion in acute fatty liver of pregnancy: a retrospective analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2015; 79: 97–100. DOI: 10.1159/000368752
- Макацария А.Д., Панфилова О.Ю. К вопросу о ДВС-синдроме в акушерстве: новое о старом. *Практическая медицина*. 2010; 4 (43): 25. [Makatsariia A.D., Panfilova O.Yu. K voprosu o DVS-sindrome v akusherstve: novoe o starom. *Prakticheskaja meditsina*. 2010; 4 (43): 25 (in Russian).]
- Mariotte E, Azoulay E, Galicier L et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* 2016; 3: e237–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7
- Von Auer C, von Krogh AS, Kremer Hovinga JA, Lämmle B. Current insights into thrombotic microangiopathies: Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy. *Thromb Res* 2015; 135 (Suppl. 1): 30–3. DOI: 10.1016/S0049-3848(15)50437-4
- Kappler S, Ronan-Bentle S, Graham A. Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Emerg Med Clin N Am* 2014; 32: 649–71. DOI: 10.1016/j.emc.2014.04.008
- George JN, Nester CM. Syndrome of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371: 654–66. DOI: 10.1056/NEJMra1312353
- Bergmann F, Rath W. The Differential Diagnosis of Thrombocytopenia in Pregnancy. An interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112 (47): 795–802. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0795
- Keiser SD, Boyd KW, Rehberg JF et al. A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1059–63. DOI: 10.3109/14767058.2011.619603
- Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood* 2017; 129: 2847–56. DOI: 10.1182/blood-2016-11-709865
- Thomas MR, Robinson S, Scully MA. How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Br J Haematol* 2016; 173: 821–30. DOI: 10.1111/bjh.14045
- Legendre C.M., Licht C., Muus P. et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169–2181 DOI: 10.1056/NEJMo1208981
- Sarno L, Tufano A, Maruotti GM et al. Eculizumab in pregnancy: a narrative overview. *J Nephrol* 2019; 32: 17–25. DOI: 10.1007/s40620-018-0517-z
- Park YH. Diagnosis and management of thrombocytopenia in pregnancy. *Blood Res* 2022; 57 (S1): 79–85. DOI: 10.5045/br.2022.2022068. PMID: 35483931; PMCID: PMC9057658

34. Care A, Pavord S, Knight M, Alfirevic Z. Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. *BJOG* 2018; 125 (5): 604–12. DOI: 10.1111/1471-0528.14697. PMID: 28432736
35. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000; 37 (3): 275–89. DOI: 10.1016/S0037-1963(00)90106-9
36. Антифосфолипидный синдром. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: Литтера, 2004. [Antifosfolipidnyi sindrom. Pod red. E.L. Nasonova. M.: Littera, 2004 (in Russian).]
37. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
38. Fayyaz A, Igoe A, Kurien B et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med* 2015; 2: e000078. DOI: 10.1136/lupus-2014-000078
39. Basha F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J* 2013; 7: 87–95. DOI: 10.2174/1874312901307010087
40. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2010; 49 (12): 2243–54. DOI: 10.1093/rheumatology/keq269
41. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199 (2): 127. e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.03.012
42. Zhao C, Zhao J, Huang Y et al. New-onset systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Clin Rheumatol* 2013; 32 (6): 815–22. DOI: 10.1007/s10067-013-2180-z. PMID: 23358829
43. He X, Jiang D, Wang Z et al. Clinical features of new-onset systemic lupus erythematosus during pregnancy in Central China: a retrospective study of 68 pregnancies. *Clin Rheumatol* 2021; 40 (6): 2121–31. DOI: 10.1007/s10067-020-05452-2. PMID: 33064224.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Дворецкий Леонид Иванович** – д-р мед. наук, 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

**Leonid I. Dvoretzky** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Поступила в редакцию / Received: 07.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 19.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023



# Роль самоконтроля гликемии в снижении акушерских и перинатальных рисков при гестационном сахарном диабете

Ф.Ф. Бурумкулова ✉

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия;  
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия  
✉fatima-burumkulova@yandex.ru

## Аннотация

Беременность, осложненная гестационным сахарным диабетом (ГСД), сопровождается более высоким риском серьезных акушерских и перинатальных осложнений. Результаты проведенного исследования Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) показали, что ранее используемые критерии диагностики ГСД требуют пересмотра. Необходимы единые стандарты диагностики и лечения нарушений углеводного обмена во время беременности. ГСД является фактором риска развития ожирения, сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний у матери и у потомства в будущем. В основе лечения ГСД лежат модификация диеты и образа жизни, проведение самоконтроля гликемии, а также своевременно начатая инсулинотерапия. Однако приверженность самоконтролю глюкозы среди беременных с ГСД остается достаточно низкой, так же как и правильность и корректность заполнения рукописных дневников. Более широкое использование глюкометров с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии, функцией беспроводной передачи данных об уровне глюкозы крови врачу-эндокринологу с формированием отчетов, а также возможностью внесения информации о питании, физической активности, дозе инсулина в мобильное приложение позволяет повысить удовлетворенность лечением и снизить плохие акушерские и перинатальные исходы при ГСД.

**Ключевые слова:** беременность, гестационный сахарный диабет, макросомия, преэклампсия, инсулин, самоконтроль гликемии.

**Для цитирования:** Бурумкулова Ф.Ф. Роль самоконтроля гликемии в снижении акушерских и перинатальных рисков при гестационном сахарном диабете. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 22–27. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00218

## The role of self-monitoring of blood glucose in reducing obstetric and perinatal risks associated with gestational diabetes mellitus

Fatima F. Burumkulova ✉

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia;  
Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia  
✉fatima-burumkulova@yandex.ru

## Abstract

Pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus (GDM) is accompanied by a higher risk of serious obstetric and perinatal complications. The results of the HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) study showed that the previously used criteria for the diagnosis of GDM require revision. Universal standards for the diagnosis and treatment of carbohydrate metabolism disorders during pregnancy are required. GDM is a risk factor for the development of obesity, type 2 diabetes and cardiovascular diseases in the mother and offspring in the future. GDM treatment is based on modification of diet and lifestyle, self-monitoring of glycemia, as well as timely initiated insulin therapy. However, the adherence to glucose self-control among pregnant women with GDM remains quite low, as well as the correctness of filling out handwritten diaries. The wider use of glucose meters with the setting of an individual target range of glycemia, the function of wireless transmission of blood glucose data to an endocrinologist with the formation of reports, as well as the ability to enter information about nutrition, physical activity, insulin dose into a mobile application allows to increase satisfaction with treatment and reduce poor obstetric and perinatal outcomes in GDM.

**Key words:** pregnancy, gestational diabetes mellitus, macrosomia, preeclampsia, insulin, self-control of glycemia.

**For citation:** Burumkulova F.F. The role of self-monitoring of blood glucose in reducing obstetric and perinatal risks associated with gestational diabetes mellitus. Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 22–27. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00218

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных, с которым встречаются эндокринологи и акушеры-гинекологи, что обусловлено как резким ростом заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) в популяции, так и улучшением качества диагностики ГСД.

Первый случай ГСД (закончившийся материнской и перинатальной смертностью) был описан в Берлине в 1823 г. Н. Bennewitz и определен как одно из нарушений, связанных с беременностью [1]. В 1882 г. J. Duncan выступил перед Обществом акушеров в Лондоне с до-

кладом о послеродовом диабете и сообщил о высокой смертности детей и матерей при этом осложнении [2]. Сам термин «гестационный диабет» был предложен E. Carrington (1957 г.) [3], однако широкое признание он получил только после работ J. O'Sullivan в 1961–1964 гг. [4, 5]. Понятие ГСД длительное время включало в себя широкий спектр гипергликемии (от легкого нарушения углеводного обмена, выявленного на поздних сроках беременности, до показателей гликемии, характерных для манифестного СД), что приводило к сложности и противоречиям в его диагностике и лечении.

Крупное перспективное обсервационное исследование Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO-study) [6] убедительно показало, что ранее используемые критерии диагностики ГСД требуют пересмотра, поскольку неблагоприятные исходы беременности возрастают при значительно более низких уровнях гликемии по сравнению с общепринятыми до этого времени критериями в качестве диагностики ГСД.

В 2008 г. в Пасадене (США) Международной ассоциацией групп изучения диабета и беременности (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups – IADPSG) были предложены для обсуждения новые критерии диагностики ГСД [7]. Согласно этим рекомендациям при первом посещении врача в период беременности всем женщинам или только женщинам с высоким риском (в зависимости от частоты распространения нарушений углеводного обмена в популяции или данном регионе) должны быть определены уровень глюкозы венозной плазмы (ГВП) натощак, гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) или уровень ГВП в любое время суток. Пороговым значением для диагноза манифестного СД во время беременности является уровень ГВП натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л (126 мг/дл), HbA<sub>1c</sub> –  $\geq 6,5\%$  (с использованием методов, стандартизованных для исследований DCCT/UKPDS) или уровень ГВП в произвольное время  $\geq 11,1$  ммоль/л (200 мг/дл). Диагностически значимый уровень должен быть получен и при повторном измерении.

Если по результатам анализов выявляется манифестный СД, лечение и последующее наблюдение должны быть такими же, как при СД, выявленном до беременности. Если результаты анализов не позволяют диагностировать манифестный СД, однако уровень ГВП  $\geq 5,1$  ммоль/л (92 мг/дл) и  $< 7,0$  ммоль/л (126 мг/дл), необходимо поставить диагноз ГСД. Если уровень ГВП натощак  $< 5,1$  ммоль/л (92 мг/дл), следует провести пероральный глюкозотолерантный тест – ПГТТ (с 75 г безводной глюкозы) на 24–28-й неделе беременности для выявления ГСД. ГСД диагностируется в случае, если один или более параметров превышают следующие значения: уровень ГВП натощак  $\geq 5,1$  ммоль/л (92 мг/дл), ГВП через 1 ч  $\geq 10,0$  ммоль/л (180 мг/дл), через 2 ч –  $\geq 8,5$  ммоль/л (153 мг/дл).

Кроме того, были сформулированы положения о том, что беременность – это состояние физиологической инсулинорезистентности (ИР) и оно само по себе является значимым фактором риска нарушения углеводного обмена (уход от стратификации по факторам риска ГСД); понятия СД, манифестного (впервые выявленного) СД во время беременности и непосредственно ГСД требуют четкой клинико-лабораторной дефиниции; требуются единые стандарты диагностики и лечения нарушений углеводного обмена во время беременности; ГСД – предиктор метаболического синдрома в отдаленном будущем у матери и ребенка.

Данный подход был принят и одобрен IADPSG [7], Всемирной организацией здравоохранения [8], International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) [9],

Australasian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS) [10] и American Diabetes Association (ADA) [11], а в 2012 г. к нему присоединились Российская ассоциация эндокринологов и Российское общество акушеров-гинекологов [12].

Таким образом, в настоящее время ГСД определяется как заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного СД.

Распространенность ГСД существенно различается во всем мире (от 1 до  $>30\%$ ), что связано с длительным отсутствием консенсуса в диагностических критериях ГСД, а также с разной частотой СД 2 в популяции [13]. По данным IDF Diabetes Atlas (2021 г.), распространенность всех случаев гипергликемии у беременных составила около 16,7%, из них 80% случаев были связаны с ГСД [14].

Беременность представляет собой физиологический стрессовый тест для  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, являясь для организма «диабетогенным фактором». Синтез плацентой стероидных гормонов (плацентарного лактогена, эстрогенов, прогестерона), а также повышение образования кортизола корой надпочечников при одновременном изменении метаболизма и тканевого эффекта инсулина, ускоренное разрушение инсулина почками и активизация инсулиназы плаценты приводят во время беременности к состоянию физиологической ИР с компенсаторной гиперинсулинемией.

Последствием ИР и недостаточной секреции инсулина для ее преодоления является повышение концентрации в плазме крови глюкозы, свободных жирных кислот, некоторых аминокислот и кетонов. Кроме того, к факторам, определяющим развитие патологической ИР, относятся генетические дефекты, приводящие к изменению чувствительности к инсулину в инсулинзависимых тканях (мутация генов субстрата инсулинового рецептора – СИР-1, гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы,  $\beta$ -адренорецепторов, разобщающего протеина UCP-1), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы – GLUT-4 в мышечной ткани). Примерно у 1,6–38% беременных с ГСД выявляются специфические моноклональные антитела (к глутаматдекарбоксилазе, к  $\beta$ -клеткам, к инсулину) и HLA DR3, DR4, которые обычно присущи людям с генетическим риском развития СД 1.

Беременность, осложненная ожирением и ГСД, стимулирует нарушение регуляции метаболических сосудистых и воспалительных путей за счет увеличения концентрации циркулирующих материнских провоспалительных молекул и цитокинов (например, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-6, С-реактивный белок), приводя к патологической ИР [15, 16].

Даже умеренная гипергликемия во время беременности, характерная для ГСД, может быть связана со значительно более высоким риском гипертензионных расстройств, родового травматизма из-за макросомии

плода, кесарева сечения и в дальнейшем с отдаленными метаболическими рисками для матери и потомства. В работе A. Varden и соавт. [17] частота развития преэклампсии была выше в группе ГСД в сравнении с группой беременных без нарушения углеводного обмена (12% и 8% соответственно), тогда как C. Bryson и соавт. [18] выявили взаимосвязь ГСД как с преэклампсией, так и с гестационной гипертензией (отношение шансов 1,50, 1,53 и 1,40 соответственно). Кроме того, была выявлена корреляция преэклампсии с уровнем материнской гликемии. Так, в работе Y. Yögev и соавт. [19] при ГВП натощак <105 мг/дл (5,8 ммоль/л) частота развития преэклампсии составила менее 7,8%, а при ГВП натощак >105 мг/дл частота преэклампсии составила 13,8%. Постпрандиальная гликемия в середине беременности также положительно коррелировала с последующим развитием гестационной гипертензии и преэклампсии.

Макросомия плода при материнской гипергликемии ассоциирована с перинатальной смертностью, недоношенностью, родовой травмой (дистоция плечиков, паралич Эрба, асфиксия) и респираторным дистресс-синдромом новорожденного. Недавние данные Австралийского исследования непереносимости углеводов у беременных женщин (ACHOIS) продемонстрировали положительную взаимосвязь между тяжестью гипергликемии натощак у матери и риском дистоции плечиков, при этом повышение концентрации глюкозы натощак на 18 мг/дл (1 ммоль/л) привело к относительному риску дистоции плечиков 2,09 [20].

Проект «Диабет при ранней беременности» (Diabetes in Early Pregnancy) выявил наибольшую корреляцию между массой плода/новорожденного и постпрандиальной гликемией во II и III триместре, а не со средним уровнем глюкозы натощак или средним уровнем глюкозы. При показателях постпрандиальной гликемии 120 мг/дл (6,7 ммоль/л) и менее частота развития макросомии плода составила 20%, в то время как при достижении постпрандиальной гликемии 160 мг/дл (8,9 ммоль/л) частота макросомии может достигать 35% [21]. Риск развития крупного плода повышается в 5–9 раз, если гликемия матери составляет >5,8 ммоль/л натощак и >7,8 ммоль/л после еды по сравнению с женщинами без диабета или с ГСД с уровнем глюкозы 3,3–6,6 ммоль/л [22].

Развитие неонатальной гипогликемии обусловлено фетальной гиперинсулинемией в ответ на избыточное поступление глюкозы от матери. Исследовательская группа НАРО [23] выявила строгую взаимосвязь между ГВП по данным ПГТТ у матери и уровнем С-пептида пуповинной крови у новорожденного, распространяющуюся на весь спектр материнской гликемии. Неонатальная гипогликемия возникает реже, если во время беременности и родов поддерживается строгий гликемический контроль. Нераспознанная гипогликемия новорожденных может привести к судорогам, коме, повреждению головного мозга и серьезным отдаленным неврологическим последствиям.

Помимо краткосрочных осложнений ГСД у матери, также хорошо известно и о долгосрочных последствиях. Один из метаанализов выявил более чем семикратное повышение риска СД 2 у женщин с ГСД по сравнению со здоровыми женщинами [24]. Кроме того, женщины с ГСД в анамнезе имеют повышенный риск метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек, печени и сетчатки [25–27].

Дети, рожденные от матерей с ГСД, имеют повышенный риск развития ожирения или метаболического синдрома как в детском, так и в более позднем возрасте по сравнению с детьми, рожденными от матерей без нарушений углеводного обмена. По данным исследования A. Verma и соавт. [28], у 27% детей, рожденных от матерей с ГСД, к 11 годам были выявлены признаки ИР. В исследовании B. Vohr и соавт. [29] отмечена взаимосвязь развития метаболического синдрома у детей, рожденных от матерей с ГСД, с уровнем гликемии в III триместре, ожирением матери, неонатальной макросомией и детским ожирением.

В 2018 г. исследование NAPO Follow-Up Study (NAPO-FUS) предоставило долгосрочные данные о материнских и младенческих исходах у женщин, которым был диагностирован ГСД с использованием критериев IADPSG, но которые не получали лечения. Результаты данного исследования убедительно продемонстрировали, что отсутствие терапии ГСД сопряжено с серьезными отдаленными метаболическими рисками как для матери, так и для ребенка [30, 31].

В основе лечения ГСД лежат модификация образа жизни (диета, расширение физической активности), регулярный самоконтроль гликемии (СКГ) по индивидуальным глюкометру и примерно в 15–33% случаев – назначение инсулинотерапии.

Для адекватного обеспечения потребностей матери и плода и профилактики акушерских и перинатальных осложнений при ГСД рекомендуется исключение углеводов с высоким гликемическим индексом, легкоусваиваемых углеводов, трансжиров, с суточным количеством углеводов 175 г или не менее 40% от расчетной суточной калорийности питания под контролем гликемии и кетоновых тел в моче. Продукты, содержащие углеводы, распределяются в течение дня на 3 основных приема пищи и 2–3 дополнительных. Каждый прием пищи должен содержать медленно усваиваемые углеводы, белок, моно- и полиненасыщенные жиры, пищевые волокна. Суточное количество пищевых волокон должно быть не менее 28 г суммарно из клетчатки, разрешенных овощей, фруктов, листовых салатов, злаковых и отрубей. У беременных с ожирением рекомендовано ограничить насыщенные жиры до 10% от суточного употребления жиров. Ограничение калорийности питания рекомендуется беременным с ожирением по индексу массы тела до беременности и с патологической прибавкой массы тела во время беременности, но не менее 1800 ккал/сут для предотвращения голодной кетонурии.

Распределение содержания углеводов в течение дня: завтрак – 15–30 г, второй завтрак – 15–30 г, обед –

30–60 г, полдник – 15–45 г, ужин – 30–60 г, второй ужин – 10–15 г; в среднем 150–175 г углеводов в сутки. Перерыв между приемами пищи – 2,5–3 ч, между последним приемом пищи и первым на следующий день – не более 10 ч [9, 11].

Американская диабетическая ассоциация [11] и FIGO [9] рекомендуют беременным с ГСД при отсутствии противопоказаний дозированные аэробные физические нагрузки не менее 150 мин/нед для улучшения показателей гликемии: ежедневная ходьба после еды по 10–15 мин и перед сном. Многие исследования продемонстрировали не только улучшение контроля уровня глюкозы в крови, но и снижение частоты преэклампсии при адекватной физической активности у беременных с ГСД [32, 33].

Всем беременным с ГСД с момента установления диагноза и до конца беременности необходимо проведение ежедневного СКГ портативным глюкометром, калиброванным по плазме. Если пациентка находится только на диетотерапии, то СКГ проводится ежедневно утром натощак и через 1 ч от начала основных приемов пищи. Если пациентке дополнительно к диетотерапии назначена инсулинотерапия, то СКГ проводится ежедневно от 4 до 8 раз в сутки. Дополнительный контроль гликемии через 2 ч от начала приема пищи рекомендуется в следующих случаях: гастропатия, прием пищи с большим количеством жира и белка, использование инсулина короткого действия; наличие признаков макросомии при нормальном уровне глюкозы крови натощак и через 1 ч от начала приема пищи, морбидное ожирение [12, 34].

Индивидуальные глюкометры должны соответствовать ГОСТ Р ИСО 15197-2015 по аналитической и клинической точности [35]. Следует помнить, что на точность прибора у беременных могут оказывать влияние различные экзогенные факторы (лекарства, питание) и эндогенные (гематокрит, мочевиная кислота, билирубин, липиды и др.) примеси, ошибки пациента.

По данным J. Hawkins и соавт. [36], проведение домашнего СКГ беременными с ГСД по сравнению с еженедельным определением уровня глюкозы натощак на приеме у врача привело к снижению частоты крупных плодов – с 29,5 до 21,9% ( $p < 0,01$ ), макросомии (более 90П) – с 34,4 до 23,1% ( $p < 0,001$ ). В то же время измерение глюкозы крови не только натощак, но и после еды при ГСД, по данным M. De Veciana и соавт. [37], было ассоциировано с более значительной редукцией HbA<sub>1c</sub> (-3,0% vs -0,6%), более низкой массой тела новорожденного при одинаковом гестационном возрасте (3,4 кг vs 3,8 кг), меньшей частотой макросомии (12% vs 42%), а также кесарева сечения в связи с цефалопельвической диспропорцией (12% vs 36%).

Всем беременным с ГСД необходимо обязательно вести дневник самоконтроля, в котором фиксируются показатели уровня глюкозы капиллярной крови, особенности питания, время и тип физической активности, для адекватной и своевременной оценки эффективности лечения.

Предварительно беременная с ГСД должна пройти индивидуальное или групповое обучение навыкам СКГ, включающее важность правильной обработки рук и использования индивидуальных ланцетов, обсуждение причины ошибок при проведении самоконтроля, а также понимание результатов самоконтроля и их важности для уточнения физической активности и диеты [10]. Важно рекомендовать беременным приносить дневник самоконтроля и глюкометр на каждый прием, а также по возможности загружать данные в персональный компьютер врача.

По данным S. Crowther и соавт. [22] и M. Landon и соавт. [38], индивидуальные консультации диетолога, СКГ 4 раза в сутки, своевременная инициация инсулинотерапии привели у беременных с ГСД к снижению частоты макросомии плода, первого кесарева сечения, дистонии плечиков плода, преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии и избыточной прибавки массы тела на 50–67% по сравнению с традиционным акушерским ведением.

К сожалению, приверженность СКГ среди беременных с ГСД остается достаточно низкой, так же как и правильность и корректность заполнения рукописных дневников. Так, по разным данным, лишь 5,4–85% беременных с ГСД проводят самоконтроль [39–41]. Кроме того, в исследовании A. da Silva и соавт. [42] 17,2% беременных с ГСД сообщили о трудностях выполнения измерения глюкозы крови, особенно прокалывания пальцев, 19,7% – не соблюдали рекомендации по частоте приемов еды или состава пищи, 38,5% – продолжали потреблять сахар. E. Cosson и соавт. [43] выявили, что только 61,5% беременных с ГСД выполнили хотя бы  $\geq 80\%$  требуемых тестов. Среднее время между предпрандиальными и постпрандиальными тестами было  $141 \pm 20$  мин, но 46,5% беременных проводили  $\geq 80\%$  постпрандиальных измерений через 100–140 мин после еды. При этом почти у каждой четвертой женщины (у 23%) значения в памяти глюкометра и записи в дневнике самоконтроля весьма различались (совпадали менее чем на 90%). Плохая приверженность была связана с более высокой частотой преэклампсии (12,2% против 1,9%,  $p = 0,049$ ), неадекватными постпрандиальными значениями глюкозы и более высоким HbA<sub>1c</sub> перед родами ( $5,3 \pm 0,4\%$  против  $5,0 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,01$ ).

В настоящее время существуют глюкометры с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии, а также глюкометры с функцией беспроводной передачи данных об уровне глюкозы крови медицинским специалистам, родственникам или в установленное на смартфон пациента специальное приложение для использования при дистанционном наблюдении.

С самого начала пандемии COVID-19 FIGO и другие акушерские ассоциации [44, 45] предложили работать в рамках модифицированного графика дородового наблюдения и обследования беременных с увеличением доли телемедицины, что возобновило интерес к возможностям дистанционной курации беременных с ГСД с помощью мобильных приложений.

По данным нескольких исследований [46–49], беременные, которые использовали смартфоны с приложением, имели более высокую удовлетворенность наблюдением ( $p=0,049$ ), значительно больше записей глюкозы крови ( $p<0,001$ ), значительные улучшения уровня  $HbA_{1c}$  ( $p<0,01$ ), глюкозы крови натощак ( $p<0,01$ ) и 2-часовой постпрандиальной глюкозы крови ( $p=0,01$ ), большой процент адекватной прибавки массы тела.

Таким образом, использование смартфонов и мобильных приложений улучшало приверженность беременных с ГСД проведению самоконтроля без существенных дополнительных затрат здравоохранения.

Глюкометр «Контур Плюс Уан» (Contour Plus One) с приложением «Контур Диабитис» (Contour Diabetes), выполняя информативные функции, также может способствовать усилению мотивации и изменению образа жизни у беременных с ГСД. Глюкометр «Контур Плюс Уан» напрямую подключается к мобильному приложению «Контур Диабитис» (Contour Diabetes), регистрирующему данные с глюкометра при помощи технологии Bluetooth® даже на расстоянии 6 м.

Технология «Второй шанс» дает пациенткам с ГСД (навыки которых еще недостаточно хорошо сформированы) возможность добавления капельки крови на ту же тест-полоску в случае недостаточности объема при первой попытке.

В приложении «Контур Диабитис» пациентка с ГСД может добавлять: еду (с подробным описанием и фотографиями пищи), количество минут физической нагрузки и ее интенсивность, дозы и вид инсулина.

Приложение «Контур Диабитис» имеет настраиваемый целевой диапазон для показаний уровня глюкозы в крови (как до, так и после еды), что крайне актуально для беременных с ГСД, и не создает сложностей с запоминанием целевых уровней гликемии.

Приложение позволяет формировать разные виды отчетов для врача, оценивать количество измерений гликемии в день, средние показатели за последние 7, 14, 30 дней, процент измерений в целевом диапазоне (более 20% вне целевого диапазона могут являться показанием к назначению инсулинотерапии и внеплановому ультразвуковому исследованию плода для выявления диабетической фетопатии/макросомии).

Отчет об уровне сахара в крови предоставляет обзор данных гликемического профиля за последние 90 дней

с показателями натощак и после еды. Дневник уровня сахара в крови отображает подробный еженедельный отчет со средними значениями показателей глюкозы в крови, инсулинами, углеводами и активностями.

Структурированные отчеты в формате PDF можно отправить на электронную почту или распечатать перед приемом у врача. Отчеты для врача представляют собой достоверную информацию, которая позволяет лучше понять образ жизни беременной с ГСД до визита к врачу, своевременно выявить и устранить ошибки в питании или дозе инсулина, продуктивно вести обсуждение с пациенткой, помочь ей лучше понять свое состояние, легче принимать решения и понимать последствия.

Функция отчетов также дает возможность своевременно решать вопрос о начале инсулинотерапии, показаниями к которой является недостижение целевых показателей гликемии (два и более нецелевых значений гликемии при соблюдении рекомендаций по диетотерапии и физической активности) в течение 1–2 нед самоконтроля. Дополнительными показаниями к назначению инсулина, независимо от уровня материнской гликемии на диете, являются впервые выявленные ультразвуковые признаки диабетической фетопатии/макросомии [12].

Поскольку ИР у всех беременных с ГСД выражена в разной степени, то и потребность в инсулине также у всех разная, следовательно, режим и дозы инсулина подбираются индивидуально. Обычной практикой является старт инсулинотерапии с малых доз с дальнейшей титрацией до достижения целевых показателей гликемии.

Через 4–12 нед после родов при уровне ГВП натощак  $<7,0$  ммоль/л всем женщинам, перенесшим ГСД, необходимо проведение ПГТГ для реклассификации степени нарушения углеводного обмена по категориям гликемии (норма, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, СД) в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД [12]. Планирование последующих беременностей включает в себя диету, направленную на снижение массы при ее избытке, и расширение физической нагрузки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Bennewitz HG. De diabete mellito, graviditatis symptomate. University of Berlin, 1824. V. 176; p. 2429.
2. Matthews DJ. On puerperal diabetes. Trans Obstet Soc London 1882; 24: 256–85.
3. Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. Obstet Gynecol 1957; 9: 664–9.
4. O'Sullivan JB. Gestational diabetes. Unsuspected, asymptomatic diabetes in pregnancy. N Engl J Med 1961; 264: 1082–5.
5. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964; 13: 278–85.
6. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358 (19): 1991–2002. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943
7. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010; 33 (3): 676–82. DOI: 10.2337/dco9-1848
8. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization guideline. Diabetes Res Clin Pract 2014; 103: 341–63.9.
9. Hod M, Kapur A, Sacks DA et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int J Gynaecol Obstet 2015; 131 (Suppl. 3): S173–S211. DOI: 10.1016/S0020-7292(15)30007-2
10. Nankervis A, McIntyre H, Moses R et al. ADIPS consensus guidelines for the testing and diagnosis of gestational diabetes mellitus in Australia and New Zealand. 2014. Available from: <http://adips.org/>.

11. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2022; 46: S1–S4. DOI: 10.2337/dc23-3int
12. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Сахарный диабет. 2012; 4. [Dedov I.I., Krasnopolsky V.I., Sukhikh G.T. Russian National Consensus "Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, postpartum follow-up". *Diabetes mellitus*. 2012; 4 (in Russian).]
13. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C et al. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 47. DOI: 10.1038/s41572-019-0098-8
14. IDF Diabetes Atlas. 10th edition Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
15. McIntyre HD. Discovery knowledge, and action diabetes in pregnancy across the translational spectrum: the 2016 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care* 2018; 41: 227–32. DOI: 10.2337/dci17-0056
16. Hormones and Pregnancy/Basic Science and Clinical Implications. Eds. F. Petraglia, M. Di Tommaso, F. Mecacci. 2022. DOI: 10.1017/9781009030830
17. Barden A, Singh R, Walters B et al. Factors predisposing to pre-eclampsia in women with gestational diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 2371–78. DOI: 10.1097/00004872-200412000-00020
18. Bryson CL, Ioannou GN, Rulyak SJ, Critchlow C. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1148–53. DOI: 10.1093/aje/kwg273
19. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1655–60. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.03.074
20. Athukorala C, Crowther CA, Willson K. Women with gestational diabetes mellitus in the ACHOIS trial: risk factors for shoulder dystocia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 37–41. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2006.00676.x
21. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development – Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 103–11.
22. Crowther C, Hiller J, Moss J et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477–86.
23. Metzger BE, Persson B, Lowe LP et al; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Neonatal Glycemia. *Pediatrics* 2010; 126 (6).
24. Lowe WL Jr, Scholtens DM, Lowe LP, et al. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA* 2018; 320: 1005–16.
25. Retnakaran R, Shah BR. Role of type 2 diabetes in determining retinal, renal, and cardiovascular outcomes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2017; 40: 101–8.
26. Retnakaran R. Hyperglycemia in pregnancy and its implications for a woman's future risk of cardiovascular disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 145: 193–9.
27. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and metaanalysis. *Diabetologia* 2019; 62: 905–14.
28. Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (7): 3227–35. DOI: 10.1210/jcem.87.7.8684
29. Vohr BR, Boney ChM. Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21 (3): 149–57. DOI: 10.1080/14767050801929430
30. Lowe WL Jr, Scholtens DM, Kuang A et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care* 2019; 42: 372–80. DOI: 10.2337/dci18-1646
31. Lowe WL Jr, Lowe LP, Kuang A, et al. Maternal glucose levels during pregnancy and childhood adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study. *Diabetologia* 2019; 62: 598–610. DOI: 10.1007/s00125-018-4809-6
32. Halse RE, Wallman KE, Newnham JP, Guelfi KJ. Home-based exercise training improves capillary glucose profile in women with gestational diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46: 1702–9. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000302
33. Brown J, Alwan NA, West J et al. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Sys Rev* 2017; 5. DOI: 10.1002/14651858.CD011970.pub2
34. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып., доп. М., 2021. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Eds. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 10th edition, add. M., 2021 (in Russian).]
35. ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Тест-системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200120137> [GOST R ISO 15197-2015. In vitro diagnostic test systems. Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200120137> (in Russian).]
36. Hawkins JS, Casey BM, Lo JY et al. Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2009; 113 (6): 1307–12. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181a4549
37. De Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995; 333 (19): 1237–41. DOI: 10.1056/NEJM199511093331901
38. Landon MB, Spong CY, Thom E et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361 (14): 1339–48. DOI: 10.1056/NEJMo0902430
39. Mackillop L, Loerup L, Bartlett K et al. Development of a real-time smartphone solution for the management of women with or at high risk of gestational diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8 (6): 1105–14. DOI: 10.1177/1932296814542271
40. Cosson E, Carbillon L, Valensi P. High Fasting Plasma Glucose during Early Pregnancy: A Review about Early Gestational Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2017. DOI: 10.1155/2017/8921712
41. Guo J, Long Q, Li J et al. Barriers and facilitators of self-monitoring of blood glucose engagement among women with gestational diabetes mellitus in China: A mixed-methods study. *Midwifery* 2020; 90: 102797. DOI: 10.1016/j.midw.2020.102797
42. Sousa AM, Fiuza D, Mikami FC et al. Evaluation of information retention and adherence to treatment in patients with gestational diabetes mellitus after multidisciplinary group. *Rev Assoc Med Bras* 2016; 62 (3): 212–7. DOI: 10.1590/1806-9282.62.03.212
43. Cosson E, Baz B, Gary F, Pharisien I et al. Poor Reliability and Poor Adherence to Self-Monitoring of Blood Glucose Are Common in Women With Gestational Diabetes Mellitus and May Be Associated With Poor Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care* 2017; 40 (9): 1181–6. DOI: 10.2337/dci17-0369
44. Boelig RC, Saccone G, Bellussi F, Berghella V. MFM Guidance for COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2 (2): 100106. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100106
45. Poon L, Yang H, Kapur A et al. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *Int J Gynaecol Obstet* 2020; 149 (3): 273–86. DOI: 10.1002/ijgo.13156
46. Rasekaba TM, Furler J, Blackberry I et al. Telemedicine interventions for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110 (1): 1e9.
47. Ming WK, Mackillop LH, Farmer AJ et al. Telemedicine technologies for diabetes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res* 2016; 18 (11): e290.
48. Mackillop L, Hirst JE, Bartlett KJ et al. Comparing the efficacy of a Mobile phone-based blood glucose management system with standard Clinic Care in Women with Gestational Diabetes: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth* 2018; 6 (3): e71.
49. Xie W, Dai P, Qin Y et al. Effectiveness of telemedicine for pregnant women with gestational diabetes mellitus: an updated metaanalysis of 32 randomized controlled trials with trial sequential analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 198: 20.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Бурумкулова Фатима Фархадовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ГБУЗ МО МОНИИАГ, проф. каф. акушерства и гинекологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: fatima-burumkulova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9943-0964; eLibrary SPIN: 6592-7736

**Fatima F. Burumkulova** – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: fatima-burumkulova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9943-0964; eLibrary SPIN: 6592-7736

Поступила в редакцию / Received: 07.03.2023  
Поступила после рецензирования / Revised: 19.03.2023  
Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023



# Гормональная контрацепция у пациенток с эндометриозом: нивелируем виражи

М.Р. Оразов<sup>✉1</sup>, В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, Е.Д. Долгов<sup>1</sup>, Ю.Г. Абрамашвили<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Клиника «Estelife», Краснодар, Россия

✉ [omekan@mail.ru](mailto:omekan@mail.ru)

## Аннотация

Современные семьи стали более обдуманно включаться в семейную жизнь, поэтому женщины обращаются к акушеру-гинекологу с целью подбора наиболее оптимального и удобного конкретно для них метода контрацепции. Безусловно, одним из наиболее простых и вместе с тем эффективных методов контрацепции являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Одним из гинекологических заболеваний, которое необходимо учитывать ввиду его высокой распространенности и негативного влияния на качество жизни женщины, является эндометриоз. Пациентки с эндометриозом так же, как и остальные, нуждаются в надежной контрацепции. Более того, данная когорта пациенток является по-настоящему особенной в отношении подбора метода контрацепции. В этой статье обсуждаются требования, предъявляемые к «идеальному» оральному контрацептиву для женщин с верифицированным эндометриозом, а также терапевтические бонусы КОК на основе этинилэстрадиола и диеногеста.

**Ключевые слова:** эндометриоз, оральные контрацептивы, диеногест.

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д., Абрамашвили Ю.Г. Гормональная контрацепция у пациенток с эндометриозом: нивелируем виражи. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 28–33. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00219

## Hormonal birth control in patients with endometriosis: leveling the turns

Mekan R. Orazov<sup>✉1</sup>, Viktor E. Radzinskii<sup>1</sup>, Evgenii D. Dolgov<sup>1</sup>, Iuliia G. Abramashvili<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Estelife Clinic, Krasnodar, Russia

✉ [omekan@mail.ru](mailto:omekan@mail.ru)

## Abstract

Today, endometriosis is one of the most relevant gynecological disorders. This disorder contributes to the development of a number of adverse effects, from endometriosis-associated infertility to chronic pelvic pain. Taking into account its remarkable prevalence and negative impact on the patients' quality of life, we clearly understand that endometriosis has to be treated! But what should the patients with verified endometriosis do, if they need birth control? Are there any options suitable for the 21st Century Woman, which will let her forget about such a big problem and provide reliable birth control? This is what will be discussed in this paper.

**Key words:** endometriosis, hormonal contraception, dienogest, pelvic pain.

**For citation:** Orazov M.R., Radzinskii V.E., Dolgov E.D., Abramashvili Iu.G. Hormonal birth control in patients with endometriosis: leveling the turns. Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 28–33. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00219

## Женщина XXI века и эндометриоз: противоположности притягиваются

XXI в. в истории человечества является одним из самых знаменательных. Революционные научные открытия, технологические достижения и разработки, автоматизация рабочих процессов и глобальное внедрение социальных сетей в повседневную жизнь – перечислять нововведения, знаменующие начало XXI в. и так прочно вошедшие в нашу повседневную жизнь, можно бесконечно. Однако любые привилегии, особенно технологические, подразумевают и глобальное изменение мировоззрения человечества в целом. Сейчас мы наблюдаем четкую тенденцию к смещению базовых человеческих потребностей на второй план, ведь активная демонстрация «жизни мечты» из каждого устройства рисует заоблачные перспективы и формирует у людей ряд порой несбыточных целей и смелых амбиций. Плохо ли это? Конечно же, нет. Это всего лишь законо-

мерные особенности современности. Не зря еще в VI в. до н.э. древнегреческий философ Гераклит сказал удивительную и невероятно глубокую по своему значению фразу: «Все течет, все изменяется». И действительно, прошло невероятно большое количество времени, а суть как никогда актуальна. Однако сейчас мы наблюдаем поразительное ускорение изменений. И современному человеку приходится не просто подстраиваться под стремительно изменяющиеся реалии, ему приходится меняться в режиме нон-стоп.

Безусловно, описанные тенденции сказываются и на образе жизни женщин. Женщина XXI в. – кто она? Это роковая, всесторонне развитая, невероятно социализированная и общительная женщина? Или же это скромная особа, не заостряющая свое внимание на карьере и модных тенденциях, главной целью которой является рождение детей? Ответ очевиден. Однако, повторимся, в этом нет ничего плохого. И мы как акушеры-гинеко-

логи должны меняться с нашими пациентками. Мы должны понимать их взгляды, суметь войти в их положение и дать правильный совет, который поможет решить острую проблему в кратчайшие сроки.

Важно понимать, что для женщины XXI в. на первом месте стоит качество жизни, которое заключается в «гармонии духа и тела». У современной женщины нет времени болеть, у нее есть только одна цель – выглядеть и ощущать себя «на все сто»! В этой связи встает вопрос о подборе оптимального метода контрацепции, ведь с течением времени у людей изменилось отношение и к браку, и к планированию семьи, они стали более обдуманно включаться в семейную жизнь. Именно поэтому женщина обращается к своему акушеру-гинекологу с целью подбора наиболее оптимального и удобного конкретно для нее метода контрацепции, выбор которого должен осуществляться строго персонализированно! Безусловно, одним из наиболее удобных, простых и вместе с тем эффективных методов контрацепции являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Подходит ли данный вариант женщине XXI в.? Конечно! КОК – это про простоту, красоту и уверенность в завтрашнем дне. Однако важно отметить, что вокруг КОК ходит и немало слухов, омрачающих репутацию столь перспективной группы препаратов. В 2011 г. было опубликовано резонансное исследование С. Шарпон и соавт., проведенное на базе университетской клиники во Франции. Авторами было выявлено повышение рисков реализации инфильтративного эндометриоза в три раза у пациенток, ранее использовавших КОК (отношение шансов 2,79, 95% доверительный интервал 1,74–5,12). Более того, авторы выявили взаимосвязь между использованием КОК для лечения дисменореи и возникновением у пациенток глубокого инфильтративного эндометриоза [1]. Однако с течением времени начали выходить все новые подробности и слабые стороны данного исследования. Важно отметить, что оно совершенно не содержит информации о составных компонентах используемых ранее контрацептивов и режиме их использования. Кроме того, было выявлено, что у многих пациенток, использовавших КОК для лечения тазовой боли, ранее был диагностирован эндометриоз, в том числе и глубокий инфильтративный, требующий хирургического вмешательства [1–3]. Исходя из этого, мы резюмируем, что большое количество исследований, опровергающих результативность и безопасность использования КОК, нередко имеют ряд значимых статистических погрешностей, способных демонстрировать неправильные выводы. В основе контрацептивного консультирования должен лежать персонализированный подход, учитывающий индивидуальные характеристики конкретной пациентки и ее коморбидный фон, что позволит снизить все возможные риски до минимума и продемонстрировать преимущества.

В ходе консультирования пациентки по подбору оптимального метода контрацепции мы обязаны строго придерживаться Национальных критериев приемлемо-

сти методов контрацепции, согласно которым мы должны отнести пациентку к одной из четырех категорий: 1-я – отсутствие противопоказаний к использованию метода контрацепции; 2-я – преимущества использования метода превышают риски; 3-я – риски от использования метода превышают пользу; 4-я – когда у пациентки имеются абсолютные противопоказания к использованию метода контрацепции [4]. Если же мы отнесли пациентку к 1 или 2-й категории, то использование метода контрацепции (в частности, КОК) является абсолютно легитимным. Следующим этапом контрацептивного консультирования является выявление фоновых эндокринных или органических нарушений, учитывая которые мы должны подобрать тот или иной контрацептив.

Одним из гинекологических заболеваний, которое необходимо учитывать ввиду его высокой распространенности и негативного влияния на качество жизни женщины, является эндометриоз. Согласно собственным наблюдениям, соотносящимся с общемировыми статистическими данными, с каждым годом число пациенток с эндометриозом увеличивается. Если еще совсем недавно эндометриоз отмечался у 176 млн женщин репродуктивного возраста, то на настоящий момент эта цифра увеличилась как минимум в 1,5 раза [5–7]. Необходимо отметить, что пациентки с эндометриозом так же, как и остальные, нуждаются в надежной контрацепции. Более того, данная когорта пациенток является по-настоящему особенной в отношении подбора метода контрацепции, поскольку на настоящий момент акушер-гинеколог в своем арсенале имеет препарат, обладающий рядом патогенетически оправданных характеристик. Однако об этом чуть позже. Важно отметить главные характеристики «идеального» орального контрацептива для женщин с верифицированным эндометриозом: надежная контрацепция, терапевтический патогенетически оправданный механизм фармакологического действия и редуцирующий эффект в отношении эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. Имеем ли мы на данный момент контрацептив, удовлетворяющий всем этим требованиям? Конечно же, да! Им является уникальный КОК на основе этинилэстрадиола 0,03 мг и революционного диеногеста 2 мг (Силует), о котором мы поговорим поподробнее.

### **Диеногестсодержащий КОК – надежный и удобный метод контрацепции у пациенток с эндометриозом**

Необходимо отметить, что главным и единственным показанием к использованию КОК является именно контрацепция, а все остальные фармакологические свойства являются лишь дополнительными. Исходя из этого необходимо отметить высокие показатели контрацептивной эффективности КОК на основе этинилэстрадиола и диеногеста в ходе клинических исследований III фазы. В исследование вошли 1315 пациенток репродуктивного возраста, часть из которых (n=656, 1-я группа) использовали данный КОК в стандартном

режиме (21/7), а остальные пациентки ( $n=659$ , 2-я группа) – в пролонгированном (84/7). В результате исследования оказалось, что индекс Перля в первом случае составил 0,489, а для пролонгированного режима – 0,495. Кроме того, в ходе исследования у пациенток обеих групп отмечались четкий циклический характер и стабильная длительность кровотечений отмены. Так, у пациенток со стандартным режимом использования КОК длительность менструальноподобных кровотечений составила  $4,8 \pm 1,4$  и  $4,6 \pm 1,5$  дня в 1 и 13-м цикле соответственно. Вместе с тем у пациенток с пролонгированным режимом приема диеногестсодержащего КОК длительность кровотечений отмены оказалась несколько выше:  $5,2 \pm 2,0$  и  $5,1 \pm 1,7$  дня в 1 и 4-м цикле соответственно. Также необходимо отметить, что в рамках данного исследования у пациенток изучаемых групп отмечалось динамическое снижение длительности межменструальных кровотечений: в 1-й группе – с  $5,9 \pm 5,4$  в 1-м цикле до  $4,4 \pm 4,1$  дня в 13-м и во 2-й группе – с  $7,8 \pm 7,5$  до  $5,8 \pm 5,9$  дня в 1 и 4-м цикле соответственно [8].

Таким образом, исходя из результатов клинических исследований КОК на основе этинилэстрадиола и диеногеста важно отметить, что использование данного КОК обеспечивает женщину не только надежной контрацепцией, но и надлежащим контролем менструальной функции, что позволит женщине XXI в. чувствовать себя «на волне успеха».

### **Терапевтические бонусы КОК на основе этинилэстрадиола и диеногеста: дополнение или острая необходимость?**

Безусловно, контрацепция – единственное показание к назначению КОК, однако рассматриваемый нами препарат является по-настоящему особенным, ведь в его состав входит ультрасовременный прогестин диеногест, имеющий главную терапевтическую цель – эндометриодный очаг. И в рамках использования данного КОК у пациенток с эндометриозом важно отметить, что контрацепция приравнивается к патогенетической терапии.

В этой связи необходимо отметить ключевые патогенетические механизмы, лежащие в основе развития эндометриодных гетеротопий. Доказано, что клетки гетеротопического эндометрия имеют повышенный пролиферативный потенциал, обусловленный непрерывным воздействием эстрадиола, способного вырабатываться как фолликулярными клетками, так и самим очагом *de novo*, на очаг. Доказано, что у пациенток с верифицированным эндометриозом отмечается повышенная активность ароматазы P-450, осуществляющей конвертацию андрогенов в эстрогены. Повышенная экспрессия столь необходимого для патогенеза эндометриоза фермента обусловлена потерей ингибирующей активности  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, ответственной за биodeградацию эстрадиола за счет его перехода в эстрон [9]. Также важно отметить, что гиперпролиферация осуществляется не только за счет избыточного действия эстрадиола, но и за счет повышен-

ной чувствительности эндометриодных клеток к нему, обусловленной существенными изменениями их рецепторного профиля (повышение экспрессии эстрогеновых рецепторов ER $\alpha$  и снижение экспрессии прогестероновых рецепторов PGB) [10].

Кроме того, необходимым условием прогрессирования гетеротопий является аномальная воспалительная и иммунологическая среда (повышение выработки провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкинов – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8), обеспечивающие ускользание очагов от локального иммуноопосредованного разрушения и активирующие циклооксигеназу 2-го типа, способную дополнительно стимулировать ароматазу P-450 [7, 11]. Крайне важным является и дисрегуляция Т-клеточного ответа за счет существенного снижения цитотоксичности Т-лимфоцитов, обусловленной повышенной экспрессией нетипичного человеческого лейкоцитарного антигена человека G (HLA-G) и Fas-лиганда (FasL) [12–14].

Однако ведущим и необходимым механизмом развития и прогрессирования эндометриодных гетеротопий является усиленный топический неоангиогенез, обусловленный повышением экспрессии фактора роста эндотелия сосудов, который вырабатывается мигрировавшими макрофагами под действием эстрадиола [15].

Резюмируя сказанное, важно отметить, что тремя главными атрибутами патогенеза эндометриоза являются гиперпролиферативный, воспалительный и неоангиогенный паттерны. Способен ли диеногест как составной компонент КОК воздействовать на эти триггерные точки?

Ответ на этот вопрос был найден Н. Kim и соавт. (2022 г.), которые доказали влияние диеногеста на основные стигмы патогенеза эндометриоза. Оказалось, что диеногест оказывает выраженный антипролиферативный эффект за счет достоверного усиления процессов дефосфорилирования протеинкиназы B как основного индуктора активации клеточного цикла ( $p < 0,05$ ), а также вследствие нормализации стероидно-рецепторного профиля (снижение экспрессии ER $\alpha$  и повышение экспрессии PGB-рецепторов). Кроме того, авторы выявили выраженное снижение выживаемости эндометриодных клеток за счет диеногестиндуцированного угнетения экспрессии провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ). Заключительным свойством данного прогестина оказалось ингибирование процессов неоангиогенеза, что также способствовало снижению потенциала выживаемости клеток и, как следствие, редукции гетеротопий [16].

Необходимо упомянуть и о потенцирующем действии этинилэстрадиола в составе диеногестсодержащего КОК, который также способствует нормализации рецепторного профиля, а также снижению продукции эндогенного эстрадиола, связанном с его основным контрацептивным эффектом (блокирование путей обратной связи) [17, 18].

Исходя из сказанного мы акцентируем внимание на целевых и патогенетически оправданных свойствах

диеногеста в составе КОК. Учитывая такой охват диеногестом основных патогенетических паттернов эндометриоза, КОК на его основе имеет огромный терапевтический потенциал, а эстрогенный компонент, в свою очередь, оказывает потенцирующий антипролиферативный эффект на эндометриодные гетеротопии. Весь этот комплекс позитивных фармакологических особенностей является не просто «приятным бонусом», а полноценным компонентом терапии у пациенток с эндометриозом, нуждающихся в контрацепции.

### **Жизнь без тазовой боли: мечта? Нет, достигнутая реальность!**

Выше мы осветили вопросы контрацептивной и терапевтической эффективности диеногестсодержащего КОК. Однако одним из наиболее интересных и обсуждаемых вопросов касательно эндометриоза является поиск терапевтических подходов к устранению эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, оказывающей губительное влияние на качество жизни и психоэмоциональный статус пациенток, что подтверждается данными научных исследований [19]. Исходя из сказанного, важно представить конкретные клинические результаты использования диеногестсодержащего КОК как терапевтического инструмента для купирования эндометриоз-ассоциированной тазовой боли.

Необходимо отметить исследование S. Caruso и соавт. (2016 г.), включающее 96 пациенток, отмечающих у себя наличие тазовой боли. Общая когорта была разделена на две исследуемые группы: пациентки 1-й группы (n=63) использовали КОК на основе этинилэстрадиола и диеногеста в непрерывном режиме, а пациентки 2-й группы (n=33) использовали данный КОК в стандартном режиме (21/7). Объективизация полученных результатов осуществлялась с использованием следующих шкал: визуальная аналоговая шкала для оценки алгологических параметров, а также опросник SF-36, индекс женской сексуальности и шкала сексуальных расстройств у женщин (FSDS) в качестве инструментов, объективизирующих показатель качества жизни у пациенток изучаемой когорты. В результате авторы выявили существенное снижение алгологических показателей после 3 и 6 мес использования диеногестсодержащего КОК у пациенток 1-й группы ( $p < 0,001$ ). В свою очередь, у пациенток 2-й группы интенсивность болевого синдрома достоверно снизилась только через 6 мес терапии ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении показателя качества жизни согласно оценке по SF-36: у пациенток 1-й группы отмечалось достоверное улучшение как через 3 мес, так и через 6 мес использования КОК ( $p < 0,001$ ), а во 2-й группе – только при втором наблюдении ( $p < 0,05$ ). Динамика изменений показателей качества сексуальной жизни оказалась следующей: у пациенток 1-й группы индекс женской сексуальности достоверно повысился, а оценка FSDS в динамике снижалась как через 3 мес, так и через 6 мес терапии ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно). Вместе с тем у пациенток 2-й группы эти показатели изменились анало-

гично только к 6-му месяцу терапии ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно) [20].

Важно отметить и результаты исследования T. Karacan и соавт. (2020 г.), в которое вошла 81 пациентка с верифицированным эндометриозом яичников, а также сопутствующими хронической тазовой болью, дисменореей или глубокой диспареунией. Общую когорту разделили на две исследуемые группы: пациентки 1-й группы (n=43) использовали 2 мг диеногеста, а пациентки во 2-й группе (n=38) получали КОК на основе этинилэстрадиола (0,03 мг) и диеногеста (2 мг) в непрерывном режиме. В результате оказалось, что интенсивность тазовой боли при использовании диеногестсодержащего КОК снизилась существенно, чем при изолированном использовании диеногеста (49% против 36% соответственно,  $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении дисменореи (44% против 28% соответственно,  $p < 0,05$ ). Однако не было выявлено статистически значимой разницы в отношении глубокой диспареунии при использовании КОК и диеногеста (20% против 28% соответственно) [21].

В качестве заключительного исследования этого «доказательного консорциума» необходимо отметить отечественное исследование, проведенное под руководством В.Е. Радзинского, направленное на изучение эффективности использования диеногеста в отношении лечения тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. Согласно результатам исследования, у пациенток, использовавших диеногест в дозе 2 мг в течение 6 мес, существенно снизились алгологические показатели интенсивности тазовой боли: у пациенток с легкой и умеренной степенью болевого синдрома согласно оценке Verbal Analog Scale – в 1,6 раза через 3 мес, а через 6 мес терапии алгологические показатели пришли в норму; а у пациенток с тяжелой степенью болевого синдрома через 3 мес терапии отмечалось снижение интенсивности боли в 2 раза, а затем в 3 раза к 6-му месяцу терапии [22].

Исходя из результатов указанных исследований необходимо отметить исключительную результативность диеногестсодержащего КОК не только в качестве патогенетически оправданной терапии эндометриоза, но и в роли инструмента, способствующего купированию эндометриоз-ассоциированной тазовой боли и других алгологических паттернов (дисменорея, глубокая диспареуния). Данная особенность КОК под легким и крайне женственным названием «Силует» сможет не только редуцировать болевую симптоматику, но и улучшить качество сексуальной жизни у пациенток с ранее верифицированным эндометриозом в краткосрочной перспективе.

### **Заключение**

Вопрос, касающийся особенностей гормональной контрацепции у пациенток с верифицированным эндометриозом, является крайне актуальным. Число пациенток с подтвержденным диагнозом растет в геометрической прогрессии, а эндометриоз, в свою очередь, спо-

способствует существенному снижению качества жизни женщины за счет потенцирования механизмов тазовой боли и нарушения фертильности.

На настоящий момент в своем арсенале мы имеем поистине чудесный фармакологический инструмент: КОК на основе этинилэстрадиола и диеногеста (Силует), который реализует надежный контрацептивный эффект, обеспечивает надлежащий контроль над менструальной функцией, способствует патогенетически оправданной терапии эндометриоза, а также

купированию эндометриоз-ассоциированной тазовой боли.

Исходя из сказанного, мы можем только порадоваться наличию в арсенале современного клинициста многозадачного и полипотентного препарата, конечной точкой использования которого является повышение качества жизни женщины XXI в., помогающего ей «нивелировать виражи» и оставаться на «витринах успеха»!

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Chapron C, Souza C, Borghese B et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2011; 26 (8): 2028–35.
2. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Орехов П.Е. Индивидуализированный подход в терапии боли, ассоциированной с эндометриозом. *Акушерство и гинекология*. 2021; 10: 31–7. DOI: 10.18565/aig.2021.10.31-37 [Radzinskii V.E., Orazov M.R., Orekhov P.E. Individualizirovannyi podkhod v terapii boli, assotsirovannoi s endometriozom. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021; 10: 31–7. DOI: 10.18565/aig.2021.10.31-37 (in Russian).]
3. Оразов М.Р., Орехов П.Е. Комбинированные оральные контрацептивы при эндометриозе – миф или реальность. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 2. [Orazov M.R., Orekhov P.E. Kombinirovannyye oral'nyye kontratseptivy pri endometrioze – mif ili real'nost'. *Klinicheskii razbor v akusherstve, ginekologii i reproduktologii*. 2021; 2 (in Russian).]
4. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. 2023. [Natsional'nye meditsinskiiye kriterii priemlemosti metodov kontratseptsii. 2023 (in Russian).]
5. Adamson GD, Kennedy S, Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J Endometriosis* 2010; 2 (1): 3–6.
6. Байрамова Н.Н., Протасова А.Э., Раскин Г.А. и др. Структура злокачественных новообразований у больных эндометриозом: данные эпидемиологического исследования. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018; 67 (6): 5–12. DOI: 10.17816/JOWD6765-12 [Bairamova N.N., Protasova A.E., Raskin G.A. i dr. Struktura zlokachestvennykh novoobrazovaniy u bol'nykh endometriozom: dannyye epidemiologicheskogo issledovaniya. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2018; 67 (6): 5–12. DOI: 10.17816/JOWD6765-12 (in Russian).]
7. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М., Бекулова М.А. Грани проблемы инфилтративного эндометриоза: от патогенеза к эффективной терапии. *Гинекология*. 2021; 23 (2): 117–24. [Radzinskii V.E., Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Bekulova M.A. Grani problemy infil'trativnogo endometrioz: ot patogeneza k effektivnoy terapii. *Ginekologiya*. 2021; 23 (2): 117–24 (in Russian).]
8. Wiegratz I et al. Effect of extended-cycle regimen with an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg dienogest on bleeding patterns, safety, acceptance and contraceptive efficacy. *Contraception* 2011; 84 (2): 133–43.
9. Laganà AS et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (22): 5615.
10. Dyson MT, Roqueiro D, Monsivais D et al. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004158.
11. Smolarz B, Szyjlo K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci* 2021; 22 (19): 10554.
12. Fukui A et al. Pelvic endometriosis and natural killer cell immunity. *Am J Reprod Immunol* 2021; 85 (4): e13342.
13. 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
14. Agostinis C et al. Immunological basis of the endometriosis: the complement system as a potential therapeutic target. *Front Immunol* 2021; 11: 599117.
15. Aydin GA, Ayvaci H, Koc N et al. The Relationship between Decorin and VEGF in Endometriosis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2021; 31 (11): 1285–90. DOI: 10.29271/jcsp.2021.11.1285. PMID: 34689484
16. 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.
17. 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.: StatusPraesens, 2022. [Orazov M.R., Raevskaia O.A., Moskvicheva V.S. Perebiraia folianty. Vedeniye bol'nykh endometriozom: obnolenyyi gaid-lain ESHRE (2022). *Informatsionnyi biulleten'*. Pod red. V.E. Radzinskogo. M.: StatusPraesens, 2022 (in Russian).]
18. Тихомиров А.Л. Триггеры и профилактика эндометриоза. Трудный пациент. 2019; 17 (8–9): 13–9. [Tikhomirov A.L. Triggery i profilaktika endometrioz. *Trudnyi patient*. 2019; 17 (8–9): 13–9 (in Russian).]
19. Facchin F, Barbara G, Saita E et al. Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2015; 36 (4): 135–41.
20. Caruso S et al. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30 µg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrin Invest* 2016; 39: 923–31.
21. Karacan T et al. Comparison of the efficacy and tolerability of dienogest and dienogest plus ethinylestradiol on endometriosis related-pain. *Gyn Obstet Reprod Med* 2020; 26 (3): 192–8.
22. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов П.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., Radzinskii V.E., Orekhov P.E. Effektivnost' terapii endometrioz-assotsirovannoi tazovoi boli, rezistentnoi k khirurgicheskomu lecheniyu. *Ginekologiya*. 2021; 23 (4): 314–23. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201097 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Mekan R. Orazov** – D. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. 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

**Viktor E. Radzinskiĭ** – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. 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

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

**Абрамашвили Юлия Георгиевна** – врач акушер-гинеколог клиники «Estelife». E-mail: gogiia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6322-1538

**Iuliia G. Abramashvili** – obstetrician, Estelife Clinic. E-mail: gogiia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6322-1538

Поступила в редакцию / Received: 11.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 22.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023



# Бесплодие, ассоциированное с аденомиозом. Обзор литературы

М.Р. Оразов<sup>✉1</sup>, Л.М. Михалева<sup>2</sup>, М.Б. Хамошина<sup>1</sup>, Э.К. Баринава<sup>1</sup>, М.В. Царегородцева<sup>3,4</sup>,  
И.В. Бесман<sup>3</sup>, В.Ю. Ибрагимова<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница №36 им. Ф.И. Иноземцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>4</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия  
<sup>✉</sup>omekan@mail.ru

## Аннотация

**Актуальность.** Бесплодие стремится стать еще одной пандемией современного мира. По некоторым оценкам частота бесплодных пар колеблется от 10 до 25% (от 48 до 180 млн). Такие пары сталкиваются с неблагоприятными последствиями для физического и психического здоровья, финансовыми трудностями, серьезной социальной стигмой, повышенным риском домашнего насилия и нестабильностью в браке. Аденомиоз является распространенным гинекологическим заболеванием с неясной этиологией, которое влияет на репродуктивное здоровье женщины. Изменения функций эндометрия и восприимчивости на фоне аденомиоза имеют отрицательный репродуктивный потенциал. Современные методы лечения не достигли высоких показателей в преодолении бесплодия. Поэтому изучение причин формирования инфертильности крайне важно и обзор современных исследований по данному вопросу представляется актуальным.

**Цель.** На основании анализа научных публикаций рассмотреть этиологию и патогенез развития бесплодия, связанного с аденомиозом.

**Результаты.** Рассмотрены механизмы развития бесплодия, связанного с аденомиозом, и варианты лечения.

**Ключевые слова:** бесплодие, аденомиоз.

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Баринава Э.К., Царегородцева М.В., Бесман И.В., Ибрагимова В.Ю. Бесплодие, ассоциированное с аденомиозом. Обзор литературы. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 34–40.

DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00219

## Infertility associated with adenomyosis. Literature review

Mekan R. Orazov<sup>✉1</sup>, Lyudmila M. Mikhaleva<sup>2</sup>, Marina B. Khamoshina<sup>1</sup>, Ebecha K. Barinova<sup>1</sup>,  
Marina V. Tsaregorodtseva<sup>3,4</sup>, Irina V. Besman<sup>3</sup>, Vafa Yu. Ibragimova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Inozemtsev City Clinical Hospital №36, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>omekan@mail.ru

## Abstract

**Background.** Infertility tends to become one more modern pandemic. According to some estimates, the percentage of infertile couples varies between 10–25% (48–180 million). Such couples face adverse effects on their physical and mental health, financial hardship, serious social stigma, increased risk of domestic violence, and marital instability. Adenomyosis is a common gynecological disorder of unclear etiology that affects female reproductive health. Alterations in endometrial function and susceptibility that are associated with adenomyosis negatively affect the reproductive potential. Current treatments have not achieved good results in combating infertility, that is why it is extremely important to study the causes of infertility, and the review of current research in this area seems relevant.

**Aim.** To explore etiology and pathogenesis of infertility associated with adenomyosis by reviewing scientific papers.

**Results.** The review addresses mechanisms underlying the development of infertility associated with adenomyosis and treatment options.

**Key words:** infertility, adenomyosis.

**For citation:** Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B., Barinova E.K., Tsaregorodtseva M.V., Besman I.V., Ibragimova V.Yu. Infertility associated with adenomyosis. Literature review. Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 34–40. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00219

## Эпидемиология

Бесплодие определяется как отсутствие беременности после 12 мес регулярного незащищенного секса [1]. По данным World Health Organization Infertility (2022 г.), известно, что во всем мире 48 млн пар и около 186 млн человек живут с бесплодием [2]. Данные статистики показывают, что частота бесплодных супружеских пар в Европе составляет 10%, в США – 8–15%, в Канаде – 17%, в России – 8–21%. К сожалению, в ближайшее время

снижения тенденции не предвидится [3]. В 25–40% клинических случаев бесплодные женщины страдают эндометриозом. Из них около 55% случаев диагностируется во время лапароскопической операции, проводимой с целью уточнения причины развития инфертильности [3]. По некоторым данным, частота наружного генитального эндометриоза и аденомиоза у женщин репродуктивного возраста составляет от 5–70% [4]. Аденомиоз является эстрогензависимым хроническим

воспалительным заболеванием, характеризующимся наличием эндометриальных желез и стром в пределах миометрия, вызывающих увеличение матки в результате реактивного гиперпластического изменения окружающего миометрия [5].

В 1860 г. патологоанатомом Карлом фон Рокитанским был впервые описан аденомиоз как *genitalis interna* [6]. Спустя 50 лет терминология Рокитанского была поддержана. Впервые термин «аденомиоз матки» был предложен Франклом в 1925 г., и нынешнее определение аденомиоза, которое широко используется сегодня, было введено Bird и соавт. [7]. По данным некоторых источников, аденомиоз называют «неуловимым заболеванием» [8]. В одном исследовании, в Калифорнии, в котором приняли участие 80 тыс. пациенток, было выявлено, что после хирургического лечения (гистерэктомии) гистологически подтвержденный аденомиоз встречался намного чаще у латиноамериканских пациенток, чем представителей европеоидной расы [9]. В другом американском исследовании, которое проводило в Нью-Йорке, патологическое сочетание лейомиомы с аденомиозом после гистерэктомии встречалось чаще у чернокожих женщин в сравнении с латиноамериканскими [10]. В популяционном исследовании в северо-восточной Италии выявили, что частота встречаемости эндометриоза намного выше (1,14%), чем аденомиоза (0,18%) [11].

Наиболее распространенными клиническими симптомами являются меноррагия (до 50%), дисменорея (30%) и метроррагия (20%), диспареуния и бесплодие [12]. Аденомиоз может сопровождаться другими эстроген-зависимыми доброкачественными заболеваниями, такими как эндометриоз (70%), миома матки (50%) и гиперплазия эндометрия (35%). В ретроспективном анализе 945 пациенток, перенесших гистерэктомию, была обнаружена значимая положительная корреляция между прогрессированием аденомиоза и историей предшествующего аборта, беременностей и возникновением лейомиомы. Напротив, не было никакой корреляции с курением, нормальными родами, кесаревым сечением, гиперплазией эндометрия или эндометриозом яичников [13]. С улучшением методов диагностики появляется все больше доказательств о том, что аденомиоз является одной из причин infertility [14]. По литературным данным, сообщается о распространенности аденомиоза у бесплодных пациенток в диапазоне от 7 до 28% [15]. L. Yan и соавт. (2014 г.) отметили, что 27% пациенток, страдающих бесплодием, имели в сопутствующих заболеваниях аденомиоз [16]. J. Puente и соавт. и S. Sharma и соавт. опубликовали данные о частоте аденомиоза у бесплодных женщин, которая составила 24,4%, особенно у тех, кто страдал от повторяющихся выкидышей и рецидивирующих неудач имплантации [17, 18].

### Этиология и патогенез аденомиоза

Точная этиология аденомиоза в настоящее время неясна. До недавнего времени высокий риск аденомиоза

был связан с большим количеством родов, самопроизвольными или индуцированными абортами, хирургическими травмами, курением и гиперплазией эндометрия. В настоящее время аденомиоз диагностируется с возрастающей частотой у бесплодных пациенток, что может быть связано с лучшими методами визуализации. Интересно, что аденомиоз был зарегистрирован у 60% женщин в постменопаузе на длительной терапии тамоксифеном. Поэтому следует сделать вывод, что заболевание является эстрогензависимым и может быть реактивировано в постменопаузе в случаях ранее существовавших поражений [19].

### Роль инвагинации в патогенезе аденомиоза

Одна из теорий, предложенная C. Bergeron и соавт., гласит, что аденомиоз представляет собой инвазию базального эндометрия в миометрий через измененную или отсутствующую JZ (зона соединения – область, представляющая внутренний миометрий) [20]. Инвагинация и распространение в миометрий могут быть связаны с более высокой экспрессией рецепторов эстрадиола в очагах аденомиоза. Другая теория, сформулированная G. Leyendecker и соавт., касается «аутоотравматизации» матки, что приводит к механизму TIAR (Tissue Injury and Repair) как основной причине аденомиоза [21]. По мнению авторов, высокое внутриматочное давление, особенно во время менструаций, может вызвать разрыв архиометрия преимущественно в роговой области матки. Механизм TIAR вызывает порочный круг гиперэстрогенной активности и экспрессии ароматазы P450, которая также может возникать после хирургических вмешательств в полости матки. Многие макромолекулы, такие как гормоны, цитокины и антигены, могут играть роль в патогенезе аденомиоза. Гиперэстрогенная среда способствует экспрессии интерлейкина (ИЛ)-10, оказывающего влияние на поддержание иммуносупрессии, усиливая рост аденомиотических очагов. ИЛ-1 и ИЛ-6 опосредуют воспалительную реакцию COX2- и PGE2-зависимыми путями. Аномальное скопление активных форм кислорода наблюдается при аденомиозе в связи с присутствием ROS (reactive oxygen species), производных оксида азота [22].

Более того, сам миометрий может быть вовлечен в развитие заболевания, влияя на местные биохимические факторы, такие как цитокины и эстрогены, которые играют роль в метаплазии гладких мышц и/или трансдифференцировке фибробластов в миофибробласты [23].

### Метаплазия мюллеровых остатков

В дополнение к широко принятой теории инвагинации аденомиоз может возникать *de novo* в результате метаплазии перемещенных эмбриональных плюрипотентных мюллеровых остатков. Мюллеровы протоки являются первичными эмбриологическими структурами, которые во время внутриутробной жизни развиваются, образуя женские маточные пути (матка, фаллопиевы трубы и верхняя часть влагалища) [24]. Эти про-

токи состоят из поверхностного эпителия и нижележащей мезенхимы урогенитального гребня, способны дифференцироваться в эндометриальные железы и строму. Предполагается, что метапластические изменения интрамиометриальных эмбриональных плюрипотентных мюллеровых остатков в стенке взрослой матки могут привести к установлению *de novo* эктопической эндометриальной ткани в миометрии, что приводит к образованию аденомиотических поражений. Неинфильтрирующий тип глубоких эндометриоидных узлов, отличающийся от перитонеального эндометриоза, может быть следствием дифференцировки мюллера протока, по крайней мере в некоторых случаях, или результатом опухолевого процесса аденомиоза, исходящего из шейки матки. Кроме того, гистологические данные глубоких эндометриоидных узлов демонстрируют идентичные черты аденомиоза по отношению к гиперплазии гладкой мускулатуры и фиброзу [25]. Теория мюллеровской метаплазии дополнительно подтверждается сообщениями о случаях подтвержденного аденомиоза в рудиментарной стенке матки у пациенток с синдромом Рокитанского–Кустера–Хаузера [26].

### **Роль эндометриальных стволовых клеток/клеток-предшественников**

Еще к одной гипотезе развития аденомиоза относится перенос стволовых/прогениторных клеток эндометрия в стенку матки во время менструации и их дифференцировка в клетки эндометриальной железы и стромальные клетки. Эндометриальные эпителиальные клетки-предшественники и мезенхимальные стволовые клетки (eMSCs) были идентифицированы в эндометрии и могут дифференцироваться в эндометриальные эпителиальные и стромальные фибробластоподобные клетки [27]. Исследования образцов гистерэктомии показали, что небольшие популяции как эпителиальных, так и стромальных стволовых клеток с клоногенной активностью были идентифицированы в колониеобразующих единицах эпителиальных и стромальных клеток эндометрия [28]. Предполагается, что эти стволовые клетки могут располагаться в базальном отделе эндометрия в клеточных нишах и способствовать циклическому восстановлению функционального состояния эндометрия после менструации [29]. Исследование на здоровом эндометрии показало, что наличие стволовых клеток в базальной части эндометрия является критическим фактором для регенерации после менструации, и эти клетки могут выходить за ее пределы. Взрослые стволовые клетки-предшественники могут откладываться в матке после ретроградной менструации и дифференцироваться в эндометриальные железы и строму, что приводит к развитию *de novo* интрамиометриальных эндометриальных имплантатов [30]. Женщины с эндометриозом выделяют больше базальных клеток, чем женщины без этого заболевания, во время менструации, тем самым предоставляя возможность ткани, обогащенной эндометриальными стволовыми клетками, мигрировать в эктопические

участки [31]. Тот же самый процесс дисрегуляции стволовых клеток может быть вовлечен в развитие аденомиоза.

Что касается образования аденомиотических очагов, альтернативная гипотеза включает стволоподобные «бледные клетки» в базальном эндометрии, которые активно мигрируют и, возможно, проходят через поврежденные участки в миометрий [32]. В настоящее время неясно, выделяются ли фрагменты эндометрия из базального отдела во время менструации у женщин с аденомиозом, подобным эндометриозу, сообщалось о повышенных показателях базального отторжения по сравнению со здоровыми женщинами [32]. Таким образом, потенциальная роль ретроградной менструации в имплантации эндометриальных стволовых клеток в стенку матки все еще неясна и требует дальнейшего изучения.

### **Роль микроРНК в аденомиозе**

Растущее количество данных показывает, что ремоделирование ретроградных тканей эндометрия в эктопические эндометриоидные поражения включает множественные эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК, модификация гистонов и экспрессия микроРНК [33]. Несмотря на многочисленные публикации об участии микроРНК в эндометриозе, наше понимание роли микроРНК в аденомиозе остается неясным. МикроРНК относятся к группе одноцепочечных некодирующих РНК со средним размером 22 нуклеотида. Они играют важную регулируемую роль в экспрессии генов посредством сопряжения с матричной РНК для модуляции сплайсинга, деградации и трансляции РНК [34]. Полногеномный анализ профиля экспрессии микроРНК показал, что нарушенная регуляция микроРНК играет критическую роль во время развития эндометриоза посредством модулирования прогрессии клеточного цикла, апоптоза, пути стероидогенеза, передачи сигналов гормонов, воспаления и реакции на гипоксию [33, 34].

### **Связь аденомиоза с бесплодием**

В настоящее время аденомиоз диагностируется все чаще у бесплодных пациенток. По литературным данным, была доказана взаимосвязь между аденомиозом, первичным бесплодием и сосуществующим эндометриозом [35]. Последние исследования показывают, что аденомиоз негативно влияет на экстракорпоральное оплодотворение, беременность и уровень рождаемости, а также повышает риск выкидыша. Кроме того, аденомиоз повышает риск акушерских осложнений, таких как преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек [36]. Фертильность у пациенток с аденомиозом может быть нарушена различными механизмами: аномальные маточно-трубные гаметы, перенос эмбрионов, а также нарушение функции эндометрия и восприимчивости [12]. Увеличенная матка, анатомическое искажение и аденомиоз могут изменить форму полости матки. Это может оказать негативное

влияние на миграцию сперматозоидов, перенос эмбрионов и потенциал имплантации. Исследователи предположили связь между самопроизвольным абортом и функцией JZ (соединительная зона). Среднее значение JZ более 7 мм коррелировало с более высокой недостаточностью имплантации [37].

Гиперактивность миометрия наблюдается и при аденомиозе. Изменения в миоцитах обнаруживаются и на клеточном уровне – нарушается циркуляция кальция, что подразумевает нерегулярные мышечные сокращения, дисфункциональную гиперперистальтику матки с повышенным внутриутробным давлением и развитие гиперпластической ткани миометрия. Утолщение соединительной зоны является видимым признаком инвазии эндометрия в миометрий. Неадекватная сократимость миометрия отрицательно влияет на продвижение сперматозоидов к перитонеальному отверстию труб [12]. По данным статистики, искривление полости матки встречается у 78% пациенток с диффузным аденомиозом и в 54% случаев очагового аденомиоза и может свидетельствовать о нарушении маточно-трубного транспорта [38]. Восприимчивость эндометрия определяется как физиологические, молекулярные и гистологические явления, происходящие в течение ограниченного времени менструального цикла, что делает матку исключительно восприимчивой к прикреплению и имплантации бластоцисты (так называемое имплантационное окно). Доказательства снижения восприимчивости эндометрия и нарушения децидуализации при аденомиозе были обнаружены на молекулярном уровне. Описана аномальная функция имплантационных молекул, таких как NOXA10, LIF, MMP, ИЛ-6, ИЛ-10, цитохром P450 и RCAS1 [32]. Снижение уровня экспрессии генов NOXA10 в эндометрии в секреторную фазу снижает вероятность имплантации у женщин с аденомиозом. Аналогичным образом, сообщалось о дерегуляции ингибирующих лейкемию факторов (LIF) в промывочной жидкости матки во время имплантационного окна при аденомиозе [39]. X. Zeng и соавт. выявили, что снижение регуляции рецептора NR4A и FOXO1A в очаге аденомиоза приводит к неправильной децидуализации [40]. Могут ли эти изменения быть восстановлены прогестинами, назначаемыми во время имплантационного окна, остается неизвестным из-за отсутствия убедительных доказательств [41].

Некоторые молекулы клеточной адгезии, такие как интегрины, также широко изучаются при аденомиозе. Интегрины представляют собой трансмембранные рецепторы, которые активируют сигнальные пути и опосредуют клеточные сигналы, такие как регуляция клеточного цикла, отвечающие за восприимчивость эндометрия. Аномальная экспрессия как интегрин  $\beta 3$ , так и матричной РНК остеопонтина, ответственного за взаимодействие трофобласта с эндометрием, обнаруживается у пациентов с аденомиозом, и предполагается, что эта аномальная экспрессия может быть ответственна за неудачу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), несмотря на хорошее качество эмбриона [42]. Интег-

рины  $\beta 3$  вместе с остеопонтином участвуют в клеточно-клеточных взаимодействиях, и их правильное функционирование неизбежно связано с восприимчивостью матки. Так, в исследовании у пациенток с аденомиозом уровни  $\beta 3$  и остеопонтина были статистически ниже по сравнению с группой контроля [43]. Хорошо известно, что хроническое воспаление оказывает негативное влияние на фертильность [34–38]. Наблюдается повышенная экспрессия ИЛ-1 $\beta$  и кортикотропин-релизинг-гормона в эутопическом эндометрии [44]. Кроме того, представленные данные показали различия как в клеточном, так и в гуморальном иммунитете в эндометрии с аденомиозом [45]. В некоторых исследованиях была выявлена связь между более высокой экспрессией про- и антиоксидантных цитокинов, таких как Cu, Zn-SOD и Mn-SOD, и усилением воспалительной реакции в эндометрии [46]. Другие авторы подтвердили эти результаты, изучив концентрацию оксида азота в эндометрии, активацию макрофагов, ИЛ-6 и нейротрофины [46]. Оксид азота участвует в модуляции сократимости матки во время беременности и расслаблении гладкой мускулатуры сосудов. Аномально высокий уровень свободных радикалов, таких как оксид азота, оказывает негативное влияние на транспорт спермы, имплантацию и децидуализацию [47].

### Влияние различных методов лечения аденомиоза на фертильность

Как и в случае с эндометриозом, стратегия управления аденомиозом зависит прежде всего от представленных симптомов. Фармакологическое лечение аденомиоза аналогично фармакологическому лечению эндометриоза, но данные о его влиянии на фертильность остаются неубедительными. Гистерэктомия является наиболее эффективным способом достижения контроля симптомов и обеспечивает высокий уровень удовлетворенности. Однако по понятным причинам это неприемлемо для женщин, не осуществивших репродуктивные функции. Тактика ведения пациенток на данный момент не до конца сформирована. Более того, некоторые из доступных нехирургических методов лечения серьезно влияют на фертильность. Нестероидные противовоспалительные препараты широко используются при боли, связанной с эндометриозом. Однако нет клинических исследований эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов при аденомиозе [48].

Оральные контрацептивы используются при лечении аденомиоза для уменьшения менструального кровотечения путем децидуализации и последующей атрофии эндометрия. Медикаментозная терапия оральными контрацептивами обеспечивает удовлетворительный долгосрочный контроль боли у 2/3 женщин с симптоматическим эндометриозом или аденомиозом. Однако нет опубликованной информации о влиянии терапии оральными контрацептивами на последующее улучшение фертильности [13]. Диеногест является высокоселективным прогестином IV поколения, про-

изводным 19-норстероидов. Диенгест обладает прямым ингибирующим действием на рост эндометриоза и на цитокины (ИЛ-8) [49]. Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) являются наиболее изученными из всех фармакологических вариантов лечения аденомиоза и последующего бесплодия. Действие аналогов ГнРГ протекает в две фазы: во-первых, возникает так называемый эффект вспышки. В первую очередь, стимуляция и высвобождение фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона первоначально увеличивают биосинтез и секрецию эстрогенов. Во-вторых, стойкое связывание с рецептором ГнРГ вызывает понижение регуляции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона, что приводит к подавлению биосинтеза и секреции эстрогенов яичников.

Нужно отметить, что использование аналогов ГнРГ для лечения аденомиоза значительно сократилось за последние годы в связи с большим количеством побочных эффектов (остеопороз, приливы, вагинальная атрофия и депрессивное настроение). Учитывая наличие рецепторов ГнРГ в участках аденомиоза аналоги ГнРГ оказывают прямое антипролиферативное действие в миометрии, что уменьшает воспалительную реакцию и ангиогенез, а также индуцирует апоптоз в тканях. Это может оказать благоприятное влияние на имплантацию [19]. По результатам исследований у бесплодных пациенток с аденомиозом после лечения ГнРГ зарегистрирован высокий показатель клинической беременности в сравнении с альтернативной терапией [32]. Х. Ноу и соавт. пришли к выводу, что аденомиоз оказывает негативное влияние на результаты ЭКО и что сверхдлинный протокол агонистами ГнРГ обеспечивает лучший репродуктивный результат у этих пациенток [50, 51]. В отличие от большинства исследований по этому вопросу, систематический обзор и метаанализ, выполненный М. Cozzolino и соавт., дали различные результаты [52]. Авторы проанализировали исходы беременности у пациенток с нелеченым аденомиозом и хирургическим или медикаментозным лечением аденомиоза. После операции авторы наблюдали повышенную частоту естественного зачатия у женщин с аденомиозом. Напротив, лечение ГнРГ не привело к лучшим результатам ЭКО [52].

В последние годы растет интерес к внутриматочной системе с левоноргестрелом для лечения женщин с аде-

номиозом. Однако такая тактика ведения возможна только у женщин, планирующих длительную контрацепцию или завершивших репродуктивную функцию [12]. Н. Маia и соавт. доказали положительный эффект внутриматочной системы у женщин с обильным менструальным кровотечением на фоне аденомиоза [53]. Аденомиомэктомия – органосохраняющая операция, выполняемая на фоне тяжелого течения аденомиоза при нереализованной репродуктивной функции. По статистическим данным, после аденомиомэктомии клиническая беременность наступала в 30%, а также уменьшились симптомы дисменореи и гиперменореи [54]. Лапараскопический доступ при очаговом аденомиозе увеличивает шансы на естественное зачатие [55]. К. Nirgianakis и соавт. обнаружили, что аденомиоз был связан со снижением клинической частоты беременности и высоким риском выкидыша после вспомогательных репродуктивных технологий [56]. Эндovasкулярная хирургия, используемая при лечении аденомиоза, показала высокую эффективность. Однако стоит помнить, что эмболизация питающих артерий имеет ряд осложнений: преждевременная недостаточность яичника, снижение восприимчивости эндометрия. Такой метод лечения рекомендуется пациенткам, которые выполнили свои репродуктивные функции [57].

## Заключение

Одной из главных функций женского организма является репродуктивная. Аденомиоз является распространенным гинекологическим заболеванием с неясной этиологией, которое влияет на репродуктивное здоровье женщины. Изменения функций эндометрия и восприимчивости на фоне аденомиоза имеют отрицательный репродуктивный потенциал. Современные методы лечения не достигли высоких показателей в преодолении бесплодия. Сложно ответить на вопрос – является ли аденомиоз причиной бесплодия или нет. Однако совершенно точно можно сказать, что бесплодие – это мультифакториальное заболевание, которое требует дальнейшего изучения и решения данной проблемы для достижения главного результата – преодоления бесплодия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

- Centers for Disease Control and Prevention. The main statistics of the National Family Growth Survey are listing I. Retrieved 28 April 2020. [https://www.cdc.gov/nchs/nsfg/key\\_statistics/i\\_2015-2017.htm#infertility](https://www.cdc.gov/nchs/nsfg/key_statistics/i_2015-2017.htm#infertility)
- World Health Organization Infertility. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility> (accessed 11.07.2022)
- Еседова А.Э., Меджидова А.М. Аденомиоз и бесплодие. Подходы к лечению. РМЖ. Мать и дитя. 2021; 2. <https://cyberleninka.ru/article/n/adenomioz-i-besplodie-podhody-k-lecheniyu> (дата обращения: 30.01.2023). [Esedova A.E., Medzhidova A.M. Adenomyosis and infertility. Approaches to treatment. RMZh. Mat' i ditia. 2021; 2. <https://cyberleninka.ru/article/n/adenomioz-i-besplodie-podhody-k-lecheniyu> (data obrashcheniya: 30.01.2023) (in Russian).]
- Maheux-Lacroix S, Boutin A, Moore L et al. Hysterosalpingosonography for the diagnosis of tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod* 2014; 29 (5): 953–63. DOI: 10.1093/humrep/deu 02
- Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of human adenomyosis: current understanding and its association with infertility. *J Clin Med* 2022; 11 (14): 4057.
- Munro MG. Classification and reporting systems for adenomyosis. *J Min Invasive Gynecol* 2020; 27 (2): 296–308.
- Bulun SE et al. Adenomyosis pathogenesis: insights from next-generation sequencing. *Hum Reprod Update* 2021; 27 (6): 1086–97.
- Emge LA. The elusive adenomyosis of the uterus: its historical past and its present state of recognition. *Am J Obst Gynecol* 1962; 83 (12): 1541–63.

9. Templeman C et al. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertil Steril* 2008; 90 (2): 415–24.
10. Jean-Baptiste H et al. Characteristics associated with postoperative diagnosis of adenomyosis or combined adenomyosis with fibroids. *Int J Gynecol Obstet* 2013; 122 (2): 112–4.
11. Morassutto C et al. Incidence and estimated prevalence of endometriosis and adenomyosis in Northeast Italy: a data linkage study. *PLoS One* 2016; 11 (4): e0154227.
12. Harada T et al. The impact of adenomyosis on women's fertility. *Obstet Gynecol Survey* 2016; 71 (9): 557.
13. Szubert M et al. Adenomyosis and infertility – review of medical and surgical approaches. *Int J Environmental Res Public Health* 2021; 18 (3): 1235.
14. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye N et al. Recommendations of the European Association of Urologists on Male infertility: 2012 update. *Eur Urol* 2012; 62 (2): 324–32.
15. Mavrelou D et al. The impact of adenomyosis on the outcome of IVF-embryo transfer. *Reprod BioMed Online* 2017; 35 (5): 549–54.
16. Committee of Practice of the American Society of Reproductive Medicine. Management of non-obstructive azoospermia: the conclusion of the committee. *Fertil Infertil* 2018; 110 (7): 1239–45.
17. Sharma S et al. Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients. *Reprod BioMed Online* 2019; 38 (1): 13–21.
18. Puente JM 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): 1–9.
19. Günther V et al. Impact of Adenomyosis on Infertile Patients – Therapy Options and Reproductive Outcomes. *Biomed* 2022; 10 (12): 3245.
20. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Practice Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20 (4): 511–21.
21. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 529–38.
22. Stachelnska M et al. Functional Implications of Estrogen and Progesterone Receptors Expression in Adenomyosis, Potential Targets for Endocrinological Therapy. *J Clin Med* 2022; 11 (15): 4407.
23. Yen CF et al. Molecular characteristics of the endometrium in uterine adenomyosis and its biochemical microenvironment. *Reprod Sci* 2017; 24 (10): 1346–61.
24. Spencer TE et al. Comparative developmental biology of the mammalian uterus. *Cur Topics Dev Biol* 2005; 68: 85–122.
25. Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of human adenomyosis: current understanding and its association with infertility. *J Clin Med* 2022; 11 (14): 4057.
26. Hoo PS, Norhaslinda AR, Reza JN. Rare case of leiomyoma and adenomyosis in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol* 2016; 2016.
27. Schwab KE, Gargett CE. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium. *Hum Reprod* 2007; 22 (11): 2903–11.
28. Koike N et al. Pathogenesis and malignant transformation of adenomyosis. *Oncol Rep* 2013; 29 (3): 861–7.
29. Hufnagel D et al. The role of stem cells in the etiology and pathophysiology of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2015; 33 (5): 333–40.
30. Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of human adenomyosis: current understanding and its association with infertility. *J Clin Med* 2022; 11 (14): 4057.
31. Wilczyński JR et al. Endometriosis Stem Cells as a Possible Main Target for Carcinogenesis of Endometriosis-Associated Ovarian Cancer (EAOC). *Cancers* 2022; 15 (1): 111.
32. Vannuccini S et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online* 2017; 35 (5): 592–601.
33. Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. MicroRNA in control of gene expression: an overview of nuclear functions. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (10): 1712.
34. Hirakawa T et al. miR-503, a microRNA epigenetically repressed in endometriosis, induces apoptosis and cell-cycle arrest and inhibits cell proliferation, angiogenesis, and contractility of human ovarian endometriotic stromal cells. *Hum Reprod* 2016; 31 (11): 2587–97.
35. Barrier BF et al. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril* 2004; 82: 1091–4.
36. Buggio L et al. Adenomyosis: fertility and obstetric outcome. A comprehensive literature review. *Minerva Ginecol* 2017; 70 (3): 295–302.
37. Maubon A et al. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36 (3): 611–8.
38. Senturk LM, Imamoglu M. Adenomyosis: what is new? *Women's Health* 2015; 11 (5): 717–24.
39. Xiao Y et al. Expression of integrin  $\beta 3$  and osteopontin in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170 (2): 419–22.
40. Zeng X et al. NR4A1 is involved in fibrogenesis in ovarian endometriosis. *Cell Physiol Biochem* 2018; 46 (3): 1078–90.
41. Yao MWM et al. Gene expression profiling reveals progesterone-mediated cell cycle and immunoregulatory roles of Hoxa-10 in the preimplantation uterus. *Mol Endocrinol* 2003; 17 (4): 610–27.
42. Surrey ES, Minjarez DA, Schoolcraft WB. The incidence of aberrant endometrial  $\alpha\beta 3$  vitronectin expression in a high risk infertility population: could prolonged GnRH agonist therapy play a role? *J Assist Reprod Genetics* 2007; 24: 553–6.
43. Garcia P et al. Expression of  $\alpha v$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$  and  $\beta 3$  integrin subunits, fibronectin and vitronectin in goat peri-implantation. *Animal Reprod Sci* 2004; 80 (1–2): 91–100.
44. Carrarelli P et al. Expression of inflammatory and neurogenic mediators in adenomyosis: a pathogenetic role. *Reprod Sci* 2017; 24 (3): 369–75.
45. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update* 2014; 20 (3): 386–402.
46. Оразов М.П., Радзинский В.Е., Носенко Е.Н. и др. Иммуновоспалительные предикторы синдрома тазовой боли, связанного с аденомиозом. *Гинекология и эндокринология*. 2017; 33 (Прил. S1): 44–6. [Orazov M.R., Radzinskii V.E., Nosenko E.N. i dr. Immunovospalitel'nye prediktory sindroma tazovoi boli, svyazannogo s adenomiozom. *Ginekologiya i endokrinologiya*. 2017; 33 (Pril. S1): 44–6 (in Russian).]
47. Ota H et al. Involvement of catalase in the endometrium of patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 2002; 78 (4): 804–9.
48. Nyachio A, Siristatidis CS, Vaidakis D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Sys Rev* 2019; 10.
49. Tamura H et al. The clinical outcome of Dienogest treatment followed by in vitro fertilization and embryo transfer in infertile women with endometriosis. *J Ovarian Res* 2019; 12: 1–9.
50. Hou X et al. The effect of adenomyosis on IVF after long or ultra-long GnRH agonist treatment. *Reprod Biomed Online* 2020; 41 (5): 845–53.
51. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2017; 108 (3): 483–90.e3.
52. Cozzolino M et al. The effect of uterine adenomyosis on IVF outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Sci* 2022; p. 1–17.
53. Maia Jr H et al. Insertion of mirena after endometrial resection in patients with adenomyosis. *J Am Assoc Gynecol Laparoscopists* 2003; 10 (4): 512–6.
54. Saremi AT et al. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. *Reprod Biomed Online* 2014; 28 (6): 753–60.
55. Colombo N et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26 (1).
56. Nirgianakis K et al. Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2021; 42 (1): 185–206.
57. De Bruijn AM et al. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Int Radiol* 2017; 28 (12): 1629–42.e1

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

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

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

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

**Ljudmila M. Mikhaleva** – Corr. Memb. RAS, D. 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

**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

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

**Баринаова Эбеча Кебедовна** – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН.

E-mail: barinovaek@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8282-6508

**Ebecha K. Barinova** – Postgraduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: barinovaek@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8282-6508

**Царегородцева Марина Владимировна** – д-р мед. наук, зав. обособленным подразделением женской консультацией №3 ГБУЗ «ГКБ №36 им. Ф.И. Иноземцева», доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: Ts\_mv@inbox.ru

**Marina V. Tsaregorodtseva** – D. Sci. (Med.), Head of the separate subdivision Maternity Clinic №3 of Inozemtsev City Clinical Hospital №36, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: Ts\_mv@inbox.ru

**Бесман Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, репродуктолог обособленного подразделения женской консультации №3 ГБУЗ «ГКБ №36 им. Ф.И. Иноземцева». E-mail: ibesman@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6903-4987

**Irina V. Besman** – Cand. Sci. (Med.), obstetrician-gynecologist, infertility specialist, separate subdivision Maternity Clinic №3 of Inozemtsev City Clinical Hospital №36. E-mail: ibesman@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6903-4987

**Ибрагимова Вафа Юсифовна** – врач акушер-гинеколог, репродуктолог обособленного подразделения женской консультации №3 ГБУЗ «ГКБ №36 им. Ф.И. Иноземцева». E-mail: vafastar@bk.ru

**Vafa Yu. Ibragimova** – obstetrician-gynecologist, infertility specialist, separate subdivision Maternity Clinic №3 of Inozemtsev City Clinical Hospital №36. E-mail: vafastar@bk.ru

Поступила в редакцию / Received: 12.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 05.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023



# Новый взгляд на патогенез эндометриальных полипов с использованием моноклеаров

М.Р. Оразов<sup>✉1</sup>, Л.М. Михалева<sup>2</sup>, О.Ф. Пойманова<sup>1</sup>, И.А. Муллина<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> 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](mailto:omekan@mail.ru)

## Аннотация

Полипы эндометрия часто осложняются аномальными кровотечениями и нередко переходят в злокачественные формы. Даже при бессимптомном течении и отсутствии жалоб полипы эндометрия могут быть причиной женского бесплодия. Несмотря на эффективную диагностику и проведенную полипэктомию с выскабливанием, актуальность проблемы сохраняется благодаря высокой частоте рецидивов заболевания. Значительная распространенность полипоза эндометрия и рецидивы после проведенного вмешательства заставляют искать дополнительные возможности для снижения повторной заболеваемости в популяции женщин репродуктивного возраста.

**Цель** – изучение потенциала использования моноклеаров как средства профилактики рецидивов полипов эндометрия.

**Методы.** Для реализации поставленной цели был выполнен литературный поиск по библиотекам Google Scholar и PubMed с отбором статей на указанную тему.

**Результаты.** Были проанализированы статьи, в которых идет описание вариантов использования нативных или модифицированных моноклеаров человеческого организма в качестве средства подавления опухолевой активности и усиления антиопухолевого иммунитета.

**Выводы.** Одними из главных направлений в противоопухолевой терапии, основанной на использовании моноклеаров периферической крови, являются: 1) применение лимфолейкоцитарного концентрата; 2) блокировка контрольных точек иммунной системы, приводящая к усилению антиопухолевого эффекта; 3) генетическая модификация лимфоцитов, усиливающая их опухолевые свойства.

**Ключевые слова:** полип, эндометрий, моноклеары, пролиферация, рак.

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Михалева Л.М., Пойманова О.Ф., Муллина И.А. Новый взгляд на патогенез эндометриальных полипов с использованием моноклеаров. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 41–46. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00221

## The new perspective on the pathogenesis of endometrial polyps involving the use of mononuclear cells

Mekan R. Orazov<sup>✉1</sup>, Lyudmila M. Mikhaleva<sup>2</sup>, Olga A. Poymanova<sup>1</sup>, Irina A. Mullina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

✉ [omekan@mail.ru](mailto:omekan@mail.ru)

## Abstract

Endometrial polyps are often complicated by abnormal bleeding and often turn into malignant forms. Even with an asymptomatic course and no complaints, endometrial polyps can be the cause of female infertility. Despite effective diagnosis and polypectomy with curettage, the problem persists due to the high recurrence rate of the disease. The significant prevalence of endometrial polyposis and relapses after the intervention make it necessary to look for additional opportunities to reduce recurrent incidence in the population of women of childbearing age.

**Aim** – to study the potential of using mononuclear cells as a means of preventing recurrence of endometrial polyps.

**Methods.** To achieve this goal, a literature search was performed in the PubMed and Google Scholar libraries with a selection of articles on the specified topic.

**Results.** Articles describing the use of native or modified human mononuclear cells as a means of suppressing tumor activity and enhancing antitumor immunity were analyzed.

**Conclusions.** The main directions in antitumor therapy based on the use of peripheral blood mononuclear cells are: 1) the use of lymphocytic concentrate; 2) blocking the checkpoints of the immune system, leading to an increase in the antitumor effect; 3) genetic modification of lymphocytes, enhancing their tumoricidal properties.

**Key words:** polyp, endometrium, mononuclears, proliferation, cancer.

**For citation:** Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Poymanova O.A., Mullina I.A. The new perspective on the pathogenesis of endometrial polyps involving the use of mononuclear cells. Clinical review for general practice. 4 (3): 41–46. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00221

## Введение

Полип эндометрия (ПЭ) представляет собой моноклональное пролиферативное образование, происходящее из стромы эндометрия и вовлекающее в свои структуры железистые клетки. Хотя частота малигнизации ПЭ невелика, такое осложнение, как аномальное маточное кровотечение, может наблюдаться у 38–81,5%

женщин [1]. В свою очередь, у 33,9% женщин с аномальным маточным кровотечением обнаруживались ПЭ [2]. В одном метааналитическом исследовании было показано, что частота предраковых и злокачественных изменений в ПЭ составляла 3,4% [3]. ПЭ негативно отражаются на фертильности женщин. Частота наступления беременности после полипэктомии была самой высокой

для полипов, расположенных в маточно-трубном соединении (57,4%), для множественных полипов она составила 40,3%, для полипов задней стенки матки – 28,%, для полипов боковой стенки матки – 18,8%, для полипов задней и передней стенки она равнялась 14,8% [4]. Высокая частота рецидива рассматриваемой патологии побуждает искать дополнительные возможности контроля онкогенных процессов, провоцирующих появление ПЭ.

### Причины возникновения и клинические характеристики полипоза эндометрия

Вопреки бытовавшему ранее суждению, нет четких данных о том, что возникновение ПЭ связано с гиперэстрогенией, однако мнения на этот счет противоречивы [5]. Иммунная система контролирует пролиферативные процессы в эндометрии. Известно влияние стероидной системы на активность мононуклеаров периферической крови. Основным рецептором эстрадиола в моноцитах, макрофагах, Т-хелперах является ER $\alpha$ . Воздействие эстрадиола подавляет моноцитарно-макрофагальное и стимулирует Т-хелперное звено иммунитета. При атипичической гиперплазии эндометрия клетки моноцитарного происхождения избыточно чувствительны к действию эстрадиола, что приводит к дополнительной выработке провоспалительных цитокинов и персистенции воспаления. В то же время эстрогены подавляют активность Т-киллеров, а значит, иммунитет при гиперпластических процессах эндометрия становится неэффективным и способствует дальнейшему усилению начавшегося канцерогенеза [6]. На генетическом уровне причиной возникновения ПЭ могут быть транслокации хромосомных областей brp21-22,12q13-15, 7q22 и мутации гена RAS [1].

В исследовании Н.В. Волчок было показано, что развитие ПЭ может быть связано: с патологией щитовидной железы (колебание концентрации тиреоидных гормонов интерферирует с действием эстрогенов на эндометрий); ожирением (действие гиперэстрогении); сердечно-сосудистой патологией (гипоксия снижает иммунитет в эндометрии); патологией желудочно-кишечного тракта (снижение катаболизма эстрогена в печени и кишечнике); гинекологической патологией. В той же работе продемонстрировано, что по результатам гистологических исследований чаще всего обнаруживали железисто-фиброзные (41%) и железистые (36%) полипы [7].

Уровень маркера пролиферации Ki-67 в клетках полипозного образования может варьировать в зависимости от гистологического типа. Было показано, что в аденоматозных ПЭ по мере нарастания дисплазии снижалась экспрессия маркеров апоптоза (Bcl-2) и усиливались признаки пролиферации (Ki-67), однако уровень белка p53 нарастал. Наибольшее количество Ki-67 обнаруживалось в ядрах эпителиальных клеток пролиферативного типа в сосочковых структурах, а в метаплазированных клетках его содержание резко падало [8].

В работе И.А. Кузьо и соавт. в гиперпластических ПЭ наблюдалась иная картина: экспрессия Ki-67 отсутствовала или наблюдалась в небольшом проценте (0–1

балл) клеток в 55% случаев, а высокий индекс пролиферации был лишь в 15% биоптатов полипов. Средний индекс клеточной пролиферации был достоверно ниже, чем в биоптатах простой гиперплазии эндометрия. Экспрессия маркера p53 отсутствовала у 90% пациенток, а у 10% проявлялась в ядрах единичных клеток [5]. У женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии (включая ПЭ) отмечались гиперэкспрессия Bcl-2 (маркер апоптоза) в строме и снижение экспрессии p53 (регулятор клеточного цикла) и Ki-67 в железистом эпителии. Также было показано, что у женщин с ПЭ достоверно чаще встречалось бесплодие (35,48%), чем у здоровых женщин (9,76%). Было высказано предположение, что указанный профиль экспрессии может быть фактором дефектной имплантации [9].

«Золотым стандартом» в лечении ПЭ, соответствующим правилам эффективности, безопасности, технической доступности, оправданности экономических затрат, считается гистерорезектоскопия полипа [10]. Традиционно способом профилактики рецидива полипов в эндометрии является гистероскопическая полипэктомия с выскабливанием эндометрия, позволяющая более чем в 4 раза снизить вероятность рецидива по сравнению с гистероскопической полипэктомией без выскабливания [11].

Склонность к рецидивам ПЭ может быть обусловлена генетически. Так, полиморфизмы гена LIN28B (rs369065 TT) в 1,88 раза повышают риск рецидива ПЭ [12]. Гормональная терапия в ряде случаев может быть хорошим средством профилактики рецидивирующего ПЭ. В работе М.С. Яндовицкой и соавт. было показано, что в группе женщин, принимающих комбинированный гормональный препарат, только в 1 случае из 63 наблюдался рецидив ПЭ, в то время как у женщин, не принимающих гормоны, рецидив ПЭ был диагностирован у 10 женщин из 29 [13].

Частота рецидивов ПЭ на протяжении 2-летнего наблюдения пациенток, перенесших полипэктомию с диагностическим выскабливанием, составила 0,8% при приеме комбинированных оральных контрацептивов и 32,8% – при использовании барьерной контрацепции [14]. В обзоре Г.Е. Чернухи и соавт. были проанализированы вероятности рецидива ПЭ при использовании разных техник полипэктомии. Частота рецидива во многом зависела от выбранной хирургической техники, а также от того, насколько хорошо была удалена сосудистая ножка полипа. По разным данным (вариабельное время наблюдения и разная техника полипэктомии) частота рецидива ПЭ составляла 3,9–59,9% (в среднем 18%) [10].

### Обсуждение потенциальной возможности предотвращения рецидивов ПЭ посредством использования мононуклеаров

К мононуклеарам относят Т-клетки и производные моноцитов [15]. Попытки лечить заболевания, используя клетки крови, предпринимались давно, и для некоторых клеточных фракций был описан антионкоген-

ный эффект. Так, тумороцидное действие человеческих мезенхимальных стволовых клеток, полученных из пуповины, проявлялось как в нормоксидных, так и в гипоксических условиях. Изменение способа культивирования не влияло на морфологические свойства клеток. Однако гипоксические клетки экспрессировали поверхностные маркеры мезенхимальных стволовых клеток (CD105, CD90, CD73, CD146 и CD108), сходные с нормоксическими, но были отрицательными по гемопозитическим маркерам (CD14, CD19, CD34, CD45, CD117 и HLA-DR). Кроме того, в гипоксических условиях клетки проявляли более мощный тумороцидный эффект, в том числе увеличение апоптоза, окислительного стресса и перекисного окисления липидов в тестируемых опухолевых клетках [16].

Нам не удалось найти в отечественной и зарубежной литературе примеров использования мононуклеаров для профилактики рецидивов ПЭ, поэтому будут рассмотрены возможные варианты использования мононуклеаров (Т-лимфоциты, производные моноцитов) в целях борьбы с онкологической патологией.

Было показано, что клетки моноцитарного происхождения проявляют антионкогенные свойства. Так, при I–II стадиях рака молочной железы индекс цитотоксичности мононуклеаров в 10 раз превышал таковой у здоровых доноров [17]. Тем не менее этого, по-видимому, недостаточно для того, чтобы остановить прогрессирующее онкологическое процесса.

Помимо реализации иммунной функции, мононуклеары являются необходимыми компонентами системы управления тканями (СУТ), где они выполняют морфостатическую функцию, стимулируя пролиферацию и последующую дифференцировку тканевых стволовых клеток до приобретения клетками тканеспецифических свойств. СУТ включает также сосудистые перициты, которые регулируются вегетативной иннервацией и на которые действуют сигналы мононуклеаров. Перициты регулируют ассиметричное деление стволовых клеток через синтез гликопротеина дифференцировки Thy-1 и в конечном итоге определяют объем ткани (количество клеток). Мононуклеары, переливаемые с донорской кровью, могут воздействовать на контрольные точки деления клеток, и имеются сообщения, что комплексная иммунотерапия, связанная с переливанием крови, приводила к регрессу IV стадии рака яичников [15].

В своей статье А. Bukovsky описал клинический случай с пациенткой 63 лет с низкодифференцированным солидным раком яичников, осложненным асцитом. Сразу при поступлении и после операции пациентке вводили ретроплацентарный иммуноглобулин G внутримышечно, в также назначали циклофосфан (400 мг) и внутривенно (аллосенсибилизация) вводили 0,5 мл лимфолейкоцитарного концентрата в сочетании с высокими титрами бактериальных токсинов. На 14 и 24-й дни после операции делали переливание крови. Введение лимфолейкоцитарного концентрата повторяли многократно. В течение 3,5 мес наблюдения 2 раза уда-

ляли асцитическую жидкость. В конце этого периода живот стал мягким, асцит не определялся, опухоль не пальпировалась [18].

Одним из направлений современной иммунотерапии в онкологии стала генетическая модификация Т-клеток с использованием плазмид, включающих антираковый агент, например химерный рецептор к онкогену. В результате модифицированные Т-лимфоциты приобретают онкотоксические свойства. Такие Т-лимфоциты длительно персистируют в кровотоке, проявляя антионкогенные свойства [19].

Генетически измененные клетки организма могут уклоняться от иммунного надзора. Однако ингибиторы иммунных контрольных точек способны прервать это уклонение и усилить противоопухолевую активность Т-клеток. Другими механизмами стимулирования противоопухолевой функции Т-клеток являются нацеливание на костимулирующие молекулы, экспрессируемые на поверхности Т-клеток, такие как 4-1BB, OX40, индуцируемый костимулятор Т-клеток и глюкокортикоидиндуцированный рецептор фактора некроза опухоли. Кроме того, рецептор CD40 нацелен на модуляцию активации антигенпрезентирующих клеток, что в конечном итоге приводит к активации Т-клеток [20].

Попытки воздействовать на Т-клеточную противоопухолевую активность должны учитывать основные механизмы реализации Т-клетками своей тумороцидной функции. Полная активация Т-клеток требует трех необходимых условий: возбуждения Т-клеточного рецептора (TCR), поступления костимулирующего сигнала и цитокиновой поддержки [21]. Возбуждение TCR возникает при взаимодействии с измененным антигенным эпитопом, представленным на поверхности антигенпрезентирующей клетки. Воздействие на данное звено активации (TCR-сигнал) уже апробировано в клинических исследованиях. Так, были сконструированы Т-клетки, несущие химерный антигенный рецептор (CAR) против CD19, который экспрессировался в том числе на клетках лимфомы. Первое поколение CAR убивало клетки-мишени, но плохо пролиферировало и не получило клинического одобрения. В настоящее время разработаны армированные CAR IV поколения. Несущие их Т-лимфоциты способны секретировать цитокины (интерлейкины – ИЛ-2, ИЛ-12), транскрибируемые с независимого гена, встроенного в вектор CAR. Кроме того, предполагается, что такие Т-клетки способны преодолевать ингибирующий эффект опухолевого окружения [22].

Второе условие Т-клеточной противоопухолевой активности, поддержка костимулирующего сигнала, также активно апробируется в клинических экспериментах, и объектом воздействия чаще всего становятся рецепторы ICOS, 4-1BB, OX40 и GITR, для которых разрабатывают антитела-агонисты, усиливающие их действие. Активация OX40 соответствующим лигандом повышает выживаемость эффекторных Т-клеток, способствует образованию Т-клеток памяти, подавляет Treg, усиливает экспрессию  $\gamma$ -интерферона [20]. Первая фаза

клинических исследований с использованием мышинных моноклональных антител, усиливающих передачу сигнала OX40, у 30 человек с распространенным раком показала, что у 12 пациентов по крайней мере одно метастатическое поражение регрессировало. Лечение увеличивало иммунные ответы Т- и В-клеток, приводило к активации OX40 на регуляторных Т-клетках, инфильтрирующих опухоль [23].

Рецептор 4-1BB экспрессируется на активированных CD8+ Т-клетках, активированных натуральных киллерах (NK), Treg, дендритических клетках и др. После взаимодействия с лигандом 4-1BBL экспрессия 4-1BB достигает пика через 12 ч. Человеческие моноклональные антитела-агонисты против 4-1BB (препарат урелумаб) были протестированы в первой фазе клинических исследований у 115 пациентов с меланомой, почечно-клеточным раком. Предварительный анализ биомаркеров показал повышенную экспрессию интерферониндуцируемых генов, уровня неоптерина в сыворотке и возрастание числа циркулирующих активированных (HLA-DR+, CD69+) Т-клеток CD8+ и CD4+ после курса лечения. В биоптатах опухолей после проведенного лечения у части пациентов была обнаружена повышенная экспрессия CD8a и  $\gamma$ -интерферона [24].

Глюкокортикоидиндуцированный ген GITR из семейства TNFR также является мишенью для иммунотерапии. Он экспрессируется на Treg, наивных Т-клетках, Т-клетках памяти, NK. GITR повышает активность Т-лимфоцитов после субоптимальной стимуляции TCR, что проявляется в усилении продукции ИЛ-2 и  $\gamma$ -интерферона. Активация GITR представляется перспективным подходом для усиления тумороцидного эффекта, кроме того, ингибируется воспаление и аутоиммунные реакции. Стимуляция GITR в NK-клетках приводит к усилению цитотоксичности [25, 26]. Использование белка лиганда/агониста GITR MED1873 (IgG1) активирует CD8+ и CD4+ эффекторные Т-клетки и регуляторные Т-клетки. Введение MED1873 пациентам с опухолевыми заболеваниями (рак поджелудочной железы, рак легкого, мезотелиома) стабилизировало состояние у 42,5% пациентов, у 17,5% стабильное состояние продолжалось более 24 нед. У трех пациентов прогрессирование опухоли отсутствовало на протяжении более чем 52 нед [27].

Член суперсемейства костимулирующих молекул CD28 ICOS способствует пролиферации и дифференцировке Т-клеток, подавляет Tregs и активирует продукцию цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10,  $\gamma$ -интерферона, факторов некроза опухоли  $\alpha$  и  $\beta$ ) [28, 29]. В исследовании на лабораторных животных было показано, что KY1044 (агонист ICOS) усиливал экспрессию ICOS в эффекторных Т-лимфоцитах и снижал его экспрессию в Tregs. Доклинические данные показывают, что монотерапия KY1044 связана с активацией иммунных клеток и противоопухолевым ответом [30].

CD40 является членом суперсемейства рецепторов TNF5. Он экспрессируется на дендритных клетках (ДК), В-лимфоцитах, моноцитах, сосудистых и эпителиаль-

ных клетках. Макрофаги, активированные CD40, могут становиться онкоцидными, способствовать истощению стромы опухоли и вызывать регрессию опухоли независимо от Т-клеток [20].

ДК представляют собой гетерогенную популяцию антигенпрезентирующих клеток, инфильтрирующих опухоли. Во многом они определяют состояние местного иммунитета, но микроокружение опухолевой среды может подавлять их функции. Кроме того, опухолевая ткань способна рекрутировать ДК с иммуносупрессивными свойствами [31].

Плазматоцитидные ДК (ПДК) служат основными продуцентами интерферона 1-го типа, усиливая противоопухолевый иммунитет [32]. Кроме того, ПДК могут экспрессировать лиганды к уже описанным рецепторам Т-лимфоцитов: ICOS и OX40, а также лиганд программируемой гибели клеток I PD-L1 [33]. Экспрессия PD-L1 может коррелировать с прогрессированием множественной миеломы. Подавление лиганда PD-L1 в ПДК, полученных из ткани множественной миеломы, привело к усилению активации Т-клеток в аллогенных культурах. Кроме того, усиливалась опосредованная NK цитолитическая активность [34].

Так как ДК, находящиеся внутри опухолевой ткани, функционально подавлены, разрабатываются методы их стимуляции. Одним из таких методов может быть лигирование TLR во время контакта с антигеном, что приводит к созреванию ДК и активации костимулирующих молекул. С этой целью были разработаны агонисты TLR3: poly-I:C и его более стабильное производное poly-ICLC [35]. Терапия рака яичника в сочетании с вакциной к опухолеассоциированному антигену ESO-1 приводила к повышению титра специфических антител и усилению Т-клеточного ответа [36].

## Заключение

Несмотря на литературный поиск, нацеленный на тему иммунопрофилактики рецидивов ПЭ с использованием моноклеаров, ни одной статьи на заданную тему найти не удалось, в связи с чем была изучена теоретическая возможность такого воздействия с учетом современных знаний и разработок, используемых моноклеары и их производные для борьбы с онкологической патологией. Перечень возможного применения рассматриваемой клеточной фракции оказался достаточно широк. Кроме введения лимфолейкоцитарного концентрата как способа аллосенсибилизации и усиления общей противоопухолевой активности, предлагается широкий спектр методик, усиливающих определенные молекулярные механизмы, стимулирующие продукцию моноклеарами противоопухолевых молекул (рецепторов, цитокинов). Особенно привлекательной является концепция костимуляции ряда моноклеарных рецепторов, подавляющих иммунологические точки контроля, что в лабораторных и клинических экспериментах приводило к значительной Т-клеточной активации и усиленной продукции цитокинов. Генетическая модифи-

кация Т-клеток позволяет вводить дополнительные противоопухолевые рецепторы в их состав, после чего они длительное время циркулируют в крови, проявляя свое тумороцидное действие. Таким образом, совокупные достижения и методологические разработки в области лечения и профилактики онкологической патологии могут быть использованы для разработки мер по предотвращению рецидивов ПЭ.

**Вклад авторов:** М.Р. Оразов – разработка концепции, утверждение окончательного варианта статьи; Л.М. Михалева – разработка концепции,

анализ полученных данных; О.Ф. Пойманова – получение данных для анализа, написание статьи; И.А. Муллина – обзор публикаций статьи, перевод на английский язык.

**Authors' contribution:** Mekan R. Orazov – development of the concept, approval of the final version of the article; Lyudmila M. Mikhaleva – development of the concept, analysis of the data obtained; Olga F. Poimanova – obtaining data for analysis, writing an article; Irina A. Mullina – review of article publications, translation into English.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Макаренко Т.А., Ключаров И.В., Кузнецова Д.Е. и др. Современный взгляд на диагностику и лечение полипов эндометрия. Гинекология. 2020; 6: 46–55. [Makarenko T.A., Kliucharov I.V., Kuznetsova D.E. et al. Sovremennyy vzgliad na diagnostiku i lechenie polipov endometrii. Ginekologiya. 2020; 6: 46–55 (in Russian).]
- Van Den Bosch T, Verbakel JY, Valentin L et al. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57 (1): 164–72. DOI: 10.1002/uog.22109
- Sasaki LMP, Andrade KRC, Figueiredo ACMG et al. Factors Associated with Malignancy in Hysteroscopically Resected Endometrial Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Min Invasive Gynecol* 2018; 25 (5): 777–85. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.02.004
- Jee BC, Jeong HG. Management of endometrial in infertile women: A mini-review. *Clin Exp Reprod Med* 2021; 48 (3): 198–202. DOI: 10.5653/cepm.2020.04119
- Кузьо И.А., Евсеев А.В., Баударбекова М.М. Иммуногистохимическая характеристика процессов пролиферации и апоптоза в простой гиперплазии эндометрия и гиперпластических эндометриальных полипах. *Вестн. РГМУ*. 2015; 2: 20. [Kuz'o I.A., Evseev A.V., Baudarbekova M.M. Immunogistokhimicheskaya kharakteristika protsessov proliferatsii i apoptoza v prostoj giperplazii endometrii i giperplasticheskikh endometrial'nykh polipakh. *Vestn. RGMU*. 2015; 2: 20 (in Russian).]
- Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Карева Е.Н. и др. Новая стратегия поиска гормональной терапии пролиферативных процессов эндометрия у пациенток в постменопаузе. *Вестн. РГМУ*. 2022; 3: 44–52. [Savel'eva G.M., Breusenko V.G., Kareva E.N. et al. Novaya strategiya poiska gormonal'noi terapii proliferativnykh protsessov endometrii u patsientok v postmenopauze. *Vestn. RGMU*. 2022; 3: 44–52 (in Russian).]
- Волчок Н.В. Современные аспекты развития полипов эндометрия в репродуктивном периоде. *Мед. журнал*. 2014; 1 (47): 56–8. [Volchok N.V. Sovremennyye aspekty razvitiia polipov endometrii v reproduktivnom periode. *Med. zhurnal*. 2014; 1 (47): 56–8 (in Russian).]
- Волошин В.В. Экспрессия рецепторов половых гормонов, Ki 67, bcl-2, p53 в полипах эндометрия с атипической гиперплазией желез. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2006; S15: 36–40. [Voloshin V.V. Ekspressiia retseptorov polovykh gormonov, Ki 67, bcl-2, p53 v polipakh endometrii s atipicheskoi giperplaziei zhelez. *Izvestiia vysshikh uchebnykh zavedenii. Severo-Kavkazskii region. Estestvennye nauki*. 2006; S15: 36–40 (in Russian).]
- Гришкина А.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Мелкозерова О.А. Рецептивность эндометрия и экспрессия факторов апоптоза и пролиферации в эндометрии женщин с гиперплазией и бесплодием. *Вестн. ВолгГМУ*. 2019; 4 (72): 37–9. [Grishkina A.A., Chistiakova G.N., Remizova I.I., Melkozerova O.A. Retseptivnost' endometrii i ekspressiia faktorov apoptoza i proliferatsii v endometrii zhenshchin s giperplaziei i besplodiem. *Vestn. VolgGMU*. 2019; 4 (72): 37–9 (in Russian).]
- Чернуха Г.Е., Иванов И.А., Думановская М.Р. Возможности терапии и вторичной профилактики полипов эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2020; 8 (2): 97–102. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12009 [Chernukha G.E., Ivanov I.A., Dumanovskaya M.R. Vozmozhnosti terapii i vtorichnoi profilaktiki polipov endometrii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; 8 (2): 97–102. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12009 (in Russian).]
- ginekologiya. 2020; 8 (2): 97–102. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12009 (in Russian).]
- Vahdat M, Mousavi AS, Kaveh M et al. Hysteroscopic polypectomy with endometrial resection preventing the recurrence of endometrial polyps: A single-blinded randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med* 2022; 13 (2): 393–7. DOI: 10.22088/cjim.13.2.393
- 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; 4824357. DOI: 10.1155/2022/4824357
- Яндовицкая М.С., Сазонова В.А., Тохтамиян А.К., Говоров М.С. Профилактика рецидива полипов эндометрия. 5-я итоговая научная сессия молодых ученых РостГМУ: сборник материалов, 11 апреля 2018 г., Ростов-на-Дону. Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2018. [Iandovitskaia M.S., Sazonova V.A., Tokhtamishian A.K., Govorov M.S. Profilaktika retsidiva polipov endometrii. 5-ia itogovaya nauchnaia sessiia molodykh uchenykh RostGMU: sbornik materialov, 11 apreliia 2018 g., Rostov-na-Donu. Rostov n/D: Izd-vo RostGMU, 2018 (in Russian).]
- Михельсон А.Ф., Феоктистова Т.Е., Лебеденко Е.Ю. и др. Влияние комбинации эстрадиола валерата и диеногеста на частоту рецидивов гормончувствительных полипов эндометрия. *Гинекология*. 2016; 7 (124): 27–31. [Mikhel'son A.F., Feoktistova T.E., Lebedenko E.Yu. et al. Vliianie kombinatsii estradiola valerata i dienogesta na chastotu retsidivov gormonchuvstvitel'nykh polipov endometrii. *Ginekologiya*. 2016; 7 (124): 27–31 (in Russian).]
- Bukovsky A. Involvement of blood mononuclear cells in the infertility, age-associated diseases and cancer treatment. *World J Stem Cells* 2016; 8 (12): 399–427. DOI: 10.4252/wjsc.v8.i12.399
- Lin HD, Fong CY, Biswas A, Bongso A. Hypoxic Wharton's Jelly Stem Cell Conditioned Medium Induces Immunogenic Cell Death in Lymphoma Cells. *Stem Cells Int* 2020; 4670948. DOI: 10.1155/2020/4670948
- Зайцев С.А. Оценка цитотоксической активности мононуклеарных клеток онкологических больных In Vitro. *Российский биотерапевтический журнал*. 2016; 1 (15): 40–1. [Zaitsev S.A. Otsenka tsitotoksicheskoi aktivnosti mononuklearnykh kletok onkologicheskikh bol'nykh In Vitro. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*. 2016; 1 (15): 40–1 (in Russian).]
- Bukovsky A, Caudle MR. Former Effective Immunotherapy without Adverse Events of Inoperable Epithelial Ovarian Cancers and a Prospect for the Immune Prophylaxis. *J Gyn Res* 2018; 4 (1): 102.
- Боженко В.К., Шкопоров А.Н., Мишкин А.М., Солодкий В.А. Разработка мономолекулярного химерного рецептора Т-лимфоцитов человека для использования в лечении опухолей, положительных к раково-эмбриональному антигену. *Успехи молекулярной онкологии*. 2016; 3 (4): 70–1. [Bozhenko V.K., Shkoporov A.N., Mishkin A.M., Solodkii V.A. Razrabotka monomolekuliarnogo khimernogo retseptora T-limfotsitov cheloveka dlia ispol'zovaniia v lechenii opukholei, polozhitel'nykh k rakovo-embrional'nomu antigenu. *Uspekhi molekuliarnoi onkologii*. 2016; 3 (4): 70–1 (in Russian).]
- Choi Y, Shi Y, Haymaker CL et al. T-cell agonists in cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2020; 8 (2): e000966. DOI: 10.1136/jitc-2020-000966
- Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T Cell Activation. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 591–619. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132706

22. Mchayleh W, Bedi P, Sehgal R et al. Chimeric antigen receptor T-cells: the future is now. *J Clin Med* 2019; 8: 207. DOI: 10.3390/jcm8020207
23. Curti BD, Kovacsovics-Bankowski M, Morris N et al. OX40 is a potent immune-stimulating target in late-stage cancer patients. *Clinical Trial* 2013; 73 (24): 7189–98. DOI: 10.1158/0008-5472
24. Sznol M, Hodi FS, Margolin K et al. Phase I study of BMS-663513, a fully human anti-CD137 agonist monoclonal antibody, in patients (PTS) with advanced cancer (Ca). *J Clin Oncol* 2008; 26: 3007. DOI: 10.1200/jco.2008.26.15\_suppl.3007
25. Riccardi C, Ronchetti S, Nocentini G. Glucocorticoid-induced TNFR-related gene (GITR) as a therapeutic target for immunotherapy. *Expert Opin Ther Targets* 2018; 22 (9): 783–97. DOI: 10.1080/14728222.2018.1512588
26. Schaer DA, Murphy JT, Wolchok JD. Modulation of GITR for cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2012; 24 (2): 217–24. DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.011
27. Denlinger CS, Infante JR, Aljumailli R et al. A phase I study of ME-DI1873, a novel GITR agonist, in advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2018; 29: viii411. DOI: 10.1093/annonc/mdy288.027
28. Chen Q, Mo L, Cai X et al. Icos signal facilitates FOXP3 transcription to favor suppressive function of regulatory T cells. *Int J Med Sci* 2018; 15: 666–73. DOI: 10.7150/ijms.23940
29. Tu JF, Ding YH, Ying XH et al. Regulatory T cells, especially ICOS(+) FOXP3(+) regulatory T cells, are increased in the hepatocellular carcinoma microenvironment and predict reduced survival. *Sci Rep* 2016; 6: 35056. DOI: 10.1038/srep35056
30. Quaratino S, Sainson R, Thotakura A et al. A first-in-human study of KY1044, a fully human anti-ICOS IgG1 antibody as monotherapy and in combination with atezolizumab in patients with selected advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2019; 37: TPS2644–TPS. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.TPS2644
31. Wylie B, Macri C, Mintern JD, et al. Dendritic cells and cancer: from biology to therapeutic intervention. *Cancers* 2019; 11: 521. DOI: 10.3390/cancers11040521
32. Zitvogel L, Galluzzi L, Kepp O et al. Type I interferons in anticancer immunity. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 405–14. DOI: 10.1038/nri3845
33. Matta BM, Castellana A, Thomson AW. Tolerogenic plasmacytoid DC. *Eur J Immunol* 2010; 40: 2667–76. DOI: 10.1002/eji.201040839
34. Ray A, Das DS, Song Y et al. Targeting PD1-PDL1 immune checkpoint in plasmacytoid dendritic cell interactions with T cells, natural killer cells and multiple myeloma cells. *Leukemia* 2015; 29: 1441–4. DOI: 10.1038/leu.2015.11
35. Martins KAO, Bavari S, Salazar AM. Vaccine adjuvant uses of poly-IC and derivatives. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14: 447–59. DOI: 10.1586/14760584.2015.966085
36. Sabbatini P, Tsuji T, Ferran L et al. Phase I Trial of Overlapping Long Peptides from a Tumor Self-Antigen and Poly-ICLC Shows Rapid Induction of Integrated Immune Response in Ovarian Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6497–508. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2189

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

**Lyudmila M. Mikhaleva** – Corr. Memb. RAS, D. 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

**Пойманова Ольга Федоровна** – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-2150-7818

**Olga A. Poymanova** – Postgraduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0002-2150-7818

**Муллина Ирина Александровна** – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-5773-6399

**Irina A. Mullina** – Postgraduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0002-5773-6399

Поступила в редакцию / Received: 02.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 21.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023



# Факторы риска диспареунии, обусловленной дисфункцией мышц тазового дна: взгляд на проблему

М.Р. Оразов<sup>✉1</sup>, М.Б. Хамошина<sup>1</sup>, Е.С. Силантьева<sup>2</sup>, Е.К. Астафьева<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Клинический госпиталь «Лапино-1» группы компаний «Мать и дитя», Лапино, Московская обл., Россия

✉omekan@mail.ru

## Аннотация

Диспареуния – весьма распространенная нозология, которая проявляется болевыми ощущениями в области промежности и органов малого таза во время полового акта, до или после него. Согласно современной парадигме диспареуния выступает не просто болевым синдромом, но является предиктором манифестной органической сексуальной дисфункции, негативно влияющей на физическое и эмоциональное состояние пациентки. В статье рассмотрены факторы риска диспареунии, их воздействие на мышечные ткани тазового дна и формирование гиперкинетической активности последних.

**Ключевые слова:** диспареуния, дисфункция мышц тазового дна, гиперактивность мышц тазового дна, сексуальная дисфункция, миофасциальный синдром.

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Силантьева Е.С., Астафьева Е.К. Факторы риска диспареунии, обусловленной дисфункцией мышц тазового дна: взгляд на проблему. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 47–50. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00222

## Risk factors of dyspareunia associated with the pelvic floor dysfunction: perspective on the issue

Mekan R. Orazov<sup>✉1</sup>, Marina B. Khamoshina<sup>1</sup>, Elena S. Silantjeva<sup>2</sup>, Evgeniia K. Astafeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Clinical Hospital Lapino-1, MD Medical Group, Lapino, Moscow Region, Russia

✉omekan@mail.ru

## Abstract

Dyspareunia is a very common disorder that is manifested in painful sensation in the perineal and pelvic areas during sexual intercourse, before and after it. According to the modern paradigm, dyspareunia is not simply pain syndrome, but a predictor of symptomatic organic sexual dysfunction that negatively affects both physical and emotional state of the patient. The paper describes the risk factors of dyspareunia and their effects on the pelvic floor muscle tissue and the development of pelvic floor hypertonicity.

**Key words:** dyspareunia, pelvic floor dysfunction, overactive pelvic floor muscles, sexual dysfunction, myofascial pain syndrome.

**For citation:** Orazov M.R., Khamoshina M.B., Silantjeva E.S., Astafeva E.K. Risk factors of dyspareunia associated with the pelvic floor dysfunction: perspective on the issue. Clinical review for general practice. 4 (3): 47–50. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00222

Согласно современным представлениям, существует широкий спектр заболеваний и триггерных факторов, провоцирующих возникновение диспареунии. Такие состояния не всегда очевидны, и порой их упускают из виду. В ряде публикаций рассматривается патогенетическая роль миофасциального болевого синдрома (МФС), который поражает скелетные мышцы и/или связанные с ними фасции [1, 2]. МФС является внесуставным, костно-мышечным расстройством, характеризующимся наличием триггерных точек и повышением напряжения мышечных волокон, вкуче формирующих болевой синдром. На данный момент нет четких данных о статистике его распространенности, однако, по мнению ряда авторов, МФС мышц тазового дна служит предиктором не только диспареунии, но и хронической тазовой боли в диапазоне от 22 до 94% наблюдений [3, 4].

Мышцы тазового дна подвержены риску образования миофасциальных триггерных точек и гиперкинетической дисфункции по причине их вовлечения в функ-

ционирование совершенно различных структур тела: опорно-двигательного аппарата, органов малого таза (мочевой пузырь, кишечник). Немаловажной для мышц является задача создания условий для полноценной сексуальной функции. При этом поперечнополосатые мышечные волокна должны иметь возможность растягиваться и сокращаться эксцентрично, подвергаясь различным физическим и эмоциональным стрессовым факторам.

Миофасциальная боль может быть не только следствием какого-либо основного изменения здоровья, представляя собой первичную дисфункцию, не связанную с очевидным повреждением тканей [5, 6]. Среди главных факторов риска развития диспареунии, в основе которой лежит МФС, можно выделить ряд пунктов:

- эргономические факторы (чрезмерная локальная нагрузка, изменение функционирования мышц кора, которые отвечают за стабилизацию позвоночного столба, области таза и бедер);

- сопутствующие гинекологические заболевания;
- структурные факторы (заболевания опорно-двигательного аппарата, травмы);
- системные факторы (эндокринные заболевания, нутритивные дефициты);
- стресс и депрессия.

Следует подчеркнуть, что ни одно конкретное провоцирующее событие или фактор, как правило, не является доминирующей этиологической причиной дисфункции мышц тазового дна. Даже образ жизни, привычки могут влиять на базовую активность мышц тазовой диафрагмы. К примеру, те женщины, которые способны волевым усилием подавить позывы на мочеиспускание или дефекацию (при уже сформировавшемся позыве), по умолчанию входят в группу риска. Склонность к гиперкинетической активности мышц тазового дна может формироваться уже в детском возрасте при диссинергичном акте дефекации [7].

Рассматривая как фактор риска гинекологические заболевания, особое внимание стоит уделить эндометриозу, так как для этого заболевания характерно формирование диспареунии. В исследовании, посвященном распространенной миофасциальной дисфункции и сенсбилизации у женщин с хронической тазовой болью, вызванной эндометриозом, спазм мышц тазового дна был выявлен у всех участниц исследования. МФС сопровождался наличием триггерных точек более чем в 2/3 оцениваемых областей. Авторы сделали вывод, что у всех женщин исследуемой группы эндометриоз сопровождался повышением тонуса мышц тазового дна, с вовлечением как минимум 4 из 6 мышц. Осмотр вызывал у пациенток ощущение боли в области тазового дна [8]. Иное исследование продемонстрировало данные о затруднении релаксации мышц тазового дна у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом [9].

Гипертонус мышц тазового дна может быть как причиной, так и следствием диспареунии, усиливая интенсивность и изменяя клиническую картину боли. К примеру, вульвовагинальная атрофия, как самостоятельная ли нозология или как компонент генитоуринарного менопаузального синдрома, может приводить к спазму мышц тазового дна. Отсутствие адекватной терапии и нагрузка, обусловленная половым актом, состоявшимся несмотря на болевые ощущения, формируют определенный мышечный паттерн. При отсутствии адекватной терапии со временем напряжение в мышцах тазового дна может усиливаться, приводя к формированию нового заболевания (стадии процесса?) – гиперкинетической дисфункции [10].

К факторам риска следует причислить и процессы, непосредственно вовлекающие тазовую диафрагму. К ним относят роды через естественные пути и операции в области тазового дна. Родоразрешение должно протекать как можно более деликатно, так как травматичные роды, особенно при использовании акушерских щипцов или вакуум-экстрактора, могут сформировать нервно-мышечную травму тазового дна. Подобная аномальная нагрузка вызовет спазм и болевые ощущения.

При выполнении же хирургических вмешательств присутствует риск прямой провокации гиперкинетической дисфункции тазового дна. В частности, идет речь о манипуляциях, подразумевающих фиксацию близлежащих тканей или объектов к участкам мышечной ткани последнего [11, 12].

При обсуждении факторов риска диспареунии, ассоциированной с дисфункцией мышц тазового дна, важную роль играет пояснично-тазовая стабильность и активация мышц кора (от англ. core – «ядро»). Его границы формируются спереди брюшным прессом, околопозвоночными и ягодичными мышцами сзади, диафрагмой сверху, пояснично-тазобедренной зоной и мышцами тазового дна снизу [13, 14]. При снижении тонуса поперечной мышцы живота формируются аномальные движения, изменяются дыхание и позиционирование тела. Это приводит к неправильному распределению нагрузки и, как следствие, к повышению базового тонуса мышц тазового дна. Нарушения работы внутренней запирающей мышцы и снижение подвижности тазобедренного сустава могут приводить к изменению наклона таза, который будет компенсироваться гиперактивностью мышц тазового дна [15]. Интересным может быть визуальное проявление хронической тазовой боли у женщин. Среди подобных трансформаций могут иметь место асимметрия гребней подвздошных костей, изменение вертикального расстояния между лобковым симфизом и крестцово-копчиковым суставом [16, 17].

В настоящее время растет популяризация реабилитационных техник, применяемых для компенсации дисфункции тазового дна. В связи с этим правомочно экстраполировать представления о возникновении триггерных точек при статической нагрузке на тазовую диафрагму. Неправильная техника выполнения упражнений, ориентированных на мышцы тазового дна, в том числе низкая по интенсивности, может вызывать МФС ятрогенного происхождения [18]. Необходимо учитывать, что даже если сокращение выполняется всего на 10% или даже 25% от максимально возможной мощности, подобная нагрузка уже способна вызвать повышение внутримышечного давления и приводить к ухудшению внутримышечного кровообращения [19].

В разбираемом контексте весьма интересны и дискуссии о влиянии нутритивных дефицитов (витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, фолиевая кислота, витамины С и D, железо, магний, цинк), влияющих на нарушения энергообеспечения мышечного волокна, снижение оксигенации и, возможно, возникновение периферической нейропатии. Известно, что 16% людей с МФС имеют недостаточный уровень В<sub>12</sub>, в то же время 90% из них страдают от дефицита витамина D [20]. Данные состояния и метаболические нарушения нередки среди пациенток с МФС и могут быть игнорированы специалистами в процессе поиска фактора риска или причины хронизации боли. Данные состояния и метаболические нарушения следует рассматривать сквозь призму нарушения энергообеспечения мышечного волокна, снижения оксигенации и, возможно, периферической нейропатии.

Так как эндокринные заболевания обладают системным воздействием на организм, симптомы гипертиреозной миопатии могут смутить практикующего врача. При этом заболевании формируется генерализованная миалгия и развивается мышечная слабость. Дефицит тироксина приводит к снижению окислительной способности митохондрий, аномальному гликогенолизу и инсулинорезистентному состоянию клетки. Провоцируются избирательная атрофия быстро сокращающихся мышечных волокон 2-го типа и компенсаторная гипертрофия мышечных волокон 1-го типа и соединительной ткани. Жалобы пациенток на мышечную боль в этой ситуации будут вызваны дисбалансом быстро сокращающихся мышечных волокон 2-го типа до медленно сокращающихся волокон 1-го типа, а вовсе не МФС. Основываясь на этих данных, нет оснований учитывать показатели гормонального профиля щитовидной железы при диагностике диспареунии, вызванной мышечным компонентом [21].

В 2015 г. впервые зашла речь о влиянии женских половых гормонов на силу и выносливость мышц тазового дна в зависимости от дня менструального цикла. Авторы вышедшей статьи опубликовали данные, подтвержденные электромиографическим исследованием, свидетельствовавшие о лучшем мышечном тоне во время лютеиновой фазы. Мышечный тонус и максимальные сокращения коррелировали с уровнем эстрадиола на 7-й день и с уровнем тестостерона на 21-й день цикла [22]. При этом независимо от дня цикла пациенток речь о формировании гиперкинетической активности не шла.

Переходя от анатомо-функциональной сферы к эмоциональной, необходимо вспомнить общие физические симптомы, типичные для депрессии. Боли в суставах, мышцах, ощущение мышечного напряжения, мышечная усталость, изменение психомоторной активности

могут со временем трансформироваться в хроническую боль из-за дистресса, вызванного мышечным напряжением. Далее будут активизироваться каскадные механизмы формирования МФС и триггерных точек [23]. Стресс и депрессия, по-видимому, являются посредниками между болью и гипералгезией за счет механизмов центральной обработки боли в спинном мозге, стволе и коре головного мозга. Однако сам факт наличия болевого синдрома может служить первопричиной депрессивного расстройства и вовсе не являться его следствием [24]. Стоит отметить, что не следует путать МФС, влияющий в основном на физическое здоровье, и фибромиалгию, в большей степени атакующую психическое здоровье [25]. Опубликованы данные об отсутствии корреляции между межличностными и не межличностными травмами, полученными в течение жизни, и гиперактивностью мышц тазового дна. Вместе с тем были получены доказательства теории о взаимосвязи между повышением базовой активности мышц тазового дна и наличием у женщин симптомов посттравматического стрессового расстройства. Таким образом, подобная информация может помочь в маршрутизации пациенток от психотерапевта/психиатра к гинекологу для предотвращения дисфункции мышц тазового дна или лечения ее на ранних этапах [26].

Расул Гамзатов однажды сказал: «Маленьким ключом можно открыть очень большой сундук». Учитывая разнообразие факторов риска развития диспареунии, обусловленной МФС мышц тазового дна, не вызывает сомнения необходимость расширения рутинного подхода к сбору анамнеза с целью получения всесторонней информации для выбора наиболее оптимальной тактики лечения у конкретной пациентки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

1. Силантьева Е.С., Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Астафьева Е.К. Патогенез диспареунии, ассоциированной с дисфункцией мышц тазового дна. *Гинекология*. 2023; 25 (1): 39. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202066 [Silant'eva E.S., Orazov M.R., Khamoshina M.B., Astaf'eva E.K. Patogeneza dispareunii, assotsirovannoi s disfunktsiei myshts tazovogo dna. *Ginekologiya*. 2023; 25 (1): 39. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202066 (in Russian).]
2. Barbero M, Schneebeli A, Koetsier E, Maino P. Myofascial pain syndrome and trigger points: evaluation and treatment in patients with musculoskeletal pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2019; 13 (3): 270–6. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000445. PMID: 31313700.
3. Ross V, Dettmer C, Hallisey A. Myofascial Pelvic Pain: An Overlooked and Treatable Cause of Chronic Pelvic Pain. *J Midwifery Womens Health* 2021; 66 (2): 148–60. DOI: 10.1111/jmwh.13224. PMID: 33788379
4. Tantanatip A, Chang KV. Myofascial Pain Syndrome. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29763057.
5. Elkadry E, Moynihan L. Clinical manifestations and diagnosis of myofascial pelvic pain syndrome in women. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2019. Accessed December 12, 2019.
6. Pastore EA, Katzman WB. Recognizing myofascial pelvic pain in the female patient with chronic pelvic pain. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2012; 41 (5): 680–91. DOI: 10.1111/j.1552-6909.2012.01404.x. PMID: 22862153; PMCID: PMC3492521.
7. Whitehead WE, Bharucha AE. Diagnosis and treatment of pelvic floor disorders: what's new and what to do. *Gastroenterology* 2010; 138 (4): 1231–5, 1235.e1–4. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.02.036. PMID: 20176023; PMCID: PMC3924316.
8. Phan VT, Stratton P, Tandon HK et al. Widespread myofascial dysfunction and sensitisation in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain: A cross-sectional study. *Eur J Pain* 2021; 25 (4): 831–40. DOI: 10.1002/ejp.1713. PMID: 33326662; PMCID: PMC7979491.
9. Fraga MV, Oliveira Brito LG, Yela DA et al. Pelvic floor muscle dysfunctions in women with deep infiltrative endometriosis: An underestimated association. *Int J Clin Pract* 2021; 75 (8): e14350. DOI: 10.1111/ijcp.14350. PMID: 33973308.
10. Faubion SS, Shuster LT, Bharucha AE. Recognition and management of nonrelaxing pelvic floor dysfunction. *Mayo Clin Proc* 2012; 87 (2): 187–93. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.09.004. PMID: 22305030; PMCID: PMC3498251.
11. Butrick MV. Pathophysiology of pelvic floor hypertonic disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36 (3): 699–705. DOI: 10.1016/j.ogc.2009.08.006. PMID: 19932422.
12. Hurtado EA, Appell RA. Management of complications arising from transvaginal mesh kit procedures: a tertiary referral center's experience. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20 (1): 11–7. DOI: 10.1007/s00192-008-0721-9. PMID: 18806911.
13. Zemková E. Strength and Power-Related Measures in Assessing Core Muscle Performance in Sport and Rehabilitation. *Front Physiol* 2022;

- 13: 861582. DOI: 10.3389/fphys.2022.861582. PMID: 35586718; PMCID: PMC9108269.
14. Huxel Bliven KC, Anderson BE. Core stability training for injury prevention. *Sports Health* 2013; 5 (6): 514–22. DOI: 10.1177/1941738113481200. PMID: 24427426; PMCID: PMC3806175.
  15. Tim S, Mazur-Bialy AI. The Most Common Functional Disorders and Factors Affecting Female Pelvic Floor. *Life (Basel)* 2021; 11 (12): 1397. DOI: 10.3390/life11121397. PMID: 34947928; PMCID: PMC8704638.
  16. Tu FF, Holt J, Gonzales J, Fitzgerald CM. Physical therapy evaluation of patients with chronic pelvic pain: a controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 (3): 272.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.09.002. PMID: 18313447.
  17. Abola MV, Knapik DM, Cooperman DR, Liu RW. Correlation between the distance from the pubic symphysis to the sacrum with pelvic incidence. *Hip Int* 2019; 29 (5): 564–7. DOI: 10.1177/1120700019850776. PMID: 31109191.
  18. Hoyle JA, Marras WS, Sheedy JE, Hart DE. Effects of postural and visual stressors on myofascial trigger point development and motor unit rotation during computer work. *J Electromyogr Kinesiol* 2011; 21 (1): 41–8. DOI: 10.1016/j.jelekin.2010.04.006. PMID: 20580571.
  19. Bron C, Dommerholt JD. Etiology of Myofascial Trigger Points. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16: 439–44. DOI: 10.1007/s11916-012-0289-4
  20. Dommerholt J, Bron C, Franssen J. Myofascial trigger points: An evidence informed review. *J Manual Manipulative Ther* 2006; 14 (4): 203–21. DOI: 10.1179/106698106790819991
  21. Fariduddin MM, Bansal N. Hypothyroid Myopathy. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
  22. Micussi MT, Freitas RP, Angelo PH et al. Is there a difference in the electromyographic activity of the pelvic floor muscles across the phases of the menstrual cycle? *J Phys Ther Sci* 2015; 27 (7): 2233–7. DOI: 10.1589/jpts.27.2233. PMID: 26311960; PMCID: PMC4540855.
  23. Lalehuanawma A, Sanghi D. The Link Between Emotional and Psychological Distress with Myofascial Pain Syndrome. *Am J Sports Sci* 2019; 7 (4): 177–81. DOI: 10.11648/j.ajss.20190704.18
  24. Szarejko KD, Gołbiewska M, Lukomska-Szymanska M, Kuć J. Stress Experience, Depression and Neck Disability in Patients with Temporomandibular Disorder-Myofascial Pain with Referral. *J Clin Med* 2023; 12 (5): 1988. DOI: 10.3390/jcm12051988. PMID: 36902775; PMCID: PMC10004681.
  25. Tüzün EH, Albayrak G, Eker L et al. A comparison study of quality of life in women with fibromyalgia and myofascial pain syndrome. *Disabil Rehabil* 2004; 26 (4): 198–202. DOI: 10.1080/09638280310001639696. PMID: 15164953.
  26. Karsten MDA, Wekker V, Bakker A et al. Sexual function and pelvic floor activity in women: the role of traumatic events and PTSD symptoms. *Eur J Psychotraumatol* 2020; 11 (1): 1764246. DOI: 10.1080/20008198.2020.1764246. PMID: 33029306; PMCID: PMC7473031.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536  
**Mekan R. Orazov** – D. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. 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. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534  
**Marina B. Khamoshina** – D. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

**Силантьева Елена Сергеевна** – д-р мед. наук, зам. глав. врача Клинического госпиталя «Лапино-1» группы компаний «Мать и дитя». E-mail: essdoktor@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7667-3231  
**Elena S. Silantyeva** – D. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Lapino-1 Clinical Hospital, obstetrician-gynecologist, physiotherapist. E-mail: essdoktor@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7667-3231

**Астафьева Евгения Константиновна** – врач акушер-гинеколог Клинического госпиталя «Лапино-1» группы компаний «Мать и дитя». E-mail: dr\_astafeva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3332-7643  
**Evgeniia K. Astafeva** – obstetrician-gynecologist, Lapino-1 Clinical Hospital. E-mail: dr\_astafeva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3332-7643

Поступила в редакцию / Received: 17.02.2023  
 Поступила после рецензирования / Revised: 11.03.2023  
 Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023



# Магнито-ИК-свето-лазер и озон в профилактике осложнений после медицинского аборта

А.Э. Эседова, А.Ю. Исламова✉, Т.С. Магомедова, Ф.С. Мамедов

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия  
✉umavovaalbina@mail.ru

## Аннотация

Искусственный аборт – одна из ведущих причин гинекологической заболеваемости и бесплодия, негативно влияющих на течение последующей беременности и родов. Проведено обследование и лечение 124 больных после аборта (средний возраст 34,8±1,7 года). Обследованные разделены на 3 группы. 52 (42,0%) пациенткам основной группы I для профилактики осложнений после медицинского аборта в комплексе лечебных мероприятий с антибактериальными препаратами применяли магнито-ИК-свето-лазерную и озонотерапию. Основная группа II включала 24 (19,3%) больных, которым применяли магнито-ИК-свето-лазерную и озонотерапию без антибиотиков. Контрольную подгруппу составили 48 (38,7%) больных без профилактики осложнений. При бактериоскопии количество лейкоцитов выше 30 в поле зрения выявлено у 28 (53,9%) пациенток основной группы I, у 13 (54,1%) основной группы II и 25 (52,0%) – контрольной. Грамположительные и грамотрицательные палочки выявлены у 9 (17,3%), 4 (16,7%) и 8 (16,7%); кокковая флора – у 12 (23,0%), 6 (25,0%) и 11 (23,0%) соответственно. Мицелии и споры грибка *Candida albicans* выделены у 10 (19,2%), 5 (20,9%) и 9 (18,8%); «ключевые» клетки – у 6 (11,5%), 3 (12,5%) и 5 (10,4%) соответственно. Гонококки и трихомонады не обнаружены. При методе «Фемофлор 16» *Lactobacillus* spp. обнаружены примерно у 1/2 обследованных пациенток, после лечения увеличились во всех группах (96,1%, 91,7% и 85,4% соответственно). Выявлены факультативно-анаэробные организмы в основной группе I: *Enterobacteriaceae* spp. – в 17,3% наблюдений; *Streptococcus* spp. – у 7,7%; *Staphylococcus* spp. – у 7,7%; в основной группе II *Enterobacteriaceae* spp. – у 16,7%; *Streptococcus* spp. – у 8,3%; *Staphylococcus* spp. – у 4,1%. Частота микроорганизмов в контрольной группе составила 16,7%, 8,3% и 8,3% соответственно. После лечения уменьшено количество микроорганизмов в 2–3 раза. Среди облигатно-анаэробных микроорганизмов обнаружены ассоциации: *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. у 13,4%, 12,5% и 14,5%. После лечения частота их выявления уменьшилась в 2–3 раза – до 3,9%, 4,1% и 6,2% соответственно.

**Ключевые слова:** искусственный аборт, магнито-ИК-свето-лазер, озон, Инбиофлор, Фемофлор 16.

**Для цитирования:** Эседова А.Э., Исламова А.Ю., Магомедова Т.С., Мамедов Ф.С. Магнито-ИК-свето-лазер и озон в профилактике осложнений после медицинского аборта. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 51–55. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00223

## Magneto-IR-light-laser and ozone in prevention complications after a medical abortion

Asiyat E. Esedova, Albina Yu. Islamova✉, Teyli S. Magomedova, Ferzi S. Mamedov

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia  
✉umavovaalbina@mail.ru

## Abstract

Artificial abortion is one of the leading causes of gynecological morbidity, infertility, negatively affects the course of subsequent pregnancy and childbirth. 124 patients were examined and treated after abortion (average age 34.8±1.7 years). The examined were divided into 3 groups. 52 (42.0%) women were assigned to the main group I, for whom antibiotics with magneto-IR light laser and ozone were used for prophylaxis. The main group II included 24 (19.3%) patients who received magneto-IR light-laser and ozone therapy, without antibiotics. The control subgroup consisted of 48 (38.7%) patients without prevention of complications. During bacterioscopy, the number of leukocytes above 30 in the field of vision was detected in 28 (53.9%) of the main group I, 13 (54.1%) of II and 25 (52.0%) of the control group. Gram-positive and gram-negative rods were detected in 9 (17.3%), 4 (16.7%) and 8 (16.7%); coccal flora in 12 (23.0%), 6 (25.0%) and 11 (23.0%), respectively. Mycelium and spores of *Candida albicans* fungus were isolated in 10 (19.2%) patients of the main group I, 5 (20.9%) II and 9 (18.8%) of the control group; "key" cells – in 6 (11.5%), 3 (12.5%) and 5 (10.4%), respectively. Gonococci and trichomonas were not detected. With the method "Femoflor 16" *Lactobacillus* spp. It was found in about half of the examined patients, after treatment it increased in all groups (96.1%, 91.7% and 85.4%, respectively). Facultative anaerobic organisms were identified in the main group I: *Enterobacteriaceae* spp. in 17.3% of observations; *Streptococcus* spp. in 7.7%; *Staphylococcus* spp. in 7.7%; main group II *Enterobacteriaceae* spp. in 16.7%; *Streptococcus* spp. in 8.3%; *Staphylococcus* spp. in 4.1%. The frequency of microorganisms in the control group was 16.7%, 8.3% and 8.3%, respectively. After treatment, the number of microorganisms was reduced by 2–3 times. Among obligate-anaerobic microorganisms, associations were found: *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. in 13.4%, 12.5% and 14.5%. After treatment, the frequency of their detection decreased by 2–3 times – to 3.9%, 4.1% and 6.2%, respectively.

**Key words:** artificial abortion, magneto-IR-light-laser, ozone, Inbioflor, Femoflor 16.

**For citation:** Esedova A.E., Islamova A.Yu., Magomedova T.S., Mamedov F.S. Magneto-IR-light-laser and ozone in prevention complications after a medical abortion. Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 51–55. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00223

## Введение

Частота осложнений искусственного прерывания беременности может составить до 52% [1, 2]. Искусственное прерывание беременности считается одной из веду-

щих причин гинекологической заболеваемости, бесплодия, заболеваний молочных желез, негативно влияет на течение последующей беременности и родов [3–5].

Необоснованное назначение antimicrobных препаратов с целью профилактики возможных осложнений малого таза воспалительной этиологии часто приводит к устойчивости к антибиотикам разных штаммов патогенной и условно-патогенной микрофлоры [6, 7]. При этом работы многих исследователей посвящены лечению осложнений, которые уже возникли в результате медицинского аборта [8, 9].

На сегодняшний день актуальна разработка лечебно-профилактических схем ведения пациенток после прерывания беременности в I триместре с учетом возможных рисков возникновения осложнений в процессе выполнения манипуляции и послеоперационном периоде.

В последнее десятилетие на основании экспериментальных и клинических данных определена значительная эффективность магнито-ИК-свето-лазера и медицинского озона в профилактике и терапии ряда заболеваний, особенно воспалительного характера. Патогенетическое обоснование комбинированного воздействия данных физических факторов в комплексе лечения обусловлено отсутствием противопоказаний к их применению и бактерицидным, обезболивающим, антифунгицидным действием, стимуляцией иммунной системы и антистрессовым фактором. Указанная тенденция отчетливо доказана в акушерско-гинекологической практике, в частности при эндометрите, аднексите, нарушении менструальной функции [10–13].

**Цель исследования** – повысить эффективность мероприятий, позволяющих сократить количество осложнений воспалительного характера при аборте в I триместре беременности.

## Материал и методы

Исследование проведено на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. В исследование включены 124 женщины (средний возраст  $34,8 \pm 1,7$  года), которым был произведен медицинский аборт. Обследованные пациентки методом случайной выборки распределены на три группы. Основную группу I составили 52 (42,0%) пациентки, которым в комплекс терапевтических мероприятий включена комбинация магнито-ИК-свето-лазерного воздействия и медицинского озона. Основную группу II составили 24 (19,3%) обследованные. В данной группе для предотвращения возможных осложнений после аборта использовали физические факторы

без antimicrobных средств. К группе сравнения (контроль) отнесены 48 (38,7%) больных.

Эффективность указанных схем с включением комбинаций традиционной терапии и физических факторов оценивали по жалобам, данным объективного и гинекологического исследования, лабораторным и инструментальным методам. В динамике проведения лечебно-профилактических мероприятий использовали диагностические комплексы «Инбиофлор (4+КВМ)» и «Фемофлор 16», позволяющие оценить микробиологический спектр половой сферы, включая облигатную, факультативную и транзиторную флору.

## Результаты

Исследование мазка на флору отделяемого из влагалища проводилось на 2–3-и сутки после производства искусственного аборта в I триместре беременности, при котором статистически достоверных отличий в исследуемых группах не выявлено ( $p > 0,05$ ). Подсчет лейкоцитов в нативном мазке при бактериоскопическом исследовании отделяемого из половых путей показал превышение их нормы более чем у 1/2 (53,9%, 54,1% и 52,0%) обследованных женщин ( $p > 0,05$ ). У 9 (17,3%) женщин основной группы I, у 4 (16,7%) – II и у 8 (16,7%) – группы контроля в материале описывали наличие палочек, как грамположительных, так и грамотрицательных; у 12 (23,0%), 6 (25,0%) и 11 (23,0%) соответственно обнаружена кокковая флора. В каждом пятом (19,2%, 20,9% и 18,8%) описании мазка имело место наличие мицелия и спор грибка *Candida albicans*, у 6 (11,5%), 3 (12,5%) и 5 (10,4%) соответственно обнаружены «ключевые» клетки. Патогенных возбудителей (гонококки, трихомонады) в исследуемом под микроскопом материале пациенток после медицинского аборта не было обнаружено.

Несмотря на отсутствие патогенной флоры при исследовании нативного мазка отделяемого из половых путей, нами использована методика «Инбиофлор (4+КВМ)». Указанный диагностический тест при исследовании соскоба из канала шейки матки и стенок влагалища дает возможность при наличии обнаружить патогенные микроорганизмы, в частности, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*.

В табл. 1 отражены результаты выявленной методом «Инбиофлор (4+КВМ)» патогенной микрофлоры обследованных пациенток, группы которых достоверно не отличались между собой при обнаружении возбудителей инфекции ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1. Патогенная флора, выявленная методом «Инбиофлор (4+КВМ)»

Table 1. Pathogenic flora detected by Inbioflor (sampling control 4+)

Показатели	Основная группа I (n=52)		Основная группа II (n=24)		Контрольная группа (n=48)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Mycoplasma genitalium</i>	2	3,9	1	4,1	2	4,1
<i>Chlamydia trachomatis</i>	5	9,7	2	8,3	4	8,3
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	3	5,8	1	4,1	3	6,2
<i>Trichomonas vaginalis</i>	2	3,9	1	4,1	2	4,1

Как видно из представленных в таблице данных, *Mycoplasma genitalium* выявлено в единичных случаях (3,9% в основной группе I, 4,1% – во II и группе контроля), несколько больше обнаружено *Chlamydia trachomatis* (9,7%, 8,3% и 8,3% соответственно). Выявление патогенной микрофлоры в отделяемом из половых путей методом «Инбиофлор (4+КВМ)», не обнаруженной при бактериоскопии, позволяет говорить о высокой диагностической ценности данного теста. Также в незначительном числе случаев (5,8%, 4,1% и 6,2%) обнаружены *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis* (3,9%, 4,1% и 4,1% соответственно в обследованных группах пациенток).

Пациенткам, у которых была обнаружена патогенная микрофлора в половых путях, проведено противомикробное лечение, после которого произведено контрольное обследование методом «Инбиофлор (4+КВМ)» после очередного менструального цикла. При этом условно-патогенные и патогенные возбудители инфекции в отделяемом из канала шейки матки и соскобе из влагалищной стенки не выявлены.

В отличие от культурального метода определения бактериологического спектра возбудителя инфекции (5–7 дней), использование методики «Фемофлор 16» дает возможность ускоренно получить полную информацию о микробиологическом статусе в исследуемом материале. Данный факт позволяет сразу назначить антибактериальную терапию с учетом чувствительности к возбудителю инфекции. Методика «Фемофлор 16» позволяет оценить как качественную, так и количественную характеристику исследуемого материала, определяет количество лактобацилл, факультативно-анаэробной и -аэробной флоры, ряд мицелиев и спор грибка *Candida albicans* и других патогенов и из комбинаций.

По данным результатов обследования, проведенного до начала противомикробного лечения, в каждом втором случае (53,9%, 54,1% и 52,0% соответственно) в отделяемом из половых путей выявлены *Lactobacillus* spp. Этот факт позволяет судить о нормальном состоянии микрофлоры влагалища у 1/2 обследованных женщин. Контрольное исследование, проведенное после антибактериальной терапии, определило достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение *Lactobacillus* spp. у всех женщин в исследуемых группах (96,1%, 91,7% и 85,4% соответственно) без значимых статистических между ними различий.

Проведение бактериологического исследования данной методикой в основной группе I позволило обнаружить в 17,3% наблюдений *Enterobacteriaceae* spp., в 7,7% – *Streptococcus* spp. и в 7,7% *Staphylococcus* spp. Аналогичная микрофлора была выявлена в основной группе II в 16,7%, 8,3% и 4,1% случаев соответственно. В группе сравнения указанные возбудители инфекций были определены в 16,7%, 8,3% и 8,3% соответственно ( $p > 0,05$ ). Проведенная антибактериальная и противовоспалительная терапия позволила без статистических достоверных различий снизить ( $p < 0,05$ ) частоту высе-

ваемости факультативно-анаэробной флоры в 2–3 раза при контроле как в основных, так и в группе сравнения исследуемых.

При использовании комплекса «Фемофлор 16» у 13,4%, 12,5% и 14,5% пациенток соответственно обнаружена ассоциация *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., что объясняется наличием бактериального вагиноза и анаэробного вагинита. Проведенная терапия позволила в 2–3 раза (3,9%, 4,1% и 6,2% соответственно) снизить частоту выявляемости данных микроорганизмов, подтвержденных контролем обследования ( $p < 0,05$ ). Назначение соответствующей терапии также позволило снизить частоту высеваемой ассоциации *Sneathia* + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp. – она составила 5,8%, 4,1% и 8,3% при контрольном исследовании.

При анализе наличия ассоциации *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. обнаружено, что высеянная в единичных случаях данная флора в основных группах I и II (3,9% и 4,1%) после соответствующей комплексной терапии не констатирована, в то время как в группе сравнения лишь уменьшилось вдвое (4,1% и 2,0% соответственно). При этом статистически достоверность различий по данному факту между исследуемыми группами не обнаружена из-за невысокой частоты диагностирования указанной ассоциации микрофлоры.

Результаты контроля частоты встречаемости ассоциации возбудителей инфекции *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp. в исследуемом материале после лечения получены аналогичные. Ассоциация облигатно-факультативной флоры *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae* требует внимания из-за полученных результатов исследования.

При первичном исследовании методом «Фемофлор 16» указанная флора выявлена без достоверных различий между собой во всех исследуемых группах. Проведенные лечебно-профилактические мероприятия позволили в основных группах I и II статистически ( $p < 0,05$ ) значимо снизить частоту ассоциации *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. и *Eubacterium* spp. (до лечения 9,7%, 8,3%, 8,3% против 3,9%, 4,1%, 8,3% соответственно после терапии). Необходимо отметить также факт отсутствия в контроле исследования микробной флоры *Peptostreptococcus* spp. и *Atopobium vaginae*. Из показателей видно, что в группе сравнения больных после контрольных исследований частота данной флоры уменьшилась незначительно по сравнению с тем, что было обнаружено до проведения лечения ( $p > 0,05$ ).

В 17,3% наблюдений в основной группе I, 16,7% – II и 18,8% – контрольной группе выявлена грибковая флора *Candida albicans*, которая практически исчезла из микрофлоры на фоне лечения павидон-йодсодержащим препаратом местного действия Бетадин.

В 27,0% случаев в основной группе I, 25,0% – II и 29,1% – контрольной группе обнаружена *Mycoplasma hominis*, в каждом третьем наблюдении – *Ureaplasma*

spp. Частота выявляемости микрофлоры статистически достоверно уменьшилась после проведения соответствующей терапии и составила 3,9%, 4,1% и 4,1% соответственно. *Mycoplasma genitalium* на фоне терапии не обнаружена в последующем ни в одном случае.

Факторы риска и развития обострения воспалительных заболеваний гениталий, полученные на основании бактериоскопии и бактериологического исследования, свидетельствуют о вариабельности в современных реалиях. Наряду с патогенной флорой условно-патогенные возбудители микроорганизмов и их ассоциации играют значительную роль в развитии патологического процесса воспалительной этиологии. Для контроля проведенной терапии, в том числе с включением комплекса современных технологий, применяли методики «Инбиофлор (4+КВМ)» и «Фемофлор 16».

Интравагинальный метод эхографии позволяет диагностировать развившиеся осложнения в процессе и после производства медицинского аборта. С точностью до 93% случаев данный метод позволяет диагностировать формирование гнойных мешотчатых tuboовариальных образований придатков матки, абсцесса малого таза [14, 15]. Учитывая простоту, высокую надежность и безопасность, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза для динамического наблюдения за состоянием пациентки проведено до, во время и после производства искусственного прерывания беременности в I триместре. При этом обращали внимание на анатомические размеры матки (передне-задний), наличие и объем содержимого полости матки, также М-эхо. При УЗИ органов малого таза у пациенток, которым в комплексе лечебно-профилактических мероприятий применяли магнито-ИК-свето-лазер и озон, расширение и наличие патологического очага в полости матки не выявлено, в то время как у 4 (8,3%) обследованных контрольной группы имело место расширение полости матки ( $p < 0,05$ ). Основной причиной наличия жидкости с расширения полости матки, вероятнее всего, является формирование сгустков крови и, возможно, остатков элементов плодного яйца. В основных группах больных, которым проводились интенсивные лечебно-профилактические мероприятия, уменьшение размеров матки отмечено значительно быстрее, чем в контрольной группе. После очередной менструации при проведении контрольного УЗИ у 2 (3,9%) пациенток основной группы I, у 1 (4,1%) – II и у 6 (12,5%) – группы

сравнения описаны эхографические признаки обострения хронического эндометрита и двустороннего сальпингоофорита, в анамнезе отмечается хронический воспалительный процесс.

Вместе с тем 3 (6,2%) пациентки контрольной группы, имеющие расширение полости матки по УЗИ, отмечали ноющие боли в нижних отделах живота, а также болезненную и более длительную, чем обычно, первую менструацию после искусственного прерывания беременности. Имели место альгодисменореи и гиперполименореи при первой менструации после искусственного прерывания беременности у 3 (6,2%) обследованных группы сравнения. При УЗИ органов малого таза выявлены расширение полости матки, увеличение размеров яичников, наличие множества мелких фолликулов по их периферии и наличие незначительной жидкости в дугласовом пространстве. Данная эхографическая картина расценена как обострение хронического эндометрита и двустороннего хронического сальпингоофорита на начало менструации, как провоцирующего обострение воспалительного процесса фактора. Был назначен повторный курс магнито-ИК-свето-лазерного воздействия трансабдоминально и медицинского озона внутривенно, на фоне которого стабилизировалось состояние пациентки.

## Заключение

На сегодняшний день «безопасный аборт» является не только медицинской и важной социальной проблемой. Определение и прогнозирование возможности развития ближайших и отдаленных осложнений после производства искусственного прерывания беременности с учетом клинической картины заболевания, лабораторной и инструментальной диагностики имеет существенное значение для последующего сохранения менструальной и репродуктивной функции женщины. Включение в комплекс лечебно-профилактических мероприятий современных технологий, в частности магнито-ИК-свето-лазерного воздействия и озонотерапии, после производства медицинского аборта до 12 нед беременности позволяет минимизировать риск воспалительных осложнений органов малого таза и восстановить детородную функцию.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

1. Абрамченко В.В., Гусева Е.Н. Медикаментозный аборт. Руководство для врачей. М.: ЭЛБИ-СПб, 2020. [Abramchenko V.V., Guseva E.N. Medical abortion. Guide for doctors. Moscow: ELBI-SPb, 2020 (in Russian).]
2. Гасратова А.И., Леут Е.В., Актуальность проблемы аборта. Медицинская и социальная значимость. Междунар. студ. науч. вест. 2016; с. 1–10. [Gasratova A.I., Reut E.V., The relevance of the problem of abortion. Medical and social significance. International Student Scientific Bulletin 2016; p. 1–10 (in Russian).]
3. Дикке Г.Б. Медикаментозный аборт в амбулаторной практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Dikke G.B. Medical abortion in outpatient practice. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
4. Ласачко С.А., Шудрикова Н.В. Профилактика возможных осложнений и реабилитация женщин после медицинского аборта. Мед.-соц. пробл. семьи. 2013; 8 (3): 100–4. [Lasachko S.A., Shadrikov N.V. Prevention of possible complications and rehabilitation of women after medical abortion. Med.-soc. probl. families. 2013; 8 (3): 100–4 (in Russian).]

5. Хаскин С.Г. Аборт и его осложнения. М.: Гостехиздат, 2020. [Haskin S.G. Abortion and its complications. Moscow: Gostekhizdat, 2020 (in Russian).]
6. Бурова Н.А., Жаркин Н.А. Динамика иммунологического профиля у пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза при различных вариантах лечения. *Соврем. пробл. науки и обр.* 2018; 5: 81. [Burova N.A., Zharkin N.A. Dynamics of the immunological profile in patients with acute inflammatory diseases of the pelvic organs with various treatment options. *Sovrem. probl. nauki i obr.* 2018; 5: 81 (in Russian).]
7. Ross JDC. Pelvic inflammatory disease. *Medicine.* 2014; 42 (6): 333–7.
8. Баранов И.И., Кукарская И.И., Карахалис Л.Ю. и др. Комплексный подход к лечению больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Акушерство и гинекология.* 2018; 6 (4): 65–70. [Baranov I.I., Kukarskaya I.I., Karakhalis L.Yu. et al. An integrated approach to the treatment of patients with inflammatory diseases of the pelvic organs. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018; 6 (4): 65–70.]
9. Краснополский В.И. Безопасный аборт. Руководство: современные технологии медицинского аборта, реабилитация после аборта, послеабортная контрацепция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. [Krasnopolsky V.I. Safe abortion. Manual: modern technologies of medical abortion, rehabilitation after abortion, post-abortion contraception. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian).]
10. Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Одинокова В.А. Малоинвазивные инновационные лазерные технологии в гинекологической практике. *Акушерство и гинекология.* 2014; 11: 17–22. [Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Odinikova V.A. Minimally invasive innovative laser technologies in gynecological practice. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2014; 11: 17–22 (in Russian).]
11. Федорова Т.А., Москвин С.В., Аполихина И.А. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. М.: Триада, 2009. [Fedorova T.A., Moskvina S.V., Apolikhina I.A. Laser therapy in obstetrics and gynecology. Moscow: Triada, 2009 (in Russian).]
12. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J et al. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res* 2017; 7 (3): 212–9.
13. Серов В.Н., Федорова Т.А., Чернуха Е.А. Медицинская технология «Применение медицинского озона в акушерстве, гинекологии и неонатологии». *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2010; 3: 47–55. [Serov V.N., Fedorova T.A., Chernukha E.A. Medical technology "Application of medical ozone in obstetrics, gynecology and neonatology". *Fizioterapiia, bal'neologiya i reabilitatsiya.* 2010; 3: 47–55 (in Russian).]
14. Биссет Р. Ультразвуковая дифференциальная диагностика в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2018. [Bisset R. Ultrasound differential diagnostics in obstetrics and gynecology. M.: MEDpress-inform, 2018 (in Russian).]
15. Манухин И.Б., Кулезнева Ю.В., Казаковцева С.Б. Дифференцированный подход к лечению больных с tuboovarialными образованиями придатков матки. *Хирург.* 2014; 3: 62–8. [Manukhin I.B., Kulezneva Yu.V., Kazakovtseva S.B. Differentiated approach to the treatment of patients with tuboovarian formations of uterine appendages. *Surgeon.* 2014; 3: 62–8 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Эседова Асият Эседовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического фак-тов ФГБОУ ВО ДГМУ

**Asiyat E. Esedova** – D. Sci. (Med.), Professor, Dagestan State Medical University

**Исламова Альбина Юсуповна** – аспирантка каф. акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического фак-тов ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: umavovaalbina@mail.ru

**Albina Yu. Islamova** – Postgraduate Student, Dagestan State Medical University. E-mail: umavovaalbina@mail.ru

**Магомедова Тейли Султановна** – ассистентка каф. неврологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО ДГМУ

**Teily S. Magomedova** – Assistant, Dagestan State Medical University

**Мамедов Ферзи Султанович** – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО ДГМУ

**Ferzi S. Mamedov** – Student, Dagestan State Medical University

Поступила в редакцию / Received: 05.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 11.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023



# Контрацептив, содержащий эстетрол и дроспиренон, как препарат выбора для пациенток с масталгией

М.Р. Оразов✉, В.В. Ермаков

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

## Аннотация

Проблема масталгии широко распространена: до 70% женщин отмечают регулярные или эпизодические боли в молочной железе. Роль доброкачественной дисплазии молочных желез в возникновении данных жалоб отмечена лишь в 10–30% случаев, в то время как у большей части женщин масталгия является проявлением предменструального синдрома, вызванным чрезмерной задержкой воды в организме. В качестве терапии для таких пациенток оптимальным решением будет назначение нового комбинированного орального контрацептива, содержащего 15 мг эстетрола и 3 мг дроспиренона. Уникальность этой комбинации в данной ситуации заключается в выраженном антиминералокортикоидном действии дроспиренона, подкрепленном высоким профилем безопасности эстетрола, в том числе снижении риска развития рака молочной железы по сравнению с прочими комбинированными оральными контрацептивами.

**Ключевые слова:** эстетрол, дроспиренон, гормональная контрацепция, масталгия, мастодиния.

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Ермаков В.В. Контрацептив, содержащий эстетрол и дроспиренон, как препарат выбора для пациенток с масталгией. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 56–59. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00224

## The estetrol-drospirenone-containing contraceptive as a drug of choice for patients with mastalgia

Mekan R. Orazov✉, Vasilii V. Ermakov

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

## Abstract

The problem of mastalgia is widespread: up to 70% of women report regular or episodic pain in the mammary gland. The role of benign breast disease in the occurrence of these complaints was noted only in 10–30% of cases, while in most women mastalgia is a manifestation of premenstrual syndrome caused by excessive water retention in the body. As a therapy for such patients, the optimal solution would be to prescribe a new combined oral contraceptive containing 15 mg of estetrol and 3 mg of drospirenone. The uniqueness of this combination in this situation lies in the pronounced antimineralocorticoid effect of drospirenone, supported by a high safety profile of estetrol, including a reduced risk of developing breast cancer compared to other combined oral contraceptive.

**Key words:** estetrol, drospirenone, hormonal contraception, mastalgia, mastodynia.

**For citation:** Orazov M.R., Ermakov V.V. The estetrol-drospirenone-containing contraceptive as a drug of choice for patients with mastalgia. Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 56–59. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00224

И для кого не секрет, что основная задача акушера-гинеколога – сохранение и улучшение здоровья женщин, а оно, в свою очередь, зависит от множества факторов, таких как наследственность, экологическая обстановка в регионе проживания, сбалансированность питания, физическая активность, вредные привычки – список можно продолжать довольно долго. Однако один из важнейших факторов – выполнение им репродуктивной функции. Известно, что негативное влияние на женский организм оказывают как аборт (вследствие «гормональной встряски»), так и длительное отсутствие беременности (из-за многократно повторяющихся циклических изменений в органах репродуктивной системы под действием гормонов). Зачастую именно эти факторы становятся причиной нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что приводит к развитию многих гинекологических заболеваний, таких как миома матки, эндомет-

риоз/аденомиоз, гиперплазия эндометрия. Однако состоянию молочных желез (МЖ), также являющихся органом-мишенью для половых гормонов, акушеры-гинекологи уделяют внимания зачастую значительно меньше, чем состоянию матки и придатков, ограничиваясь лишь направлением пациенток на маммографию или ультразвуковое исследование МЖ. А ведь до 70% женщин в различные периоды своей жизни сталкиваются с циклической масталгией, при этом у 41% боль в МЖ ухудшает качество жизни, а у 35% – и качество сна [1]. В то же время доброкачественная дисплазия МЖ является причиной мастодинии лишь в 10–30% случаев, в то время как у остальных пациенток при обследовании не удается выявить каких-либо органических изменений [2, 3]. Как следствие – большая часть женщин не получают должной помощи.

Но что именно может предпринять акушер-гинеколог? Во-первых, необходимо исключить приведенные

факторы риска: обеспечить надежную защиту от нежелательной беременности с целью профилактики абортов, заодно минимизировав количество менструальных циклов, не приводящих к зачатию. Этих целей можно достичь назначением комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Кроме того, необходимо пересмотреть подход к ведению пациенток с циклической масталгией при отсутствии органических изменений в МЖ, рассматривая указанные жалобы как проявление предменструального синдрома [4, 5]. В таком случае назначение КОК также будет оправдано и целесообразно.

Но тут же возникают следующие вопросы: какой же препарат назначить? Все ли будут одинаково эффективны? Кроме того, известны случаи возникновения мастодинии уже на фоне приема КОК. К тому же число женщин, использующих гормональную контрацепцию, неуклонно растет год от года, поэтому особое внимание уделяется поиску «идеального» гормонального контрацептива, который отвечал бы всем требованиям безопасности и эффективности, обладая при этом минимальным влиянием на прочие функции организма. И такой кандидат наконец-то появился на фармацевтическом рынке. Речь идет о новом контрацептиве, содержащем уникальный эстроген эстетрол (Е4) и широко известный гестаген дроспиренон. Но в чем же именно заключаются его преимущества?

Для того чтобы ответить на этот вопрос, вначале необходимо рассмотреть патогенез возникновения циклической масталгии, а также механизмы влияния контрацептивов на МЖ.

Эстрогены повышают уровень ангиотензиногена, что в свою очередь приводит к повышению уровня альдостерона и, соответственно, к задержке жидкости. В норме антиминералокортикоидное действие прогестерона компенсирует данные изменения, но при абсолютном или относительном его дефиците может возникать чрезмерная задержка жидкости, что и приводит к нагрубанию и болезненности в МЖ. Основываясь на данном механизме, логично будет предположить, что для избавления от неприятных симптомов необходимо назначать КОК с выраженным антиминералокортикоидным действием, и к таким препаратам относят дроспиренонсодержащие контрацептивы. Дроспиренон, являясь прогестагеном последнего поколения, обладает оптимальным профилем безопасности, хорошо переносится пациентками и имеет антиандрогенные и антиминералокортикоидные свойства [6]. Это подтверждается многочисленными исследованиями, в том числе в сравнении с другими гестагенами.

Так, в исследовании Е.Н. Андреевой и соавт. рассматривали влияние оральных контрацептивов на самочувствие женщин с масталгией. Пациенткам назначали КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) в комбинации с дезогестрелом, гестоденом или дроспиреноном, результат оценивали через 3 мес. В группе женщин, принимавших дезогестрелсодержащий КОК, частота масталгии составила 28,5%, у принимавших гестоденсодержащий препарат – 21,6%, а в группе, полу-

чавшей КОК с дроспиреноном, боль в МЖ отмечали лишь 6,4% пациенток [7].

Как упоминалось ранее, масталгия может возникать у женщин и на фоне приема гормональной контрацепции. Тогда это рассматривается как возможный побочный эффект, появляющийся в начале приема оральных контрацептивов и в подавляющем большинстве случаев самостоятельно купирующийся в течение 3 мес. И даже в таком случае имеется корреляция между тем или иным гестагеном компонентом и возникновением боли. Это продемонстрировало исследование J. Foidart и соавт., в котором сравнивали эффективность и переносимость КОК с ЭЭ/дроспиреноном и с ЭЭ/дезогестрелом. Так, среди пациенток первой группы жалобы на мастодинию предъявляли 8,6%, а во второй группе – 10,6% [8].

Для контрацептива с Е4/дроспиреноном результаты клинических исследований еще более обнадеживают. Так, по данным объединенного анализа III фазы двух многоцентровых исследований эффективности и переносимости данного КОК о возникновении масталгии сообщали 4% женщин, причем в основном жалобы возникали в течение трех первых циклов приема, в дальнейшем снижаясь до менее чем 1% [9].

Но при назначении КОК необходимо руководствоваться не только его эффективностью в плане контрацепции и проявления неконтрацептивных эффектов. Не менее важное значение имеет и безопасность. В чем же преимущества эстетролсодержащего препарата?

Эстрогены были впервые выделены почти 100 лет назад. Первым известным стероидным гормоном стал эстрон (Е1), полученный методом очистки мочи беременных женщин в 1929 г. За ним последовало открытие эстрадиола (Е2) в 1931 г. и эстриола (Е3) в 1933 г. ЭЭ был первым синтетическим эстрогеном, произведенным в 1938 г., а уже в 1943 г. он поступил в продажу для лечения дисменореи [10]. Конъюгированные лошадиные эстрогены из мочи кобыл были введены в медицинскую практику в 1941 г. для облегчения приливов у женщин в постменопаузе. Эстетрол (Е4) впервые был описан в 1965 г., однако из-за своих слабых эстрогенных свойств он долгое время оставался невостребованным.

Использование природных или синтетических эстрогенов ассоциировано с рядом рисков, особенно связанных с функцией печени и сердечно-сосудистыми факторами. Эти эффекты зависят как от способа доставки действующих веществ в организм (пероральный прием приводит к непосредственному влиянию на печень через метаболизм первого прохода), так и от типа эстрогена (до настоящего времени основным эстрогенным компонентом КОК был синтетический ЭЭ, влияющий на печень независимо от пути доставки).

Использование эстрогенов в КОК также было связано с повышенным риском тромбоэмболических осложнений, включая венозные тромбоэмболические события или легочную эмболию [11, 12]. Также имеются данные о повышенном риске развития рака МЖ (РМЖ) у женщин, использующих гормональные контрацептивы на

основе эстрогена или менопаузальную гормональную терапию [13, 14]. Фармацевтический препарат на основе эстрогена, который предлагает более безопасное использование, включая более низкий риск тромбоэмболических событий и меньшее влияние на пролиферацию тканей МЖ, был важной неудовлетворенной потребностью как акушеров-гинекологов, так и самих женщин [15, 16].

Особенностью Е4 является его химическая структура: имея в своем составе четыре гидроксильные группы, он не подвергается метаболическим превращениям при пассаже через печень. По результатам клинических исследований получены данные о меньшем, по сравнению с прочими используемыми в клинической практике эстрогенами, влиянии Е4 на углеводный обмен и свертывающую систему крови. Кроме того, в отличие от других эстрогенов, Е4 не связывает глобулин, связывающий половые гормоны, и не увеличивает его выработку гепатоцитами так же, как другие эстрогены [17]. Это является важной и уникальной характеристикой Е4, так как только свободные эстрогены биологически активны и способны достигать тканей-мишеней [18].

Но главной особенностью Е4 по отношению к МЖ является уникальное селективное действие на мембранные и ядерные эстрогеновые рецепторы, в результате чего Е4 способен подавлять пролиферативную активность Е2, снижая вероятность развития РМЖ.

За последние два десятилетия влияние КОК на ткани МЖ широко обсуждалось в литературе, и в целом риск развития РМЖ, связанного с КОК, по-видимому, остается низким. Интересно, что небольшое увеличение риска, которое наблюдается, исчезает через десять лет или более после прекращения приема оральных контрацептивов [20], подчеркивая, что эстрогены, вероятно, способствуют росту ранее существовавших клеток РМЖ, а не вызывают канцерогенез.

Исследования *in vitro* с участием нормальных и злокачественных культур эпителиальных клеток МЖ показали, что Е4 действует как слабый эстроген, стимулируя рост нормальных эпителиальных клеток МЖ человека и гормонозависимого РМЖ. Е4 проявлял стимулирующее воздействие только при концентрациях, превышающих терапевтические потребности [20]. Кроме того, Е4 проявлял противоопухолевую активность в присутствии Е2, уменьшая сильную пролиферативную стимуляцию, индуцированную Е2. Двойные слабоэстрогенные и антиэстрогеноподобные свойства Е4 являются результатом дифференциальной активации сигнального пути, а не способности противодействовать ядерной активности, вызванной Е2.

В исследованиях на животных Е4 слабо эстрогеноген в здоровой МЖ, но является антагонистом Е2 при введении в комбинации с Е2 [20, 21]. Е4 дозозависимо предотвращал рост химически индуцированных (диметилбензантрацен, DMBA) опухолей МЖ у самок крыс [22]. В то время как только Е4 (3–10 мг/кг в день) умеренно усиливал рост опухоли клеток карциномы МЖ человека, он уменьшал рост опухоли в присутствии Е2 [20].

В недавнем исследовании Е4 (0,3 мг/кг в день) вводили непрерывно (либо отдельно, либо с прогестероном или дроспиреноном) РунТ-трансгенным мышам или мышам с ксенотрансплантатом, полученным от пациента, чтобы имитировать стационарные концентрации в плазме, наблюдаемые у женщин, получающих терапевтическую дозу 15–20 мг Е4 [23]. Эта доза увеличивала пролиферацию и экспрессию генов эпителиальных клеток матки, но не влияла ни на рост РМЖ, ни на метастатическую диссеминацию в легкие, ни на экспрессию генов МЖ. И только когда Е4 применяли в 10-кратной терапевтической дозе (3 мг/кг в сутки), он проявлял проопухолевую активность, аналогичную той, которая наблюдалась при воздействии Е2.

У женщин с недавно диагностированным РМЖ кратковременное воздействие 20 мг Е4 индуцировало апоптоз, а не пролиферацию клеток карциномы МЖ [24]. Е4, используемый у пациенток с эндокринно-резистентным РМЖ терминальной стадии в дозе 20–60 мг, был безопасным и хорошо переносился в течение 12 нед лечения с противоопухолевыми эффектами у пяти из девяти пациенток с прогрессирующим антиэстроген-резистентным РМЖ [25].

В итоге как доклинические, так и первоначальные результаты клинических исследований указывают на то, что Е4 является слабым эстрогеном в груди и почти нейтральным в концентрациях, используемых для контрацепции и менопаузальной гормональной терапии. Необходимы обширные клинические исследования для дальнейшего понимания влияния Е4 на здоровую и злокачественную ткань МЖ. Стоит отметить, что согласно инструкции применение комбинации Е4/дроспиренон в качестве контрацептива противопоказано женщинам с РМЖ в настоящее время или в анамнезе, однако дальнейшие исследования могут изменить ситуацию.

## Заключение

Таким образом, проблема масталгии широко распространена среди женского населения, при этом в большинстве случаев она является не следствием органических изменений в МЖ, а проявлением предменструального синдрома, связанным с чрезмерной задержкой воды в организме. Поэтому для улучшения качества жизни таких пациенток оправданным будет назначение контрацептива, содержащего Е4 и дроспиренон. Е4 обеспечит высокий профиль безопасности, особенно в отношении возможного развития РМЖ, в то время как дроспиренон за счет своего выраженного антиминералокортикоидного эффекта обеспечит должный терапевтический эффект. Кроме того, у женщин, не имеющих жалоб и не планирующих беременность, использование гормональной контрацепции может предотвратить развитие доброкачественной дисплазии МЖ, которая тоже может стать причиной масталгии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

1. Scurr J, Hedger W, Morris P, Brown N. The prevalence, severity, and impact of breast pain in the general population. *Breast J* 2014; 20 (5): 508–13.
2. Fentiman IS. The pathophysiology and therapy of benign breast disease. In: Fauser BC, ed. *Reproductive medicine: molecular, cellular and genetic fundamentals*. Parthenon Publishing, 2003; p. 487–94.
3. Olawaiye A, Withiam-Leitch M, Danakas G, Kahn K. Mastalgia: a review of management. *J Reprod Med* 2005; 50 (12): 933–9.
4. Корженкова Г.П. Фиброзно-кистозная мастопатия: вариант нормы или болезнь? *Онкогинекология*. 2013; 3: 46–55. [Korzhenkova G.P. Fibrozno-kistozaia mastopatiia: variant normy ili bolezn' Onkoginekologiya. 2013; 3: 46–55. (in Russian).]
5. Сметник В.П., Коновалова В.Н., Леонова Н.Ю. Патопфизиология и терапия доброкачественных заболеваний молочных желез: дискуссионные вопросы. *Проблемы репродукции*. 2009; 1: 93–9. [Smetnik V.P., Konovalova V.N., Leonova N.Yu. Patofiziologiya i terapiia dobrokachestvennykh zabolovaniy molochnykh zhelez: diskussionnye voprosy. *Problemy reproduksii*. 2009; 1: 93–9 (in Russian).]
6. Rapkin AJ, Winer SA. Drospirenone: a novel progestin. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8 (7): 989–99. DOI: 10.1517/14656566.8.7.989; PMID: 17472544.
7. Andreeva EN, Grigoryan OR, Korzhenkova GP. External application of gestagens for the treatment of mastalgia due to treatment with combined oral contraceptives in women with a fibrocystic breast changes. *Probl Reprod* 2016; 22: 86. DOI: 10.17116/repro201622486-94
8. Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5 (2): 124–34. DOI: 10.1080/13625180008500387
9. Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM et al. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception* 2022; 116: 44–50. DOI: 10.1016/j.contraception.2022.10.004; PMID: 36257374.
10. Frobenius W. "The rabbits are prepared..." – The development of ethinylestradiol and ethinyltestosterone. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2011; 8 (Suppl. 1): 32–57.
11. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
12. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* 2011; 343: d6423.
13. Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377 (23): 2228–39.
14. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289 (24): 3243–53.
15. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause management – getting clinical care back on track. *N Engl J Med* 2016; 374 (9): 803–6.
16. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the qResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019; 364: k4810.
17. Klipping C, Duijkers I, Mawet M et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception* 2021; 103 (4): 213–21. DOI: 10.1016/j.contraception.2021.01.001; PMID: 33428907.
18. Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M et al. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric* 2008; (Suppl. 11): 41–6.
19. Siiteri PK, Murai JT, Hammond GL et al. The serum transport of steroid hormones. *Recent Prog Horm Res* 1982; 38: 457–510.
20. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713–27. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)90806-5
21. Gerard C, Mestdagt M, Tskitishvili E et al. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. *Oncotarget* 2015; 6 (19): 17621–36.
22. Gerard C, Blacher S, Communal L et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol* 2015; 224 (1): 85–95.
23. Coelingh Bennink HJT, Singer C, Simoncini T et al. Estetrol, a pregnancy-specific human steroid, prevents and suppresses mammary tumor growth in a rat model. *Climacteric* 2008; 11 (Suppl. 1): 29.
24. Gallez A, Blacher S, Maquoi E et al. Estetrol combined to progesterone for menopause or contraception indication is neutral on breast cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 2486.
25. Singer CF, Bennink HJ, Natter C et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis* 2014; 35 (11): 2447–51.
26. Schmidt M, Lenhard H, Hoinig A et al. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147 (6): 1833–42.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

**Ермаков Василий Владимирович** – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: ermakov\_vsvl@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5734-9703

**Vasilii V. Ermakov** – Assistant, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: ermakov\_vsvl@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5734-9703

Поступила в редакцию / Received: 23.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 26.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023



# Персонализированный подход к верификации диагноза и патогенетической терапии при доброкачественных заболеваниях молочной железы (обзор литературы)

Т.Ю. Пестрикова✉, Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов, О.Г. Щербакова

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия  
✉[ty50@rambler.ru](mailto:ty50@rambler.ru)

## Аннотация

В обзоре представлены данные по тактике ведения пациенток с доброкачественными заболеваниями молочной железы, направленной на снижение частоты рака молочной железы. Особое внимание уделено использованию негормональных препаратов растительного происхождения, имеющих благоприятный профиль безопасности, компоненты которых подавляют гиперпролиферацию эпителия молочной железы, приводят к регрессии кист в ее ткани, уменьшают маммографическую плотность, что является протектором развития злокачественных процессов.

**Ключевые слова:** доброкачественные заболевания молочной железы, рак молочной железы, негормональные препараты растительного происхождения, в состав которых входит йод.

**Для цитирования:** Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Щербакова О.Г. Персонализированный подход к верификации диагноза и патогенетической терапии при доброкачественных заболеваниях молочной железы (обзор литературы). Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 60–66. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00225

## Personalized approach to diagnosis verification and pathogenetic therapy in benign breast diseases (literature review)

Tatyana Yu. Pestrikova✉, Elena A. Yurasova, Igor V. Yurasov, Olga G. Shcherbakova

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia  
✉[ty50@rambler.ru](mailto:ty50@rambler.ru)

## Abstract

The review presents data on the tactics of managing patients with benign breast diseases aimed at reducing the incidence of breast cancer. Particular attention is paid to the use of non-hormonal herbal preparations with a favorable safety profile, the components of which suppress the hyperproliferation of the mammary gland epithelium, lead to regression of cysts in its tissue, and reduce mammographic density, which is a protector of the development of malignant processes.

**Key words:** benign diseases of the breast, breast cancer, non-hormonal preparations of plant origin, which include iodine.

**For citation:** Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V., Shcherbakova O.G. Personalized approach to diagnosis verification and pathogenetic therapy in benign breast diseases (literature review). Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 60–66. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00225

В Российской Федерации первое место в структуре онкопатологии репродуктивных органов из года в год занимает рак молочной железы (РМЖ). Ежегодный рост РМЖ является в настоящее время объективной реальностью: так, показатель контингента пациенток с РМЖ, состоящих на учете в онкологических учреждениях РФ (на конец года), составил: 2017 г. – 850,2; 2018 г. – 879,0; 2019 г. – 913,5; 2021 г. – 934,3 на 100 тыс. женского населения [1].

В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте, составляя 16,2 % [2]. Летальность при РМЖ в 2021 г. составила в РФ 2,5% [3].

Поскольку доброкачественные заболевания молочной железы (МЖ) и РМЖ имеют много общего в этиологических факторах и патогенетических механизмах, факторы риска развития доброкачественной дисплазии МЖ (ДДМЖ) и РМЖ во многом идентичны [4].

ДДМЖ – это группа заболеваний, которая характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей МЖ с нарушением соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов [5].

В настоящее время ДДМЖ – самая распространенная патология МЖ. Статистический учет ДДМЖ в РФ не ведется. Тем не менее, по оценкам ряда специалистов, частота ДДМЖ в женской популяции достигает более 50%. Максимальная заболеваемость ДДМЖ регистрируется в возрасте 40–44 лет, достигая 200–400 на 100 тыс. в год с последующим медленным снижением к 65 годам [6]. Некоторые формы ДДМЖ ассоциированы с повышенным риском развития РМЖ в будущем [7, 8]. В отечественной и зарубежной литературе для определения данной патологии используют как минимум 30 синонимов, среди которых мастопатия, фиброзно-

кистозная болезнь, дисгормональная гиперплазия МЖ, фиброаденоматоз и т.д. В РФ наиболее часто употребляемым термином является «мастопатия», за рубежом – «фиброзно-кистозная болезнь» [9, 10].

Статистические данные свидетельствуют, что ДДМЖ страдают значительное число женщин. Заболеваемость мастопатией среди женского населения составляет 30–63%, в группе женщин, страдающих гинекологическими заболеваниями, достигает 95% [11].

### Факторы риска и патогенез диспластических процессов в МЖ

Этиология ДДМЖ по сравнению с РМЖ менее изучена, но можно с высокой степенью убежденности утверждать, что это полиэтиологическое заболевание.

Более чем 100-летняя история изучения причинно-следственной связи развития ДДМЖ позволила выделить ряд причин, провоцирующих ее возникновение:

1. Состояние длительного психологического стресса. Сюда относят неблагоприятные сексуальные факторы, бытовые конфликтные ситуации, а также конфликты на работе.

2. Состояние женской репродуктивной сферы, а именно время наступления нормального менструального цикла (МЦ) и периода менопаузы. Особенностью пациенток, страдающих дисгормональной дисплазией, являются раннее менархе и позднее (после 50 лет) наступление климактерия и менопаузы. Важная роль отводится количеству аборт (искусственных и самопроизвольных), а также наличию в анамнезе воспалительных заболеваний органов малого таза.

3. Гормональный дисбаланс. Поскольку нарушения нейрогуморальных составляющих женского репродуктивного цикла прежде всего проявляются специфическими изменениями в тканях органов-мишеней, данная причина признается большинством исследователей. В основе патогенеза ДДМЖ лежит хроническая гиперэстрогения. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы, что в том числе приводит к обтурации протоков и формированию кист. Прогестерон, напротив, противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности. В патогенезе ДДМЖ имеют значение такие факторы, как овариальная недостаточность (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы цикла, относительное преобладание эстрадиола и недостаток прогестерона), изменение рецепции к половым стероидным гормонам, активность пролиферации и апоптоза эпителия, изменение васкуляризации ткани МЖ [12, 13]. Кроме того, отмечена связь между развитием ДДМЖ и гиперпролактинемией, что обусловлено способностью пролактина sensibilizировать ткани МЖ к эстрогенам и увеличивать в них число рецепторов эстрадиола. К наиболее часто регистрируемым гормональным нарушениям относятся:

- прогестероновая недостаточность;
- гипо-/гиперэстрогенизация;

- гиперпролактинемия;
- гиперандрогения;
- гиподисфункция щитовидной железы [11–13].

Кроме изложенного, к факторам риска развития ДДМЖ относят:

- низкий индекс массы тела в детском и подростковом возрасте, быстрый темп роста в подростковом периоде;
- чрезмерное употребление в пищу животных жиров, мяса (более трех порций в день в подростковом возрасте), алкоголя (в возрасте от 16 до 23 лет), кофеина, дефицит овощей, фруктов, орехов (арахис), пищевых волокон (в подростковом возрасте);
- гиподинамию;
- комбинированную менопаузальную гормональную терапию более 8 лет;
- врожденные и приобретенные генетические изменения.

В качестве фактора риска отмечается также наследственный: риск заболеть мастопатией более чем в 11 раз возрастает у женщин, имеющих кровных родственниц, страдающих патологией МЖ [5, 11, 14].

### Особенности кодирования доброкачественной патологии МЖ

По Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра используют следующие коды:

N60 – ДДМЖ.

N60.0 – Солитарная киста МЖ.

N60.1 – Диффузная кистозная мастопатия.

Исключена: с пролиферацией эпителия (N60.3).

N60.2 – Фиброаденоз МЖ.

Исключена: фиброаденома МЖ (D24).

N60.3 – Фибросклероз МЖ (кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия).

N60.4 – Эктазия протоков МЖ.

N60.8 – Другие ДДМЖ.

N60.9 – ДДМЖ неуточненная.

N64.4 – Мастодиния.

### Классификация доброкачественной патологии МЖ

Существует множество классификаций дисгормональной дисплазии. С практических позиций более оптимальными представляются следующие варианты классификаций: рентгенологическая и морфологическая.

Степень выраженности дисплазии обозначается как маммографическая плотность (МП), которая подразделяется на 4 группы в зависимости от соотношения плотных структур и жировой ткани. Количественная характеристика МП была впервые описана в 1976 г. доктором J. Wolfe. Он использовал классификацию МП, основанную на четырех степенях – NI, P1, P2 и DY от самой низкой плотности жировой ткани и низкого риска развития рака до самой плотной структуры с наиболее высоким риском. Данная классификация согла-

суется с классификацией Американской коллегии радиологов (American College of Radiology) – A, B, C, D и классификацией Н.И. Рожковой по процентному соотношению соединительнотканного/железистого компонентов и жировой ткани [5].

Классификация ДДМЖ в зависимости от степени выраженности пролиферативных процессов в ткани МЖ представлена следующими вариантами:

- без пролиферации эпителия (непролиферативная форма);
- с пролиферацией эпителия (пролиферативная форма);
- с атипичной пролиферацией эпителия [5, 15].

### Диагностика доброкачественной патологии МЖ

Диагноз ДДМЖ складывается из тщательно собранного анамнеза, анализа жалоб пациентки, результатов осмотра и пальпации МЖ. Проводить клинический осмотр, как и любое дополнительное обследование, необходимо в строго определенное время. У молодых менструирующих женщин это 7–10-й день нормального МЦ. Из стандартных методов обследования наибольший объем необходимой информации удастся получить при рентгенологическом (билатеральная маммография) и ультразвуковом доплерографическом сканировании, выполняемом после клинического осмотра также на 7–10-й день МЦ.

При сомнительных результатах рентгеновской маммографии и ультразвуковом исследовании (УЗИ) в серошкальных режимах (В-режиме) в качестве дополнительных опций могут применяться дуплексное (триплексное) исследование с применением режимов цветового доплеровского картирования, энергетического доплеровского картирования, ультразвуковая эластография как компрессионная, так и сдвиговой волной [16–18].

Всем пациенткам для адекватной трактовки результатов инструментальной диагностики и последующей маршрутизации рекомендовано применение системы Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) [19, 20].

Заключение по системе BI-RADS включает следующие определения:

- 0 – неуточненное и требует дообследования;
- 1 – результат отрицательный (без изменений);
- 2 – доброкачественные изменения;
- 3 – вероятно доброкачественные изменения;
- 4, 5 – высокая вероятность малигнизации;
- 6 – малигнизация, подтвержденная морфологически с помощью биопсии.

Женщинам с выявленными кистозными и узловыми изменениями МЖ для верификации диагноза необходимо пройти дальнейшее обследование в онкологических диспансерах с помощью инвазивных методов.

Определение показаний, противопоказаний к применению инвазивных методов диагностики устанавливается врачом-онкологом, а сами вмешательства осуществляются в медицинских организациях, имеющих лицензию по профилю «Онкология». Для уточняющей

диагностики используется широкий спектр дополнительных технологий, включая пункционную тонкоигольную аспирационную биопсию, толстоигольную биопсию (Core-биопсия, или трепан-биопсия), вакуумную аспирационную биопсию под рентгенологическим, ультразвуковым или магнитно-резонансным контролем, или эксцизионную биопсию, дуктографию. После исключения злокачественных новообразований женщины с доброкачественными заболеваниями МЖ находятся под диспансерным наблюдением врача-акушера-гинеколога.

Клинические проявления мастопатии многообразны, но наиболее постоянным из всех симптомов является масталгия (мастодиния). По мере нарастания клинической симптоматики болезнь проходит несколько фаз или этапов. Обычно на ранних этапах развития заболевания болевые ощущения, чаще всего симметрично локализованные в верхненаружных квадрантах МЖ, связаны со II фазой МЦ. По мере наступления менструации боль стихает, исчезая к их окончанию. Однако со временем боль становится постоянной, достигая наибольшей интенсивности к концу II фазы, но сохраняясь в течение всего МЦ. Часто больные жалуются на тяжесть, нагрубание МЖ, невозможность спать на животе, болевые ощущения в подмышечных областях. С наступлением самой яркой в клиническом отношении фазы болезни пациентки теряют сон, зачастую при самообследовании определяя в ткани МЖ диффузно разбросанные узловые образования. При пальпаторном осмотре также отмечается разнообразие проявлений от небольших зернистых уплотнений либо небольших тяжистых участков фиброзированной ткани, в основном в верхненаружных квадрантах, до крупных, иногда бляшкообразных очагов плотноэластической консистенции, не меняющих размеры и форму в зависимости от фазы МЦ. Иногда подобная клиническая картина может сопровождаться серозными либо серозно-грязноватыми выделениями из обоих сосков. Также возможно наличие плотноэластических (гиперплазированных) аксиллярных лимфатических узлов. Получаемая при рентгенологическом исследовании и УЗИ картина изменений в ткани МЖ не менее вариabельна. У пациенток, страдающих диффузной фиброзно-кистозной мастопатией с преобладанием кистозного компонента, удается четко визуализировать множественные кисты овальной или округлой формы с четкими контурами [11–13].

### Лечебные и профилактические мероприятия при патологии МЖ

Многообразие клинических и объективных признаков, наблюдаемых при ДДМЖ, а также отсутствие единого этиопатогенетического механизма развития этого заболевания привели к значительной вариabельности в выборе лечебной тактики. Следует отметить, что терапевтические мероприятия при диффузной форме ДДМЖ должны основываться на ряде принципиально важных положений:

- установление этиологических и патогенетических факторов, гормонально-метаболического статуса пациентки;
- лечение должно быть длительным и непрерывным, окончание его возможно только после исчезновения субъективных жалоб больной и показателей объективных исследований (пальпация, УЗИ, маммография);
- в комплексном лечении особое место должно отводиться решению социально-бытовых и сексуальных конфликтных ситуаций.

Общепринятых стандартов лечения мастопатии на сегодняшний день нет. В лечении мастопатии применяются диетотерапия, психологическая коррекция, гормональные препараты, негормональные средства, такие как витамины, минералы, гепатопротекторы, мочегонные, ферментные препараты, иммунокорректоры, адаптогены, нестероидные противовоспалительные препараты, фитопрепараты [21–23]. К общим недостаткам большинства применяемых сегодня средств можно отнести невысокую эффективность, наличие побочного и токсического действия, необходимость применения в виде комплекса с другими средствами, направленность только на облегчение патологической симптоматики, а не на более серьезную задачу – профилактику РМЖ. С учетом характера данной патологии средства для лечения мастопатии должны быть эффективными, безопасными, подходящими для длительного применения, направленными на профилактику РМЖ. Патогенетическое лечение мастопатии относят к первичной профилактике РМЖ [24, 25].

В соответствии с Медицинскими критериями приемлемости методов контрацепции Всемирной организации здравоохранения (2015 г.) при ДДМЖ рекомендовано использовать комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [5]. ДДМЖ классифицируется как категория 1 (состояние, при котором нет ограничений для применения КОК). Помимо этого, ДДМЖ не являются противопоказанием для назначения менопаузальной гормональной терапии [26, 27].

В настоящее время для патогенетического лечения мастопатии существуют негормональные препараты растительного происхождения, главным действующим веществом которых является йод. Йод в органической форме влияет на основные патогенетические сдвиги при мастопатии. В отличие от химических форм этого элемента, таких как калия йодид, йод в органической форме (липидно-йодный комплекс) не обладает токсическим эффектом.

Йод в органической форме накапливается в ткани МЖ при приеме в супрафизиологических дозах, нормализует процессы клеточной пролиферации в МЖ, снижает чувствительность эпителия МЖ к пролиферативным сигналам эстрогенов, оказывает антиоксидантное действие, снижает отечную готовность ткани МЖ, нормализует гормональный баланс [28–30]. По данным ряда эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований выявлено, что йод снижает риск РМЖ [31–33].

Высокая эффективность такого препарата (ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса) доказана в мультицентровом клиническом исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Клинике женского здоровья – диагностическом центре г. Москвы. Всего до конца исследований в трех клиниках исследованы 95 больных. Все пациентки были позднего репродуктивного или пременопаузального возраста. У всех пациенток на момент включения в исследование был сохраненный МЦ. Всем больным на основании клинического, эхографического и маммографического обследования МЖ был поставлен основной диагноз – диффузная мастопатия. Среди клинко-рентгенологических форм диффузной мастопатии наиболее частой была смешанная, затем по частоте встречаемости у больных расположились формы с преобладанием кистозного компонента, железистого компонента и фиброзного компонента. У единичных больных на фоне диффузной мастопатии выявлено узловое образование или фиброаденома.

Кроме мастопатии у всех пациенток были и другие факторы риска РМЖ, как правило, несколько у одной больной:

- генетические – РМЖ у кровных родственников;
- репродуктивные – раннее менархе, аборт, отсутствие родов, поздние первые роды, отсутствие кормления грудью;
- гормональные и обменные – нарушения МЦ в анамнезе;
- гинекологические заболевания в момент включения в исследование или в анамнезе: бесплодие, миомы матки, воспалительные заболевания придатков и матки, кисты яичников, эндометриоз, железистая гиперплазия эндометрия;
- ожирение, диффузный зоб, болезни печени [34–38].

До лечения у большинства больных были жалобы на масталгию и предменструальное напряжение МЖ. В результате лечения препаратом ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса уменьшались проявления масталгии и предменструального синдрома соответственно у 88 и 92% пациенток. При этом более чем у 1/2 больных наблюдали полную регрессию масталгии и предменструального синдрома. До лечения проявления дисменореи (продолжительность овариальных циклов более 28 дней и/или продолжительность менструаций более 5 дней, обильные менструации) были у 46 больных. Препарат ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса оказывал лечебное действие на проявления дисменореи у 67% пациенток, что выражалось в укорочении овариальных циклов, уменьшении продолжительности менструаций и ослаблении их обильности. До лечения явления альгоменореи отмечались у 49 больных. Препарат ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса приводил к полной или значительной регрессии альгоменореи у 88% пациенток. До лечения пальпаторные признаки мастопатии (уплотнения и отек в различных квадрантах) выявлены у всех боль-

ных, болезненность при пальпации МЖ – у 79. В результате лечения препаратом ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса регрессия пальпаторных признаков мастопатии и полное или значительное исчезновение болезненности при пальпации наблюдались соответственно у 77 и 72% пациенток. При эхографическом исследовании до лечения у 80 больных выявлены кисты в МЖ. В результате лечения препаратом ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса у 66% больных наблюдали полную или частичную регрессию одной или всех измеренных кист в МЖ. Все названные лечебные эффекты были статистически достоверны по сравнению с контролем. В результате лечения препаратом ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса общий лечебный эффект наблюдался у 92% больных. У 7 пациенток, которым по показаниям провели повторное маммографическое исследование через 6 мес от начала лечения препаратом ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса, отмечено снижение МП. Ни у одной женщины не было общего ухудшения субъективных и объективных симптомов мастопатии. Во всех трех клиниках у препарата ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса не зарегистрированы клинически значимые побочные и токсические эффекты. Лишь у единичных больных отмечены симптомы индивидуальной непереносимости препарата [38].

В настоящее время в РФ зарегистрирован препарат Маммолайн, действующим веществом которого является активный комплекс ламинарии (ламинарии слоевищ липидно-йодный комплекс с содержанием липидов не менее 30%, суммы высших жирных кислот не менее 30% от суммарного содержания липидов, йода не менее 0,1% в пересчете на сухое вещество) 100 мг (1 таблетка). Препарат Маммолайн оказывает лечебный эффект при фиброзно-кистозной болезни МЖ (мастопатии). Уменьшает проявления масталгии, предменструального синдрома, приводит к регрессии кист, нормализует процессы пролиферации эпителия МЖ. Маммолайн может быть использован при лечении мастопатии как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии. Препарат применяют внутрь до еды по 1–2 таблетки 2–3 раза в день с равными промежутками в течение дня (суточная доза – 2–6 таблеток), продолжительность курса лечения – от 1 до 3 мес. Проведение повторного курса лечения возможно по рекомендации врача после перерыва от 2 нед до 3 мес. Маммолайн наиболее соответствует требованию концепции длительного и непрерывного лечения мастопатии. Йод в органической форме при поступлении в организм действует наиболее мягко [39, 40].

Йод – один из лучших катализаторов окисления в организме. При его недостатке происходит неполное сгорание пищи, что приводит к нежелательному образованию жировых запасов. Йод восстанавливает энергию человека, оказывает успокаивающее действие на организм и нервную систему. Гормональные нарушения,

возникающие из-за дефицита йода, не имеют подчас внешне выраженного характера, и поэтому йододефицит получил название «скрытый голод». Больше всего от этого голода страдают дети: им трудно учиться в школе, осваивать новые знания и навыки. Нехватка йода как «строительного элемента» гормонов щитовидной железы часто является скрытой причиной многих заболеваний. Йодная недостаточность приводит к развитию нарушений менструальной функции, нерегулярности месячных, иногда их отсутствию, бесплодию, мастопатии и т.д. [41–43].

Результаты ряда исследований также позволяют считать, что доброкачественные заболевания МЖ являются важным звеном в формировании опухолевой пролиферации. Известно, что среди факторов риска развития злокачественных новообразований, в том числе и РМЖ, важная роль принадлежит нарушению равновесия в системе перекисного окисления липидов. В этой связи важно отметить, что помимо йода, оказывающего антиоксидантное действие, фосфолипиды самостоятельно оказывают положительное воздействие, восстанавливая структуру клеточных мембран [44].

Таким образом, назначение препаратов, в состав которых входит липидно-йодный комплекс, для терапии доброкачественных заболеваний МЖ позволяет увеличить возможности профилактики РМЖ.

Кроме этого, необходимо уточнить, что использование препарата Маммолайн и препарата ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса имеет ряд преимуществ, особенно у пациенток, страдающих «гормонофобией» или имеющих противопоказания к использованию гормональных препаратов.

## Заключение

ДДМЖ и РМЖ имеют общие факторы риска. Патогенез ДДМЖ и РМЖ имеет общие черты, ключевую роль в которых играет гиперпролиферация протокового и долькового эпителия в результате гиперэстрогении. Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что у пациенток с пролиферативными формами ДДМЖ существенно повышается риск РМЖ. Патогенетическое лечение ДДМЖ снижает риск РМЖ. Использование препарата Маммолайн и препарата ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса является патогенетически обоснованным, поскольку компоненты, входящие в их состав, подавляют гиперпролиферацию эпителия МЖ, приводят к регрессии кист в ее ткани, уменьшают МП, что является протектором развития злокачественных процессов.

Маммолайн и препарат ламинарии слоевищ липидно-йодного комплекса являются негормональными препаратами растительного происхождения, имеют благоприятный профиль безопасности, в связи с чем могут применяться в течение длительного времени.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

1. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2021 году. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2021. [Key performance indicators of the obstetric and gynecological service in the Russian Federation in 2021. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2021 (in Russian).]
2. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. 2021. [Breast cancer. Clinical recommendations. 2021 (in Russian).]
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. [The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022 (in Russian).]
4. Родионов В.В., Сметник А.А., Сенча А.Н. и др. Алгоритм диагностики и лечения доброкачественной дисплазии молочной железы. Акушерство и гинекология. 2022; 6 (Прил.): 1–12. [Rodionov V.V., Smetnik A.A., Sencha A.N. et al. Algorithm of diagnosis and treatment of benign dysplasia of the mammary gland. *Obstet Gynecol* 2022; 6 (Suppl.): 1–12 (in Russian).]
5. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации. 2020. [Benign dysplasia of the mammary gland. Clinical guidelines. 2020 (in Russian).]
6. Silvera SAN, Rohan TE. Benign proliferative epithelial disorders of the breast: a review of the epidemiologic evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110 (3): 397–409.
7. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149 (3): 569–75.
8. Onstad M, Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clinics* 2013; 40 (3): 459–73.
9. Бубликов И.Д., Куликов Е.П., Варенов Б.М. Гормональный статус у больных мастопатией. Вопросы онкологии. 2000; 46 (2): 172–4. [Bublikov ID, Kulikov EP, Varenov BM. Hormonal status in patients with mastopathy. *Oncology Issues*. 2000; 46 (2): 172–4 (in Russian).]
10. Прилепская В.Н., Тагиева Т.Т. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез: возможности негормональной терапии. Медлайн-Экспресс. 2008 (5): 10–7. [Prilepskaya VN, Tagieva TT. Fibrocystic disease of the mammary glands: possibilities of non-hormonal therapy. *Medline Express*. 2008 (5): 10–7 (in Russian).]
11. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П., Ким Е.А. Дисгормональные дисплазии молочных желез. Маммология. 2006; 2: 9–12. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Kim E.A. Dishormonal dysplasia of the mammary glands. *Mammology*. 2006; 2: 9–12 (in Russian).]
12. Фон Вольфф М., Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. Под общ. ред. Е.Н. Андреевой. М.: МЕДпресс-информ, 2018. [Von Wolff M, Stute P. Gynecological endocrinology and reproductive medicine. Under the general editorship of E.N. Andreeva. Moscow: MEDpress-inform, 2018 (in Russian).]
13. Мацца Д. Справочник по гинекологии. Под ред. Г.Т. Сухих, И.А. Аполкиной. М.: Практическая медицина, 2017. [Mazza D. Handbook of gynecology. Ed. G.T. Sukhikh, I.A. Apolikhina. Moscow: Practical medicine, 2017 (in Russian).]
14. Berkey CS, Willett WC, Frazier AL et al. Prospective study of growth and development in older girls and risk of benign breast disease in young women. *Cancer* 2011; 117 (8): 1612–20.
15. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RVP. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122 (12): 1053.
16. Catalano O, Mattace Raso M, D'Aiuto M et al. Additional role of colour Doppler ultrasound imaging in intracystic breast tumours. *La radiologia medica* 2009; 114 (2): 253.
17. Itoh A, Ueno E, Tshno E, Kamma H et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239 (2): 341–50.
18. Weismann C, Mayr C, Egger H, Auer A. Breast Sonography – 2D, 3D, 4D Ultrasound or Elastography? *Breast Care* 2011; 6 (2): 98–103. DOI: 10.1159/000327504
19. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E et al. Breast cancer screening and diagnosis, version 3.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16 (11): 1362–89.
20. Корженкова Г.П. Диагностическое значение категорий BI-RADS в ведении пациенток с доброкачественной патологией молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016; 4: 10–6. [Korzenkova G.P. Diagnostic value of categories BI-RADS in the management of patients with benign pathology of the mammary glands. *Tumors of the female reproductive system*. 2016; 4: 10–6 (in Russian).]
21. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Доброкачественные заболевания молочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Benign diseases of the breast. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
22. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П., Ким Е.А., Левкина Н.В. Практические рекомендации по лекарственной коррекции диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014; 2: 45–52. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Kim E.A., Levkina N.V. Practical recommendations for drug correction of diffuse dishormonal dysplasia of the mammary glands. *Tumors of the female reproductive system*. 2014; 2: 45–52 (in Russian).]
23. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П., Левкина Н.В. Гормональная терапия диффузной мастопатии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014; 3: 53–7. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Levkina N.V. Hormonal therapy of diffuse mastopathy. *Tumors of the female reproductive system*. 2014; 3: 53–7 (in Russian).]
24. Рожкова Н.И., Меских Е.В., Бурдина Л.М. и др. Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 2: 48–54. [Rozhkova N.I., Mesikh E.V., Burdina L.M. et al. Medicinal pathogenetic correction of benign diseases of the mammary gland. *Tumors of the female reproductive system*. 2008; 2: 48–54 (in Russian).]
25. Чистяков С.С., Сельчук В.Ю., Гребенникова О.П. и др. Опухоли женской репродуктивной системы. Под ред. С.С. Чистякова. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; с. 53–83. [Chistyakov S.S., Selchuk V.Yu., Grebennikova O.P. et al. Tumors of the female reproductive system. Ed. S.S. Chistyakov. Moscow: Medical Information Agency, 2011; p. 53–83 (in Russian).]
26. Wang K, Li F, Chen L et al. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget* 2017; 8 (46): 81109.
27. Román M, Graff-Iversen S, Weiderpass E et al. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer prognostic characteristics: a linkage between nationwide registries. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers* 2016; 25 (11): 1464–73.
28. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10 (2): 189–96.
29. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid* 2013; 23 (8): 938–46.
30. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Междисциплинарные аспекты патологии молочной железы: обзор литературы. Гинекология. 2016; 18 (5): 53–9. [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Interdisciplinary aspects of breast pathology: literature review. *Gynecology*. 2016; 18 (5): 53–9 (in Russian).]
31. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid*. 2001; 11 (5): 483–6.
32. Shrivastava A, Tiwari M, Sinha RA et al. Molecular iodine induces caspase-independent apoptosis in human breast carcinoma cells involving the mitochondria-mediated pathway. *J Biol Chem* 2006; 281 (28): 19762–71.
33. Anguiano B, García-Solís P, Delgado G, Aceves Velasco C. Uptake and gene expression with antitumoral doses of iodine in thyroid and mammary gland: evidence that chronic administration has no harmful effects. *Thyroid* 2007; 17 (9): 851–9.
34. Iodine Monograph. *Alternat Med Rev* 2010; 15 (3): 273–8.
35. Беспалов В.Г., Бараш Н.Ю., Иванова О.А. и др. Изучение лекарственного препарата Мамоклам для лечения больных с фиброаденоматозом молочных желез. Вопросы онкологии. 2005; 51 (2): 241–6. [Bespalov V.G., Barash N.Yu., Ivanova O.A. Study of the drug Mamoklam for the treatment of patients with fibroadenomatosis of the mammary glands. *Issues Oncol* 2005; 51 (2): 241–6 (in Russian).]
36. Беспалов В.Г. Мастопатия и лекарственный препарат Мамоклам. СПб.: Игра света, 2008; с. 68.

- [Bespalov V.G. Mastopathy and the drug Mamoclam. St. Petersburg: Game of Light, 2008; p. 68 (in Russian).]
37. Прилепская В.Н., Тагиева Т.Т. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез: возможности негормональной терапии. *Медлайн-экспресс*. 2008; 5: 10–8.  
[Prilepskaya V.N., Tagieva T.T. Fibrocystic disease of the mammary glands: possibilities of non-hormonal therapy. *Medline Express*. 2008; 5: 10–8 (in Russian).]
  38. Беспалов В.Г. Патогенетическое лечение мастопатии и профилактика рака молочной железы. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018; 1 (2): 141–7. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-141-147  
[Bespalov V.G. Pathogenetic treatment of mastopathy and prevention of breast cancer. *breast cancer. Mother and child*. 2018; 1 (2): 141–7. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-141-147 (in Russian).]
  39. Инструкция по применению препарата Маммолайн. <https://www.rlsnet.ru/drugs/mammolain-87730>  
[Instructions for use of the drug Mammolain. <https://www.rlsnet.ru/drugs/mammolain-87730> (in Russian).]
  40. Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. /<https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch/>  
[State register of medical devices and organizations (individual entrepreneurs) engaged in the production and manufacture of medical devices /<https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch/> (in Russian).]
  41. Драпкина О.М., Карамнова Н.С., Концевая А.В. и др. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. *Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20 (5): 2952. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952  
[Drapkina O.M., Karamnova N.S., Kontsevaya A.V. et al. Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ). Alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction as part of preventive counseling. *Guidelines. Cardiovascular therapy and prevention*. 2021; 20 (5): 2952. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952 (in Russian).]
  42. WHO, UNICEF. Iodine deficiency in Europe: A continuing public health problem. Geneva, World Health Organization. 2007. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43398/9789241593960\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43398/9789241593960_eng.pdf?ua=1)
  43. Salt reduction and iodine fortification strategies in public health: report of a joint technical meeting convened by the World Health Organization and The George Institute for Global Health in collaboration with the International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders Global Network, Sydney, Australia, March 2013. <https://www.who.int/publications/i/item/978924150669>
  44. Доброхотова Ю.Э., Нариманова М.Р., Ильина И.Ю. Роль перекисного окисления липидов при доброкачественных заболеваниях молочных желез. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017; 25 (26): 1958–60.  
[Dobrokhotova Yu.E., Narimanova M.R., Ilyina I.Yu. The role of lipid peroxidation in benign diseases of the mammary glands. *Breast cancer. Mother and child*. 2017; 25 (26): 1958–60 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Пестрикова Татьяна Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ.

E-mail: [typ50@rambler.ru](mailto:typ50@rambler.ru); ORCID: 0000-0003-0219-340

**Tatyana Yu. Pestrikova** – D. Sci. (Med.), Professor, Far Eastern State Medical University. E-mail: [typ50@rambler.ru](mailto:typ50@rambler.ru);

ORCID: 0000-0003-0219-340

**Юрасова Елена Анатольевна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ.

E-mail: [urasovaea@yandex.ru](mailto:urasovaea@yandex.ru); ORCID: 0000-0002-7771-3549

**Elena A. Yurasova** – D. Sci. (Med.), Professor, Far Eastern State Medical University. E-mail: [urasovaea@yandex.ru](mailto: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: [ivuiu@yandex.ru](mailto:ivuiu@yandex.ru); ORCID: 0000-0001-6397-7052

**Igor V. Yurasov** – D. Sci. (Med.), Professor, Far Eastern State Medical University. E-mail: [ivuiu@yandex.ru](mailto:ivuiu@yandex.ru);

ORCID: 0000-0001-6397-7052

**Щербакова Ольга Геннадьевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ.

E-mail: [krasnikova\\_olga@mail.ru](mailto:krasnikova_olga@mail.ru); ORCID: 0000-0002-6118-0637

**Olga G. Sherbakova** – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Far Eastern State Medical University. E-mail: [krasnikova\\_olga@mail.ru](mailto:krasnikova_olga@mail.ru);

ORCID: 0000-0002-6118-0637

Поступила в редакцию / Received: 04.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 21.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023



# Неизбежное старение или успешное взросление? Anti-ageing-медицина: конкретно об абстрактном

М.Р. Оразов✉, Е.Д. Долгов

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

✉omekan@mail.ru

## Аннотация

Одним из наиболее актуальных вопросов современной демографии является стремительное повышение продолжительности жизни населения, именуемое «серебряным цунами» и диктующее необходимость развития такого совершенно нового раздела медицинской науки, как anti-age-медицина. Принято считать, что старение организма неизбежно ассоциировано со снижением качества жизни, однако сейчас данный постулат опровергается, и в этой связи наиболее актуальным для XXI в. термином является «успешное взросление». Существует большое количество научных исследований, освещающих те или иные механизмы клеточного старения, которые должны являться терапевтическими мишенями с целью предикции возраст-ассоциированных заболеваний. И в этой связи необходимо обобщить имеющиеся научные данные и структурировать современные подходы, способствующие «успешному взрослению» в рамках инновационной anti-ageing-концепции.

**Ключевые слова:** anti-age, антиэйджинг, клеточное старение, успешное взросление.

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Долгов Е.Д. Неизбежное старение или успешное взросление? Anti-ageing-медицина: конкретно об абстрактном. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 67–76. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00226

## Inevitable aging or successful growing-up? Anti-aging medicine: the abstract in concrete terms

Mekan R. Orazov✉, Evgenii D. Dolgov

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

## Abstract

The drastic increase in life expectancy of the population, referred to as “silver tsunami” and demanding the development of such an entirely new branch of medical science as “anti-age medicine”, is one of the most pressing issues of modern demography. It is believed that aging of the body is inevitably associated with reduced quality of life, however, this postulate is currently urgently refuted, that is why the term “successful growing-up” is most relevant for the 21st century. There is a number of scientific studies focused on certain mechanisms underlying cellular senescence, which should be the therapeutic targets for prediction of age-related disorders. Thus, it is necessary to summarize the scientific evidence available and structure the modern approaches that contribute to “successful growing-up” under the innovation anti-aging concept.

**Key words:** anti-age, anti-aging, cellular senescence, successful growing-up.

**For citation:** Orazov M.R., Dolgov E.D. Inevitable aging or successful growing-up? Anti-aging medicine: the abstract in concrete terms. Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 67–76. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00226

## Первое цунами в демографии: прогнозируем «вызовы природы»

С самых древних времен алхимики пытались найти материю, обладающую невероятной силой и способную не только обращать любой металл в золото, но и получить столь желанный «эликсир вечной жизни». Долгое время знаменитый алхимик Николая Фламель проводил исследования и пытался добыть заветный философский камень. И существует множество легенд, говорящих о том, что у него это получилось, и о том, что он жив до сих пор. Однако спорная судьба одного человека в масштабе мира не столь показательна, а истории о поиске философского камня попадают лишь в ранг «неизданных легенд». Сейчас же современное человечество переживает совершенно уникальное время, когда стандартный поход в «магазин напротив» стал архаизмом, а темпы развития искусственного интеллекта опережают все мыслимые пределы.

Разработка революционных фармакологических препаратов, инновационного оборудования, внедрение в практику генетического обследования и других медицинских технологий поспособствовали существенному увеличению общемирового показателя продолжительности жизни. В 2012 г. средняя продолжительность жизни в Российской Федерации составляла 70,2 года, в 2017 г. показатель преодолел отметку в 72,7 года, а уже к 2024 г. прогнозируется повышение продолжительности жизни до 78 лет [1]. Говоря о демографии, мы подразумеваем две противоборствующие силы – прирост населения и депопуляцию. И в последнее время мы наблюдаем неоспоримую тенденцию увеличения численности населения: в 2013 г. население Земли составило 7,3 млрд человек, в 2023 г. показатель уже превысил 8 млрд, а согласно прогнозам к 2030 и 2050 г. показатель численности населения достигнет 8,5 и 9,6 млрд человек соответственно [2, 3]. Однако столь существен-

ный демографический прирост обусловлен отнюдь не значительным повышением рождаемости, а повышением продолжительности жизни. Кроме того, на сегодняшний день людей старше 65 лет стало больше, чем детей младше 5 лет [3]. И это, безусловно, является самым настоящим демографическим парадоксом, которого ранее мир еще не видел. Важно отметить, что фокус эволюции медицинской науки должен динамически изменяться исходя из сегодняшних потребностей. Согласно весьма актуальной градации Всемирной организации здравоохранения, пожилой возраст начинается в 60 лет и заканчивается в 74 года, а старческий соответствует интервалу от 75 до 90 лет, все остальные люди, прожившие 90 и более лет, приписаны в ранг долгожителей. Однако становится очевидным тот факт, что не за горами то время, когда людей в возрасте старше 90 лет будут относить как минимум к группе старческого возраста. Более того, прогнозируется, что к 2030 г. каждому шестому жителю планеты будет более 60 лет, а к 2050 г. – и вовсе каждому пятому [4]! Данную ситуацию современные демографы как раз и именуют «серебряным цунами XXI века». Данный феномен привел нас к тому, что сейчас доля пожилого возраста в структуре человеческой жизни составит ни много ни мало 20–30%, что весьма остро ставит перед нами вопрос о необходимости введения такого понятия, как «успешное взросление». И если сейчас в наших руках повышение продолжительности жизни, то не менее важным остается вопрос качества той самой продленной жизни, которое, к сожалению, нередко страдает.

Долгое время философы всего мира размышляют о смысле жизни. Данный вопрос, стоящий на «повестке дня» далеко не одно столетие, до сих пор находится в «подвешенном» состоянии. Однако расширение и модернизация взглядов современного населения помогли человечеству отойти от унифицированного подхода к решению самых незаурядных вопросов. И сейчас мы хорошо понимаем, что смысл жизни, как и понятие счастья, у каждого свои. Однако любые ценности и потребности каждого конкретного человека успешно укладываются в общепринятое понятие качества жизни, о котором сейчас не говорит только ленивый. И в данном контексте мы акцентируем внимание на том, что реализация «высшего смысла» в целом и счастья в частности невозможна без достижения должного уровня качества жизни. А человек пожилого и старческого возраста также имеет много целей и планов, для реализации которых ему необходима эмоциональная и физическая гармония.

Принято считать, что старение организма неизбежно приводит к развитию возраст-ассоциированных заболеваний и снижению качества жизни. Однако, как мы отметили выше, человек «60+» стремится к активной деятельности, не желая оставаться «за кулисами жизни». Исходя из этого медицина сделала «идеологический кульбит» и стала базироваться на принципах четырех «П»: предикция, превенция, партисипативность и персонализация. И в этой связи важно отметить, что

современная медицина располагает ресурсом максимального сглаживания перехода из периода среднего возраста в пожилой. Предупреждение развития мультиорганных заболеваний, нейродегенерации, поддержание физической активности и восполнение нутриентных дефицитов – все это входит в основу современной концепции «успешного взросления» или так называемого «антиэйджинга», которая позволит женщине успешно «повзрослеть» и вовсе не ощущать на себе груз прожитых лет. Целью данной статьи была демонстрация современных подходов anti-age-медицины и возможностей предикции ряда возраст-ассоциированных заболеваний.

### Ключевые механизмы клеточного старения

В XXI в. количество научных исследований, раскрывающих молекулярные основы старения, растет в геометрической прогрессии. Наиболее актуальными концепциями «патогенеза старения» являются теории стареющих теломер, митохондриальной дисфункции, генетических детерминантов, а также онкогенной активации и дисбактериоза.

Наиболее распространенной концепцией «молекулярного старения» является теория укорочения теломер. Хорошо известно, что пролиферативный потенциал каждой соматической клетки определяется так называемым пределом Хейфлика, который отражает максимальное число возможных делений до того момента, пока клеточный цикл не остановится. Как правило, предел Хейфлика составляет 48–50 клеточных делений. Остановка клеточного цикла, в свою очередь, обуславливается двумя процессами: критическим укорочением теломерных участков, а также активацией экспрессии онкосупрессорных локусов, блокирующих дальнейшее клеточное деление. В ходе каждой репликации ДНК теряется от 50 до 200 пар теломерных оснований, что обусловлено невозможностью ДНК-полимеразы «обработать» весь хроматин. После достижения «точки невозврата» высвобождается так называемый секреторный комплекс, ассоциированный с клеточным старением (SASP), включающий провоспалительные цитокины, хемокины, факторы роста, протеазы и ангиогенные факторы, сигнализирующие клетке о критическом повреждении ДНК, что индуцирует экспрессию ингибиторов клеточного цикла p16INK4A и p21CIP1 и, как следствие, блокирование активности циклинзависимых протеинкиназ [5, 6]. Более того, все факторы, входящие в состав SASP-комплекса, обладают ауто- и паракриной активностью, активируя аналогичные процессы старения во всех рядом расположенных клетках. Аналогичный внутриклеточный каскад активируется и в случае появления экзо- и эндогенных триггеров, опосредованно приводящих через активацию p16INK4A/p21CIP1 к остановке клеточного цикла [7].

Не менее важным механизмом клеточного старения является оксидативный стресс, который возникает вследствие снижения утилизации организмом активных форм кислорода (пероксид водорода, супероксид-

радикал и гидроксид-радикал). Повышение концентрации данных метаболитов приводит к повреждению ДНК и реализации типового механизма сигнализации, о котором мы упомянули выше [7].

Особое внимание в последние годы уделяется дисбалансу кишечного микробиома, реализующего воспалительные изменения стенки кишки и повышение ее проницаемости. Безусловно, прямые доказательства влияния дисбактериоза на развитие возраст-ассоциированных заболеваний отсутствуют. Однако ряд научных исследований выявили изменения кишечного микробиома при сахарном диабете 2-го типа (СД 2), ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, а также ряде онкологических заболеваний. Доказано, что кишечный микробиом регулирует целый ряд необходимых физиологических процессов: ферментирование и модификацию питательных веществ, синтез витаминов, стимуляцию антиоксидантных механизмов, а также стимуляцию иммунной системы и предупреждение процессов клеточного старения [26–30]. Хорошо известно, что с возрастом происходят существенные изменения как количественного, так и качественного состава кишечной микробиоты, проявляющиеся истощением пула лакто- и бифидобактерий. Кроме того, важно отметить, что исследователями был выявлен один из потенциальных механизмов реализации механизмов старения, ассоциированных с изменениями микробиома. Так, метилглиоксаль, являясь одним из метаболитов бактериального происхождения, способствует активации старения кожных фибробластов и реализации ассоциированных с онкогенными агентами процессов клеточного старения [6, 8]. Исходя из этого становится совершенно очевидным факт ассоциации дисбактериоза с рядом нозологий и ключевыми механизмами старения, что также должно являться потенциальной терапевтической мишенью у пациенток пожилого возраста.

Таким образом, необходимо отметить, что все описанные процессы приводят к снижению регенераторного и пролиферативного потенциала клеток, что и лежит в основе клеточного старения. Данные механизмы и будут являться основными точками приложения для современной концепции anti-age-медицины, которая позволит не только замедлить процессы старения, но и обратить их вспять.

### **Ожирение и клеточное старение: ставим знак равенства**

Однако одной из самых дискуссионных тем последнего десятилетия остается ожирение. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 2016 г. этим поистине грозным заболеванием страдали около 13% взрослого населения, а 39% людей старше 18 лет имели избыточный вес [9]. И эпидемиологическая ситуация со временем отнюдь не улучшается. Одной из главных проблем ожирения на современном этапе является его достоверная ассоциация с реализацией злокачественных гиперпролиферативных

заболеваний как органов репродуктивной системы (аденокарцинома эндометрия, рак молочной железы в постменопаузе, рак яичников), так и других (рак желудка, колоректальный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, менингиома, множественная миелома, рак желчного пузыря и щитовидной железы) [49]. Важно отметить, что коррекция массы тела играет важную роль в антиэйджинг-концепции, достоверно снижая вероятность развития онкологических заболеваний. Однако в рамках данной тематики наиболее парадоксальным является то, что ожирение независимо от возраста индуцирует ключевые механизмы старения. Так, было выявлено, что ожирение и связанные с ним гипергликемия и состояние так называемого метаболического стресса приводят к старению различных популяций клеток. Однако наиболее важным в данном контексте является негативное влияние ожирения на длину теломерных участков.

Исследователи обнаружили, что в кардиомиоцитах пожилых людей как с ожирением, так и без него длина теломерных повторов оказалась на 30% ниже стандартного показателя, при этом аналогичная ситуация отмечалась и у молодых людей, однако степень редукции теломер была несколько ниже. Оказалось, что укорочение теломер у лиц с верифицированным ожирением ассоциировано с повышением активности фактора теломерного повтора-1 (TRF-1), ингибирующего активность теломеразы, ответственной за удлинение теломерных участков. Кроме того, провоспалительные изменения, индуцированные ожирением, способствуют активации пролиферации лейкоцитарного звена в периферических тканях, также способствующего опосредованному сокращению теломерных участков [6]. Также необходимо отметить, что кроме влияния на TRF-1 ожирение способствует накоплению SASP-комплексов за счет повышенной продукции адипоцитами провоспалительных цитокинов и адипокинов, опосредованно накладывающих арест на клеточный цикл через стандартный и описанный нами выше механизм. Также была выявлена прямая взаимосвязь между ожирением и развитием СД 2. Так, описанные комплексы SASP кроме сигнализации о повреждении ДНК приводят к снижению антиоксидантной активности и митохондриальной дисфункции, что неизбежно затрагивает гепатоциты и  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. Вследствие развития клеточной метаболической дисфункции нарушаются процессы окисления жирных кислот и снижается эндокринная функция поджелудочной железы, что способствует развитию инсулинорезистентности [10].

Резюмируя вышесказанное, необходимо отметить исключительно важную роль ожирения в реализации ключевых процессов клеточного старения. А исходя из имеющихся научных данных, мы формируем главный тезис: «Неважно, сколько пациентке лет, важно то, есть ли у нее ожирение». Мы акцентируем внимание на том, что основным звеном клинического менеджмента таких пациенток является не их стратификация исходя из возрастного показателя, а верификация у нее избыточ-

ной массы тела, потенцирующей ключевые механизмы клеточного старения, что демонстрирует актуальность anti-ageing-концепции не только у женщин пожилого/старческого возраста, но и у пациенток средней возрастной когорты. Именно на этом принципе должен основываться клинический менеджмент в рамках anti-ageing-концепции, ведь ожирение – это уникальная нозология, создающая огромную пропасть между фактическим и биологическим возрастом пациентки.

### **Менопауза – основной индуктор «женского взросления»**

Точкой «финиша» менструальной функции как основного циклического процесса, лежащего в основе регуляции функционирования репродуктивной системы женщины, является менопауза, средний возраст наступления которой составляет 51 год. Хорошо известно, что одними из главных гормонов женского организма являются эстрогены, рецепторы к которым лоцируются в большинстве органов и тканей: мышцы тазового дна, связочный аппарат органов малого таза, уретра, влагалище, вульва, молочная железа, нервная ткань, а также сердце и сосуды [11, 12]. Поддержание оптимальной концентрации эстрогенов в организме женщины обеспечивается их продукцией растущим фолликулом в течение менструального цикла. Однако с течением времени овариальный резерв неизбежно истощается, что приводит к закономерному снижению уровня эстрогенов, являющихся универсальным фактором пролиферации в организме женщины. В этой связи включается компенсаторная активация внегонадного синтеза эстрогенов жировой тканью, что приводит к ее гиперплазии и ожирению, опосредованно способствующему развитию клеточного старения. Кроме того, снижение концентрации эстрогенов приводит к снижению пролиферативного и регенераторного потенциала клеток, лежащих в основе менопаузальных расстройств и, как следствие, системного старения женского организма.

Важно отметить, что основные расстройства постменопаузы определяются именно преимущественной локализацией рецепторов к эстрогенам. Наиболее ранним расстройством постменопаузы является климактерический синдром, включающий приливы жара, нейровегетативную симптоматику, а также психоэмоциональные девиации, которые способствуют существенному снижению качества жизни пациентки. Следующим «испытанием» в этот период является генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС), характеризующийся появлением урогенитальной атрофии и дебютированием ряда характерных симптомов: зуд, сухость, жжение, диспареуния, дизурия и недержание мочи [13]. Кроме того, снижение толщины эпителиального компартмента вульвовагинальной зоны приводит к снижению pH и содержания лактобактерий, а также активации размножения условно-патогенной флоры, что приводит к развитию рецидивирующих воспалительных заболеваний [14, 15]. Однако наиболее гроз-

ными и отдаленными расстройствами постменопаузы являются снижение минеральной плотности костной ткани – МПКТ (остеоартриты, остеопороз), неврологические нарушения (болезнь Альцгеймера, когнитивный дефицит), сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ (атеросклероз и ассоциированные с ним состояния), а также менопаузальный метаболический синдром [16]. Важно отметить, что кроме эндогенных проявлений эстрогенодефицита отмечаются и внешние признаки «репродуктивного старения», такие как дряблость кожи, морщины, а также изменения качества и структуры волос [17].

Таким образом, важно отметить, что менопауза является поистине важным событием в жизни женщины, к которому необходимо быть готовой. «Распознать и устранить» – вот главная задача клинициста в ходе менеджмента пациенток с климактерическим синдромом и другими расстройствами постменопаузы. Менопауза является достоверным предвестником общего старения организма, что необходимо учитывать в рамках концепции антиэйджинга.

### **Диагностика старения: очередная эфемерность или практическая необходимость?**

Современная концепция anti-age-медицины подразумевает замедление прогрессирующего или остановку ключевых процессов клеточного старения. Однако в данном тексте остро встает вопрос: а когда же нужно начать антиэйджинг-терапию? На данный момент не существует ни одного международного или отечественного гайдлайна, регламентирующего мероприятия в рамках anti-ageing-концепции. В этой связи необходимо отметить уже имеющиеся диагностические инструменты, которые помогут выявить признаки возраст-ассоциированной системной дегенерации.

Как мы выше отметили, в основе старения женского организма лежат изменения, связанные с менопаузой. С целью прогнозирования менопаузальных расстройств необходимо использование модифицированной шкалы STRAW+10, согласно которой клиницист может провести тщательную стратификацию пациенток и отнести каждую из них к определенной стадии: стадия -1 соответствует поздней переходной фазе, стадия +1 – ранней постменопаузе, подразделяющейся на три этапа (+1a, +1b, +1c), а стадия +2 соответствует поздней постменопаузе. Основными инструментами стратификации пациенток по данной шкале являются определение характера менструального цикла, а также маркеров овариального резерва (концентрации фолликуло-стимулирующего, антимюллерова гормонов, ингибина В, числа антральных фолликулов) [18]. Определение «репродуктивной стадии» согласно шкале STRAW+10 позволит спрогнозировать развитие возможных менопаузальных расстройств и вовремя начать мероприятия в рамках anti-ageing-концепции.

Также необходимо отметить инструменты объективизации расстройств постменопаузы, к которым относятся специальные оценочные шкалы. С целью верифи-

кации и объективизации климактерического синдрома возможно использование шкалы Грина, включающей ряд вазомоторных, нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов. Согласно данной шкале возможна стратификация пациенток в зависимости от тяжести климактерического синдрома: результат в 1–11 баллов соответствует климактерическому синдрому легкой степени тяжести, 12–19 баллов – средней степени, а 20 и более баллов – тяжелой степени [19].

Наиболее актуальными методами объективизации ГУМС являются измерение индекса вагинального здоровья (по G. Bachmann) и использование шкалы D. Varlow для определения тяжести симптоматики ГУМС [20].

Не менее важным является верификация снижения МПКТ. Так, «золотым стандартом» определения МПКТ, отраженным в отечественных рекомендациях по ведению пациенток в постменопаузе, является двухволновая рентгеновская абсорбциометрия, по результатам которой определяется так называемый Т-критерий. О наличии остеопороза свидетельствует величина Т-критерия от -2,5 и менее [21].

Также необходимо отметить важность оценки состояния сердечно-сосудистой системы, поскольку именно острые сердечно-сосудистые события приводят к выраженной инвалидизации пациенток, а нередко бывают фатальны. Наиболее удобным и простым методом оценки состояния сердечно-сосудистой системы является измерение артериального давления на обеих руках с целью верификации атеросклеротических поражений сосудов. С этой же целью возможно измерение лодыжечно-плечевого индекса (норма >0,9). Не менее важным является определение нарушений в показателях липидограммы: повышение общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и снижение содержания липопротеинов высокой плотности [22] – и определение антропометрических показателей, таких как масса тела, индекс массы тела (норма – до 25 кг/м<sup>2</sup>) и окружность талии (норма – до 80 см). Одним из наиболее современных методов диагностики ожирения является биоимпедансометрия – метод определения процентного содержания жира в организме путем прохождения электрической волны через ткани организма [23]. Данный метод является крайне актуальным, поскольку на данный момент у многих пациенток отмечается так называемое «скрытое» ожирение, когда отсутствуют внешние признаки ожирения и при этом существенно повышается объем перивисцеральной жировой ткани. Исходя из этого необходимо отметить, что своевременная верификация и лечение ожирения позволят не только профилактировать заболевания сердечно-сосудистой системы, но и замедлить процессы клеточного старения.

Дополнительными методами обследования в рамках anti-age-концепции являются осмотр и пальпация молочных желез, а также проведение скрининговой маммографии 1 раз в 2 года после 40 лет [24]. Верификация заболеваний молочных желез является крайне актуаль-

ной в рамках концепции антиэйджинга, поскольку нередко они свидетельствуют о возрастной перестройке гормонального фона пациенток.

Кроме того, в рамках anti-age-концепции необходимо определение микронутриентного профиля у пациентки с определением концентраций витаминов и минералов, наиболее важными из которых являются витамин D и железо, о которых будет упомянуто ниже [25].

Однако кроме выявления предпосылок к развитию возраст-ассоциированных заболеваний необходимо сделать особый акцент на оценку показателей качества жизни пациентки и перейти к не менее главному этапу anti-age-скрининга. В данном контексте возможно проведение так называемой комплексной гериатрической оценки (КГО) с использованием ряда объективизирующих оценочных шкал, с помощью которой клиницист описывает текущее состояние пациентки путем оценивания 4 основных доменов: физическое здоровье, функциональная активность, психоэмоциональная сфера и социальный статус (табл. 1). На основании КГО клиницист определяет ключевые проблемы, снижающие функциональный статус и качество жизни пациенток, а в дальнейшем разрабатывает индивидуальный план мероприятий для их коррекции [50].

Таким образом, вопрос комплексного обследования пациентки в рамках программы антиэйджинга является чрезвычайно важным. Клеточное старение неизбежно приводит к снижению функции различных органов и систем, что диктует необходимость междисциплинарного подхода не только к обследованию в рамках anti-age-концепции, но и для осуществления антиэйджинг-мероприятий. В этой связи необходимо отметить, что сама концепция anti-age-медицины подразумевает формирование «anti-age-команды», состоящей из акушера-гинеколога, эндокринолога, кардиолога, геронтолога и других специалистов, для осуществления эффективного клинического менеджмента пациенток.

### **Лечить нельзя профилактировать: ставим запятую правильно**

Исходя из описанных механизмов старения женского организма, мы представляем свою anti-age-концепцию, направленную на предикцию развития возраст-ассоциированных заболеваний и на повышение качества жизни пациенток «старшего переходного возраста», основанную на имеющихся отечественных и международных гайдлайнах и результатах ряда научных исследований.

Рекомендуется назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) женщинам в пери- и постменопаузе для лечения вазомоторных симптомов умеренной и тяжелой степени, симптомов ГУМС, сексуальной дисфункции, а также с целью профилактики постменопаузального остеопороза. МГТ является эффективным методом предикции потери костной массы, при этом наиболее выраженный эффект отмечается при раннем начале терапии (уровень убедительности рекомендаций – УУР А) [21].

Таблица 1. КГО [50] Table 1. Comprehensive geriatric assessment [50]			
Домен	Компоненты	Инструменты оценки	Комментарии
Физическое здоровье	Хронические заболевания	Данные анамнеза и медицинской документации	Оценивает врач
	Лекарственная терапия	STOPP/START-критерии и другие шкалы согласно МР 103 «Фармакотерапия у пациентов пожилого и старческого возраста»	Оценивает врач
	Антропометрия	Измерение роста и массы тела	Проводит медицинская сестра
	Ортостатическая гипотония	Ортостатическая проба	Проводит медицинская сестра
	Зрение и слух	Таблица Розенбаума. Аудиометрия	Проводит медицинская сестра
	Хронический болевой синдром	Визуально-аналоговая шкала, шкала PAINAD, нейропатический компонент боли	Проводит медицинская сестра или врач
	Состояние питания	Индекс массы тела	Рассчитывает медицинская сестра
		Краткая шкала оценки питания	Заполняет медицинская сестра
	Наличие необходимых вакцинаций	Данные медицинской документации	Может оценивать врач или медицинская сестра
Функциональная активность	Базовая функциональная активность	Индекс Бартел	Заполняет медицинская сестра
	Инструментальная функциональная активность	Шкала Лоутона	Заполняет медицинская сестра
	Мобильность	Тест «Встань и иди»; краткая батарея тестов физического функционирования	Проводит медицинская сестра
	Мышечная сила	Кистевая динамометрия	Проводит медицинская сестра
Психо-эмоциональная сфера	Когнитивные функции	Тест рисования часов Мини-Ког; краткая шкала оценки психического статуса или Монреальская шкала оценки когнитивных функций; батарея тестов лобной дисфункции	Проводит врач или медицинская сестра, имеющая подготовку для проведения данных тестов. Набор тестов может меняться
	Эмоциональное состояние	Герiatricческая шкала депрессии; Шкала оценки здоровья; Корнельская шкала депрессии	Проводит врач или предварительно проинструктированная медицинская сестра
Социальный статус	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Семейный статус, наличие супруга/супруги или партнера</li> <li>• круг общения и социальных контактов</li> <li>• жилищные условия</li> <li>• финансовые возможности</li> <li>• рабочая активность, профессия</li> <li>• образование</li> <li>• возможность заниматься привычной деятельностью – уборка дома, приготовление пищи, покупка продуктов и т.д.</li> <li>• потребность в уходе и предпочтения пациентов, связанные с уходом</li> <li>• потеря близких, стрессы, случившиеся в жизни, психологические проблемы, умение справляться с ними</li> </ul>		Может проводить медицинская сестра. Детальную оценку проводит специалист по социальной работе, участвующий в КГО

Рекомендуется назначение локальной гормональной терапии на основе препаратов эстриола у пациенток с симптомами ГУМС и сексуальной дисфункции (УУР С) [21].

Рекомендуется назначение альтернативных методов терапии у пациенток при наличии противопоказаний или нежелания использовать МГТ. Одними из главных

альтернативных методов терапии и предикции климактерического синдрома являются: коррекция образа жизни и снижение массы тела, использование когнитивно-поведенческой терапии, а также иглорефлексотерапия и гипноз (УУР А) [21].

Рекомендуется использование лубрикантов в качестве альтернативы локальной гормональной терапии у пациенток с симптомами ГУМС (УУР В) [21].

Рекомендуется поддерживать адекватный уровень регулярной физической активности с целью профилактики когнитивных расстройств [39].

Рекомендуется выполнение физических упражнений с осевыми нагрузками (ходьба, бег, танцы, подвижные игры) с целью поддержания МПКТ у здоровых пожилых людей (УУР С) [31].

Рекомендуется проведение умеренных силовых тренировок (пилатес, тай-чи, плавание и др.) для укрепления мышечного каркаса и улучшения координации у пожилых людей с переломами в анамнезе или с диагностированным остеопорозом (УУР В) [31].

Рекомендуется поддержание адекватного уровня психической и социальной активности с целью профилактики развития когнитивных расстройств [39]. Важно отметить, что социализация необходима для «успешного взросления» пациенток, поскольку она не позволяет им закрыться в себе. Актуальными являются любые виды социальной и умственной активности: разгадывание кроссвордов, лингвистические групповые занятия, чтение книг, йога, пилатес и др.

Рекомендуется соблюдение принципов здорового питания для профилактики когнитивных расстройств (УУР С) [39].

Рекомендуется соблюдение принципов правильного питания. Включение в рацион жирной и в высокой степени переработанной пищи способствует избыточному образованию продуктов гликирования и перекисного окисления липидов, повышающих риски возникновения СД и ССЗ. Диета с низким содержанием данных продуктов приводит к снижению инсулинорезистентности у людей с СД 2. В этой связи предпочтительно включение в рацион продуктов с низким содержанием жиров, сложных углеводов (бобовые, овощи, фрукты, цельные злаки), а также молочных продуктов с низким содержанием жира (УУР D) [33].

Рекомендуется употребление не менее 0,8 г белка на килограмм массы тела всем людям пожилого возраста (Европейское управление по безопасности пищевых продуктов); УУР С. Наиболее выраженное истощение физических и когнитивных ресурсов отмечается после 50 лет, однако адекватное потребление белка поможет замедлить процессы клеточного старения, прогрессирование потери костной и мышечной массы, а также профилировать развитие когнитивного дефицита [38].

Рекомендуется прекращение курения для снижения риска развития когнитивных расстройств (УУР В) [39].

Рекомендуется сокращение употребления алкоголя для снижения риска развития когнитивных расстройств (УУР В) [39].

В качестве профилактики развития когнитивного дефицита и снижения риска развития деменции рекомендуется мультимодальный подход с коррекцией имеющихся факторов риска (УУР В). Основными факторами риска когнитивных расстройств являются: артериальная гипертензия, снижение слуха и ожирение в среднем возрасте; курение, депрессия, гиподинамия, социальная изоляция и СД у лиц старше 65 лет. Успешная коррекция ключевых факторов риска способна снизить вероятность развития деменции на 35% [39].

Рекомендуется использование витамина D (колекальциферола) в терапевтических дозах с целью коррекции дефицита или в профилактических дозах для его предупреждения (УУР А) [31]. Доказана важная роль витамина D в абсорбции кальция и усилении минерализации костной ткани. Более того, по данным ряда исследований отмечается, что адекватная концентрация витамина D способствует нормализации ключевых процессов клеточного цикла и пролиферативного потенциала клеток, а также удлинению теломерных участков, подавляя ключевой механизм клеточного старения. Также имеются данные о том, что витамин D способствует предикции СД 2, снижая уровень гликированного гемоглобина и инсулинорезистентность [25].

Рекомендуется использование активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) у пациенток с высоким риском падений в качестве монотерапии или в качестве дополнения к антирезорбтивной терапии для повышения МПКТ (УУР А) [31].

Рекомендуется достаточное потребление кальция с продуктами питания или использование препаратов кальция в качестве дополнения к пищевому рациону (УУР А) [31].

Рекомендуется использование препаратов витамина Е в качестве меры профилактики и замедления клеточного старения (УУР D) [25]. Имеются данные, свидетельствующие о высокой антиоксидантной активности токоферола. Витамин Е успешно подавляет ключевые процессы старения эндотелиальных и фибробластных клеток за счет блокирования ингибиторов клеточного цикла. В свою очередь, дефицит витамина Е приводил к укорочению теломерных участков лейкоцитов, что свидетельствует о его таргетном влиянии на основные механизмы клеточного старения [25].

Рекомендуется назначение препаратов железа лицам из групп риска развития латентного железодефицита и железодефицитной анемии, а также при верификации данных состояний (УУР С) [32]. Распространенность дефицита железа у лиц пожилого возраста остается на высоком уровне. В основе развития железодефицитной анемии у людей пожилого возраста лежат снижение его доступности вследствие хелатирования и нарушение всасывания. Кроме того, было выявлено, что железо активно накапливается в стареющих клетках и повышает порог их выживаемости.

Рекомендуется использование метформина в качестве приоритетного препарата при СД 2 с целью снижения уровня глюкозы (уровень доказательности А). Имеется

ряд научных исследований, доказывающих предиктивное влияние метформина на развитие ССЗ. Кроме того, важно отметить, что метформин имеет грандиозный потенциал в отношении блокирования ключевых механизмов клеточного старения: ингибирование процессов онкогенеза, реализация антиоксидантного эффекта, активация гена SIRT1, активация бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, регулирующие сигнальные пути mTOR, что приводит к замедлению процессов клеточного старения, а также позитивное влияние на массу тела пациенток [40–42].

Рекомендуется использование добавок селена для стимуляции антиоксидантных, иммуномодулирующих и противовоспалительных процессов (УУР D) [36].

Рекомендуется использование профилактических доз витаминов группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>) с целью профилактики гипергомоцистеинемии и, как следствие, предикции развития когнитивного дефицита у пациенток пожилого возраста согласно результатам ряда рандомизированных клинических исследований (УУР D). Отмечается, что использование комплекса вышеуказанных витаминов приводит к замедлению прогрессирования возраст-ассоциированного когнитивного дефицита [45, 46].

Рекомендуется использование мелатонина в качестве антиоксиданта с целью замедления процессов клеточного старения. Отмечается, что мелатонин обладает мощным антиоксидантным действием и является одним из ключевых митохондриальных протекторов за счет активации ряда ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. Не менее важным является и противовоспалительный эффект мелатонина, обусловленный его отрицательным влиянием на экспрессию провоспалительных цитокинов, ряда ферментов и молекул клеточной адгезии (УУР D) [35]. Все вышеописанные эффекты мелатонина характеризуют его выраженный предиктивный потенциал в отношении развития нейродегенеративных заболеваний, а именно болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [43].

Рекомендуется использование ресвератрола в качестве ингибитора гликирования для профилактики инсулинорезистентности. Кроме того, имеются данные лабораторных исследований, свидетельствующих о позитивном влиянии ресвератрола на поддержание МПКТ (УУР D) [33, 34].

Рекомендуется использование альфа-кетоглутарата в качестве антиоксиданта с целью замедления процессов клеточного старения (УУР D). Имеются данные, свидетельствующие о выраженном антиоксидантном эффекте альфа-кетоглутарата за счет повышения утилизации активных форм кислорода. Кроме того, отмечается, что альфа-кетоглутарата может обладать потенциальным эффектом снижения калорийности рациона, также способствующим реализации позитивных anti-age-эффектов [44].

Рекомендуется использование добавок аминокислот с разветвленной цепью с целью реализации антиокси-

дантного эффекта и митохондриальной протекции (УУР D). Отмечается, что использование данных добавок приводит к улучшению общего состояния здоровья, а также замедлению потери костной и мышечной массы и профилактике саркопении [47].

Рекомендуется использование эпигаллокатехин-3-галлата для реализации антиоксидантного и противовоспалительного эффекта с целью предикции нейродегенеративных заболеваний (УУР D). Также отмечается, что эпигаллокатехин-3-галлат ингибирует агрегацию амилоида и усиливает его деградацию, что играет важную роль в профилактике развития болезни Альцгеймера [48].

### Будущее anti-age-медицины

Однако кроме достижений настоящего уже сформирован ряд дальнейших перспектив, определяющих вектор развития концепции anti-age-медицины. Наиболее инновационным и таргетным методом купирования возраст-ассоциированных изменений является генная терапия, которая с каждым годом набирает все большие обороты. Главной точкой приложения генетических методик являются теломерные участки хромосом, стимуляция роста которых обеспечивается таргетным переносом гена, кодирующего обратную транскриптазу теломеразы (hTERT), с помощью специфических плазмидных векторов. Было показано, что использование данной технологии позволяет увеличить длину теломерных участков и повысить число возможных клеточных делений как минимум на 20 митозов. Однако здесь возникают и определенные трудности: ингибирование репликативного старения клеток приводит к повышению рисков развития онкологических заболеваний. Еще одной целью anti-age генной терапии является ген Klotho, низкая экспрессия которого способствует прогрессированию возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера. Стимуляция экспрессии данного гена с помощью воздействия на промоторную область данного гена известной системы CRISPR-dCas9, обеспечивающей таргетное воздействие на гены, может поспособствовать улучшению когнитивных функций и профилактике демиелинизирующих и нейродегенеративных заболеваний [37].

### Итоги настоящего. Перспективы будущего

Целью данной статьи являлось освещение весьма непростого вопроса, касающегося современных методик anti-age-медицины. Антиэйджинг – это то, о чем говорят все, однако на данный момент не существует общепринятого и универсального гайдлайна, который выступил бы успешным ассистентом для современного клинициста, занимающегося проблемами антиэйджинга.

Важно отметить, что все патогенетические механизмы старения организма, начиная с угасания циклических изменений в женском организме и заканчивая ожирением, крайне тесно взаимосвязаны. Этот весьма

сложный молекулярно-биологический механизм напояет паутину, в которой каждая новая нить переплетается с предыдущими. И в этой связи мы констатируем, что невозможно вычленить главный триггер старения, ведь старение – то комплексный механизм. Данный постулат напрямую отражается и в клиническом менеджменте пациенток, лишь готовящихся вступить в период благородного возраста. Диагностический чекап в рамках концепции антиэйджинга должен охватывать большинство систем организма женщины с целью прогнозирования и предикции возраст-ассоциированных заболеваний и скрытых микронутриентных дефицитов.

Аналогичный подход был отражен и в предложенной нами anti-age-концепции ведения пациенток. Мероприятия, направленные на купирование возрастных изменений, крайне обширны и также направлены на терапевтический охват наиболее важных потенциальных последствий клеточного старения. Одним из важнейших мероприятий в рамках концепции антиэйджинга является модификация образа жизни, в рамках которой необходимы коррекция и поддержание нормальной массы тела, а также адекватная и, самое главное, ежедневная физическая активность. Ведь

важно помнить, что каждый дополнительно сделанный шаг – это путь к успешному взрослению и активному долголетию! Кроме того, уже сейчас имеется внушительный пул данных, свидетельствующих о высоких перспективах использования генной терапии для купирования возраст-ассоциированных изменений.

Таким образом, важно отметить, что anti-age-медицина – это не просто очередной раздел классической медицинской науки, это всеобъемлющий массив мероприятий, требующий высокой степени отдачи не только клиницистов совершенно различных профилей, но и прежде всего самой пациентки. Мы полагаем, что на настоящий момент в XXI в. не должно существовать такого понятия, как старость. Есть лишь один путь к счастью и высокому уровню качества жизни – успешное взросление. Безусловно, в рамках anti-age-медицины нам еще предстоит очень многое узнать. Однако уже сейчас мы способны сделать определенные конкретные шаги в менеджменте пациенток, заботящихся о качестве своей жизни.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

1. Улумбекова Г.Э., Прохоренко Н.Ф., Гинойн А.Б., Калашникова А.В. Системный подход к достижению общенациональной цели по увеличению ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2024 году. Экономика. Налоги. Право. 2019; 12 (2): 19–30. [Ulumbekova G.E., Prokhorenko N.F., Ginoian A.B., Kalashnikova A.V. Sistemnyi podkhod k dostizheniiu obshchenatsional'noi tseli po uvelicheniiu ozhidaemoi prodolzhitel'nosti zhizni do 78 let k 2024 godu. Ekonomika. Nalogi. Pravo. 2019; 12 (2): 19–30 (in Russian).]
2. <https://www.worldometers.info/ru/>
3. Степанова Н.М., Сергуладзе С.Ю. Естественные патофизиологические процессы старения сердца как фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний. Креативная кардиология. 2021; 15 (1): 72–86. [Stepanova N.M., Serguladze S.Yu. Estestvennye patofiziologicheskie protsessy starenia serdtsa kak faktor razvitiia serdechno-sosudistykh zabolevanii. Kreativnaia kardiologiya. 2021; 15 (1): 72–86 (in Russian).]
4. World Health Organization. 2021. Ageing and Health. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
5. Di Micco R et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. Nat Rev Mol Cell Biol 2021; 22 (2): 75–95.
6. Rubio-Tomás T, Rueda-Robles A, Plaza-Díaz J, Álvarez-Mercado AI. Nutrition and cellular senescence in obesity-related disorders. J Nutr Biochem 2022; 99: 108861.
7. Mylonas A, O'Loughlin A. Cellular senescence and ageing: mechanisms and interventions. Frontiers Aging 2022; 3.
8. Sharma R. Emerging interrelationship between the gut microbiome and cellular senescence in the context of aging and disease: perspectives and therapeutic opportunities. Probiotics Antimicrobial Proteins 2022; 14 (4): 648–63.
9. World Health Organization. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
10. Narasimhan A, Flores RR, Camell CD et al. Cellular Senescence in Obesity and Associated Complications: a New Therapeutic Target. Curr Diabetes Rep 2022; 22 (11): 537–48.
11. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V et al. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. Climacteric 2018; 21 (2): 140–7.
12. Tang ZR, Zhang R, Lian ZX et al. Estrogen-receptor expression and function in female reproductive disease. Cells 2019; 8 (10): 1123.
13. Scavell I et al. Sexual health in menopause. Medicina 2019; 55 (9): 559.
14. Auremma RS et al. The vaginal microbiome: a long urogenital colonization throughout woman life. Front Cell Infect Microbiol 2021; 11: 613.
15. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2020; 27 (9): 976–92. DOI: 10.1097/GME.0000000000001609
16. Дворянский С.А., Емельянова, Д.И., Яговкина Н.В. Климактерический синдром: современное состояние вопроса. Вятский медицинский вестник. 2017; 1 (53): 7–15. [Dvorianskii S.A., Emel'ianova, D.I., Iagovkina N.V. Klimaktericheskii sindrom: sovremennoe sostoianie voprosa. Viatkii meditsinskii vestnik. 2017; 1 (53): 7–15 (in Russian).]
17. Zouboulis CC, Blume-Peytavi U, Kosmadaki M et al. Skin, hair and beyond: the impact of menopause. Climacteric 2022; 25 (5): 434–42.
18. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Брагина А.Е., Роговская С.И. Современные возможности диагностики, лечения и профилактики возрастзависимых заболеваний у женщин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; с. 1226–35. [Podzolkova N.M., Podzolkov V.I., Bragina A.E., Rogovskaia S.I. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki, lecheniia i profilaktiki vozrastzavisimykh zabolevanii u zhenshchin. M.: GEOTAR-Media, 2019; с. 1226–35. (in Russian).]
19. Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. Drugs Context 2019; 8.
20. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. Maturitas 1995; 22: S1–S5.
21. Федеральные клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». 2021. [Federal guidelines "Menopause and climacteric condition in women". 2021 (in Russian).]
22. Федеральные клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». 2022. [Federal clinical guidelines "Arterial hypertension in adults". 2022 (in Russian).]
23. Di Vincenzo O, Marra M, Sacco AM et al. Bioelectrical impedance (BIA)-derived phase angle in adults with obesity: A systematic review. Clinical Nutrition 2021; 40 (9): 5238–48.
24. Федеральные клинические рекомендации «Доброкачественная дисплазия молочной железы». 2020. [Federal clinical guidelines "Benign breast dysplasia". 2020 (in Russian).]
25. Diwan B, Sharma R. Nutritional components as mitigators of cellular senescence in organismal aging: a comprehensive review. Food Sci Biotechnol 2022; 31 (9): 1089–109.

26. Sirisinha S. The potential impact of gut microbiota on your health: current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34 (4): 249–64. DOI: 10.12932/AP0803. PMID: 28042926.
27. Nehra V, Allen JM, Mailing LJ et al. Gut Microbiota: Modulation of Host Physiology in Obesity. *Physiology (Bethesda)* 2016; 31 (5): 327–35. DOI: 10.1152/physiol.00005.2016. PMID: 27511459.
28. Zhang X, Zheng X, Yuan Y. Treatment of insulin resistance: straight from the gut. *Drug Discov Today* 2016; 21 (8): 1284–90. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.06.016. PMID: 27326909.
29. Rivière A, Selak M, Lantin D et al. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front Microbiol* 2016; 7: 979. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00979. PMID: 27446020.
30. Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis* 2015; 60 (Suppl 2): S108–21. DOI: 10.1093/cid/civ177. PMID: 25922396.
31. Федеральные клинические рекомендации «Остеопороз». 2021. [Federal clinical guidelines "Osteoporosis". 2021 (in Russian).]
32. Федеральные клинические рекомендации «Железодефицитная анемия». 2021. [Federal clinical guidelines "Iron deficiency anemia". 2021 (in Russian).]
33. Del Castillo MD, Iriondo-DeHond A, Iriondo-DeHond M et al. Healthy eating recommendations: good for reducing dietary contribution to the body's advanced glycation/lipoxidation end products pool? *Nutrition Res Rev* 2021; 34 (1): 48–63.
34. Tresguerres IF, Tamimi F, Eimar H et al. Resveratrol as anti-aging therapy for age-related bone loss. *Rejuvenation Res* 2014; 17 (5): 439–45.
35. Bantounou M, Plasevic J, Galley HF. Melatonin and related compounds: Antioxidant and anti-inflammatory actions. *Antioxidants* 2022; 11 (3): 532.
36. Bjørklund G, Shanaida M, Lysiuk R et al. Selenium: an antioxidant with a critical role in anti-aging. *Molecules* 2022; 27 (19): 6613.
37. Vaiserman A, De Falco E, Koliada A et al. Anti-ageing gene therapy: Not so far away? *Ageing Res Rev* 2019; 56: 100977.
38. PROMISS Project. <https://www.promiss-vu.eu>
39. Федеральные клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». 2021. [Federal clinical guidelines "Cognitive disorders in the elderly and senile age". 2021 (in Russian).]
40. Федеральные клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых». 2022. [Federal clinical guidelines "Type 2 diabetes mellitus in adults". 2022 (in Russian).]
41. Soukas AA, Hao H, Wu L. Metformin as anti-aging therapy: is it for everyone? *Trends Endocrinol Metab* 2019; 30 (10): 745–55.
42. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: mechanisms in human obesity and weight loss. *Curr Obesity Rep* 2019; 8: 156–64.
43. Wongprayoong P, Govitrapong P. Melatonin as a mitochondrial protector in neurodegenerative diseases. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 3999–4014.
44. Bayliak MM, Gospodaryov DV, Lushchak VI. Mimicking caloric restriction for anti-aging effects: the pro-oxidant role of alpha-ketoglutarate. *Curr Opin Toxicol* 2022.
45. Gil Martínez V, Avedillo Salas A, Santander Ballestín S. Vitamin supplementation and dementia: a systematic review. *Nutrients* 2022; 14 (5): 1033.
46. Nguyen HD, Kim MS. The role of mixed B vitamin intakes on cognitive performance: modeling, genes and miRNAs involved. *J Psychiatric Res* 2022; 152: 38–56.
47. Buondonno I, Sassi F, Carignano G et al. From mitochondria to healthy aging: The role of branched-chain amino acids treatment: MATeR a randomized study. *Clin Nutr* 2020; 39 (7): 2080–91.
48. Payne A, Nahashon S, Taka E et al. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG): New therapeutic perspectives for neuroprotection, aging, and neuroinflammation for the modern age. *Biomolecules* 2022; 12 (3): 371.
49. Augerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* 2019; 92: 121–35.
50. Федеральные клинические рекомендации «Старческая астения». 2020. [Federal clinical guidelines "Senile asthenia". 2020 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Мекан R. Orazov** – D. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: [omekan@mail.ru](mailto:omekan@mail.ru); ORCID: 0000-0002-1767-5536

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

**Evgenii D. Dolgov** – clinical resident, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: [1586dolgde@gmail.com](mailto:1586dolgde@gmail.com); ORCID: 0000-0001-6709-5209.

Поступила в редакцию / Received: 22.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 13.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023



# Клиническая задача для самоконтроля. На приеме – пациентка с бесплодием

М.Р. Оразов ✉

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

**Для цитирования:** Оразов М.Р. Клиническая задача для самоконтроля. На приеме – пациентка с бесплодием. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 77–78. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00227

## Clinical case for self-monitoring. Infertile female patient on reception

Mekan R. Orazov ✉

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

**For citation:** Orazov M.R. Clinical case for self-monitoring. Infertile female patient on reception. Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 77–78. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00227

Женщина 25 лет обратилась к акушеру-гинекологу с жалобами на отсутствие наступления беременности при регулярной половой жизни без использования средства контрацепции в течение 3 лет. В анамнезе беременностей не было. Менархе и коитархе без особенностей. Проведена рентгенография органов малого таза с введением контрастного вещества (рис. 1).

На рентгенограмме видны два отдельных цервикальных канала, которые открываются в соответствующие изолированные друг от друга отдельные полости матки веретенообразной формы. Каждая полость матки сообщается с одиночной фаллопиевой трубой.

### Какой диагноз наиболее вероятен?

- А. Удвоение тела матки с удвоением шейки матки.
- Б. Агенезия и аплазия шейки матки (врожденное отсутствие шейки матки).
- В. Однорогая матка.
- Г. Врожденный свищ (фистула) между маткой и кишечником/мочевыводящим трактом.
- Д. Удвоение влагалища (разделенное перегородкой влагалище).

Верный ответ – на с. 78.

Рис. 1. Рентгенограммы органов малого таза с введением контрастного вещества.  
Fig. 1. X-ray contrast-enhanced images of the pelvis.



# Ответ на клиническую задачу «На приеме – пациентка с бесплодием»

## Correct answer on clinical case «Infertile female patient on reception»

**Верный ответ:** А. Удвоение тела матки с удвоением шейки матки.

### Обсуждение

Полное удвоение матки – это врожденный порок развития репродуктивных органов, который формируется во время раннего эмбриогенеза в результате изолированного развития парамезонефральных протоков, при этом матка развивается как парный орган. Uterus didelphys – удвоение матки и иногда влагалища при их обособленном расположении, при этом с латеральной стороны каждой матки имеется одна маточная труба и один яичник. Это очень редкая врожденная аномалия с распространенностью 1 на 1000–30 000 [1].

Случаи успешных спонтанно наступивших беременностей в каждой или только в одной матке у пациенток наблюдаются редко. Как и при других аномалиях матки, течение беременности связано с высокой частотой различных акушерских осложнений. При удвоении матки высок риск аборт и замерших беременностей.

Важно помнить, что при проведении хирургических манипуляций высок риск осложнений из-за анатомических изменений [1, 2].

**Подготовлено по материалам:** Rasuli B. Uterus didelphys. Case study. Radiopaedia.org. DOI: 10.53347/rID-165836

### Литература

1. Цхай В.Б., Базина М.И., Лобанова Т.Т. Вероятность успешного течения двухплодной беременности одновременно в двух матках при врожденной аномалии – полном удвоении матки. *Акушерство и гинекология*. 2018; 11: 166–70. DOI: 10.18565/aig.2018.11.166-170 [Tskhai V.B., Bazina M.I., Lobanova T.T. Veroiatnost' uspehnogo techeniia dvukhplodnoi beremennosti odnovremennno v dvukh matkakh pri vrozhdennoi anomalii – polnom udvoenii matki. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 11: 166–70. DOI: 10.18565/aig.2018.11.166-170 (in Russian).]
2. Биктурова Т.С., Ибраева А.П., Мустафина С.К., Умирзакова М.К. Особенности течения и исхода беременности у женщин с аномалиями развития матки. *Вестник науки*. 2019; 1 (10): 175–83. [Bikturova T.S., Ibraeva A.P., Mustafina S.K., Umirzakova M.K. Osobennosti techeniia i iskhoda beremennosti u zhenshchin s anomaliami razvitiia matki. *Vestnik nauki*. 2019; 1 (10): 175–83 (in Russian).]

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536  
**Мекан R. Orazov** – D. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Поступила в редакцию / Received: 18.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 20.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023



# Клиническая задача для самоконтроля. Пациентка с жалобами на кожный зуд

Л.И. Дворецкий✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉dvoretski@mail.ru

**Для цитирования:** Дворецкий Л.И. Клиническая задача для самоконтроля. Пациентка с жалобами на кожный зуд. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 79–80. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00228

## Clinical case for self-monitoring. Female patient complaining of itchy skin

Leonid I. Dvoretzky✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉dvoretski@mail.ru

**For citation:** Dvoretzky L.I. Clinical case for self-monitoring. Female patient complaining of itchy skin. Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 79–80. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00228

Беременная 27 лет при очередном посещении женской консультации предъявляла жалобы на кожный зуд, усилившийся за последнюю неделю. Врач обратил внимание на желтушность кожи и склер, высыпания на коже груди и шеи. Анамнез без особенностей. Первая беременность. Срок 32 нед. Течение беременности нормальное.

Объективно: состояние удовлетворительное. На коже спины и шеи – телеангиэктазии (рис. 1). Склеры желтушны. Следы расчесов на коже (рис. 2). Частота дыхания 18/мин. Хрипов в легких не прослушивается. Частота сердечных сокращений 72/мин, артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Анализ крови: гемоглобин 100 г/л, эритроциты  $4,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $9 \times 10^9$ /л, эозинофилы 3%, палочкоядерные нейтрофилы 4%, сегментоядерные нейтрофилы 66%, лимфоциты 20%, моноциты 7%. Ретикулоциты 12‰. Тромбоциты  $180 \times 10^9$ /л, СОЭ 35 мм/ч. Билирубин 80 мкмоль/л с преобладанием прямого, холестерин 6,5 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза 25 ЕД, аланинаминотрансфераза 30 ЕД, щелочная фосфатаза 800 ЕД. Протромбиновый индекс 80%. Сывороточное железо 5 мкмоль/л.

Анализ мочи: относительная плотность 1020, белок 0,33‰, лейкоциты 2–3 в поле зрения.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости – картина жирового гепатоза печени.

Пациентка направлена на консультацию к инфекционисту.

### Какое утверждение правильно?

- А. Хронический вирусный гепатит.
- Б. Внепеченочный холестаз.
- В. Внутрипеченочный холестаз беременных.
- Г. Гемолитическая анемия.
- Д. Необходимо досрочное родоразрешение.

Верный ответ – на с. 80.

Рис. 1. Внешний вид кожи спины у беременной.  
Fig. 1. View of the skin on the pregnant woman's back.



Рис. 2. Расчесы на коже у беременной.  
Fig. 2. Scratches on the pregnant woman's skin.



# Ответ на клиническую задачу «Пациентка с жалобами на кожный зуд»

## Correct answer on clinical case «Female patient complaining of itchy skin»

**Верный ответ:** В. Внутрипеченочный холестаза беременных.

Клинико-лабораторные признаки (желтуха с кожным зудом, повышение уровня холестерина и активности щелочной фосфатазы) свидетельствуют о наличии у беременной холестаза. Отсутствие признаков обструкции желчевыводящих путей (камни в холедохе, увеличение диаметра холедоха), по данным ультразвукового исследования, исключает внепеченочный холестаза. Нормальные показатели активности трансаминаз и отсутствие указаний на прием медикаментов исключают вирусный и медикаментозный гепатит. Анемия у беременной носит железодефицитный характер (гипохромия эритроцитов, низкое содержание железа в сыворотке), а нормальные показатели ретикулоцитов исключают гемолитический характер анемии. Наиболее вероятно, что речь идет о внутрипеченочном холестаза беременных.

Это обратимое, часто наследственное холестатическое заболевание печени, характерное только для беременности, проявляющееся появлением кожного зуда, повышением уровня общих желчных кислот в крови, манифестирующее в конце II или в начале III триместра беременности и спонтанно прекращающееся через 2–3 нед после родоразрешения [1, 2]. Распространенность заболевания варьирует в широких пределах от 0,2 до 27% в зависимости от расово-этнической принадлежности и географического места проживания, это вторая по частоте причина желтухи у беременных (после вирусного гепатита) [3]. У некоторых беременных, обычно в III триместре, наблюдаются клинические и лабораторные признаки внутрипеченочного холестаза, не связанного с поражением печени. При гистологическом исследовании печени выявляются только признаки холестаза.

В развитии холестаза у беременных основную патогенетическую роль играют генетические факторы, высокий уровень эстрогенов, факторы окружающей среды. Основными клиническими признаками являются мучительный кожный зуд с расчесами и желтуха, причем при первой беременности кожный зуд может быть и без желтухи. Через 2–3 нед после родов желтуха обычно исчезает, в то время как показатели активности щелочной фосфатазы могут оставаться высокими в течение нескольких недель. Вследствие высокого уровня эстрогенов у беременных могут наблюдаться пальмарная эритема, телеангиэктазии (рис. 1), которые обычно исчезают после родов и не являются признаками патологии печени. У некоторых беременных могут возникать различные изменения со стороны кожи, в частности папулезный дерматит (рис. 2), герпес, пруриго, папулезная крапивница («зудящие уртикарные папулы и бляшки беременности», согласно другой терминологии). Однако, в отличие от холестаза беременных, эти дерматозы не сопровождаются желтухой и лабораторными признаками холестаза. Среди лабораторных показателей основным признаком является повышение активности щелочной фосфатазы и уровня общих желчных кислот ( $\geq 10$  мкмоль/л). С терапевтической целью назначаются препараты урсодезоксихолевой кислоты. Досрочное родоразрешение (до 37 нед) рекомендовано в случае тяжелого течения с нарастанием интенсивности зуда, желтухи и содержания желчных кислот, при нарушении состояния плода и неэффективности терапии [3].

### Литература/References

1. Gardiner FW, McCuaig R, Arthur C et al. The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective clinical audit review. *Obstet Med* 2019; 12 (3): 123–8.
2. Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clin Dermatol* 2016; 34 (3): 327–34.
3. Внутрипеченочный холестаза при беременности. Клинические рекомендации 2020–2021–2022. Утверждены Минздравом России.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Дворецкий Леонид Иванович** – д-р мед. наук, 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  
**Leonid I. Dvoretzky** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Поступила в редакцию / Received: 18.03.2023  
Поступила после рецензирования / Revised: 20.03.2023  
Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023



# Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

## Relevant articles published in the specialized foreign journals

### Беременность и тяжелый ОРДС при COVID-19: эпидемиология, диагностика, исходы и лечение

Lim MJ, Lakshminrusimha S, Hedriana H, Albertson T. Pregnancy and Severe ARDS with COVID-19: Epidemiology, Diagnosis, Outcomes and Treatment. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2023 Mar 7; 101426.  
DOI: 10.1016/j.siny.2023.101426. Epub ahead of print.  
PMID: 36964118; PMCID: PMC9990893.



Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) у беременных – это подтип ОРДС, который быстро распространяется и приобретает клиническую значимость в условиях глобальных вспышек вызванных различными патогенами респираторных вирусных инфекций, среди которых грипп H1N1, тяжелый острый респираторный синдром (SARS), ближневосточный респираторный синдром (MERS) и вызвавший последнюю пандемию COVID-19. Беременность – фактор риска тяжелого вызванного вирусной инфекцией ОРДС, который обычно связан с неблагоприятными последствиями для матери и плода, такими как задержка внутриутробного развития, преждевременные роды и самопроизвольный выкидыш. Есть предположение, что физиологические изменения во время беременности, дополнительно усугубляемые механическими и иммунологическими изменениями, могут влиять на развитие ОРДС при вирусной пневмонии. В основе развития субфенотипа ОРДС при COVID-19 лежат те же молекулярные механизмы, что и в основе развития осложнений беременности. Они вызывают иммунную дисрегуляцию и повреждение эндотелия/микрососудистое повреждение (например, при преэклампсии), что может отчасти объяснять преимущественно неблагоприятные последствия тяжелой инфекции COVID-19 у матери для матери и плода. Сейчас имеющиеся диагностические критерии и методы лечения ОРДС не учитывают физиологические адаптации, которые характерны только для беременных, а также взаимодействие между плодом и организмом матери. Установлено, что лечение с использованием стратегии защитной вентиляции легких улучшает клинические исходы у взрослых с ОРДС, однако может отрицательно влиять на взаимодействие между плодом и организмом матери при ОРДС у беременных. Специфической фармакотерапии для улучшения исходов у беременных с ОРДС пока не существует. Есть сведения о применении вспомогательных методов лечения, предполагающих использование иммуномодуляторов и

противовирусных препаратов для лечения COVID-19 у беременных, однако данные об их эффективности и безопасности отсутствуют.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36964118/>

### Влияние различий в уровне прогестерона на репродуктивные исходы при применении вспомогательных репродуктивных технологий: от молекулярных механизмов к стратегиям лечения

Pitner I, Mikuš M, Šprem Goldštajn M, Laganà AS, Chiantera V, Ferrari F, Shah M, D'Alterio MN, Vitale SG, Angioni S. Effects of different progesterone levels on reproductive outcomes in assisted reproductive technologies: from molecular basis to treatment strategies. *Gynecol Endocrinol.* 2023 Dec; 39 (1): 2190806. DOI: 10.1080/09513590.2023.2190806. PMID: 36963420.



**Цель.** Целью настоящего обзора было представить общую информацию о влиянии уровня прогестерона на репродуктивный исход у пациенток, получающих лечение с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

**Методы.** Выполнен расширенный поиск литературных источников в основных электронных базах данных (MEDLINE, EMBASE, Web of Science) с целью определить влияние повышения уровня прогестерона на разных стадиях цикла на частоту наступления беременности в результате экстракорпорального оплодотворения. В обзоре также представлена информация о различиях в повышении уровня прогестерона и его интерпретации у женщин с нормальным и слабым ответом на терапию.

**Результаты.** После тщательной оценки и применения выбранной стратегии поиска в обзор были включены 15 статей, в которых речь шла о факторах, потенциально способных повлиять на повышение уровня прогестерона до инъекции хорионического гонадотропина человека, и различных пороговых показателях, при превышении которых происходило снижение частоты наступления беременности. Кроме того, повышение уровня прогестерона на 2-й или 3-й день цикла можно расценивать как маркер повышения уровня прогестерона в поздней фолликулярной фазе, связанного со снижением частоты наступления беременности.

**Заключение.** Несмотря на наличие литературных данных, подтверждающих отрицательное влияние повышенного уровня прогестерона на результаты переноса свежих эмбрионов, важность измерения уровня

прогестерона в повседневной практике вызывает сомнения в связи с отсутствием данных рандомизированных контролируемых исследований. Имеющиеся данные подтверждают отрицательное влияние повышения уровня прогестерона в различных группах женщин, однако необходимость определения различных пороговых значений и продолжительности воздействия высокого уровня прогестерона по-прежнему существует. Потребность в пороговых значениях для различных когорт женщин и вариативность результатов анализов усложняют процесс принятия решений.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36963420/>

### Отклонения от нормы метаболического профиля сыворотки крови на ранних сроках беременности у женщин, у которых через два года после родов развился предиабет

Muhli E, Benchraka C, Lotankar M, Houuttu N, Niinikoski H, Lahti L, Laitinen K. Aberrations in the early pregnancy serum metabolic profile in women with prediabetes at two years postpartum. *Metabolomics*. 2023 Mar 24; 19 (4): 20. DOI: 10.1007/s11306-023-01994-z. PMID: 36961590; PMCID: PMC10038958.



**Введение.** Отклонение от нормы уровня циркулирующих в организме метаболитов связывают с диабетом и сердечно-сосудистым риском.

**Цель.** Установить, различаются ли метаболомные профили сыворотки крови на ранних и поздних сроках беременности у женщин, у которых через два года после родов развивается предиабет, и женщин, у которых сохраняется нормогликемия.

**Методы.** ЯМР-метабомику использовали для измерения уровня 228 метаболитов в сыворотке крови женщин, которые имели избыточную массу тела до беременности, на ранних и поздних сроках беременности. Сосуществующие друг с другом группы метаболитов сравнивали у женщин, у которых через два года после родов был предиабет (n=40) или не было предиабета (n=138). Метод случайного леса (Random Forests) использовали для прогнозирования развития предиабета, выполняли оценку корреляционных связей между уровнем метаболитов и показателями гликемии (уровни глюкозы и инсулина натощак, индекс НОМА2-IR и уровень HbA<sub>1c</sub>) и высокочувствительного С-реактивного белка в послеродовом периоде.

**Результаты.** Женщины с предиабетом имели более высокую концентрацию малых частиц ЛПВП, липидов в малых частицах ЛПВП, фосфолипидов в малых частицах ЛПВП и свободного холестерина в малых частицах ЛПВП на ранних сроках беременности (p=0,029; с поправкой на индекс массы тела до беременности p=0,094). Уровни связанных с малыми частицами ЛПВП метаболитов также прямо коррелировали с маркерами инсулинорезистентности в послеродовом периоде. Аналогичные связи для уровней метаболитов на поздних сроках беременности выявлены не были. При-

менение метода случайного леса к уровням метаболитов в сыворотке и клиническим переменным на ранних сроках беременности продемонстрировало достаточный потенциал для прогнозирования развития предиабета в послеродовом периоде (площадь под ROC-кривой 0,668).

**Выводы.** Повышение концентрации малых частиц ЛПВП в сыворотке крови на ранних сроках беременности связано с развитием предиабета и инсулинорезистентности спустя два года после родов. Метаболомный профиль сыворотки крови, полученный во время беременности, может быть использован для выявления женщин с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36961590/>

### Первичная эндометриальная стромальная саркома с инвазией в многочисленные органы после гистерэктомии: клинический случай

Chen N, Gong M, Lai W, Ling L, Liu Q. Primary ovarian endometrial stromal sarcoma after hysterectomy associated with multiple organ invasion: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Mar 24; 102 (12): e33306. DOI: 10.1097/MD.0000000000033306. PMID: 36961184; PMCID: PMC10036030.



**Актуальность.** Эндометриальная стромальная саркома (ЭСС) – это редкое заболевание, частота которого у пациенток со злокачественными новообразованиями матки составляет менее 1%. ЭСС низкой степени злокачественности составляет лишь 0,2% случаев злокачественных опухолей женских половых органов. Первичная ЭСС низкой степени злокачественности с внematочной локализацией встречается еще реже – описаны лишь несколько клинических случаев. В статье представлен случай первичной ЭСС низкой степени злокачественности с внematочной локализацией, демонстрирующей инвазию в многочисленные органы после гистерэктомии. Это первый случай, описанный в провинции Цзянсу в Китае.

**Вопросы, беспокоящие пациента.** При первичном обследовании 42-летней нерожавшей женщины с умственной отсталостью выявлены умеренные нерегулярные вагинальные кровотечения, боли в животе и вздутие, а также частое мочеиспускание в течение 2 сут. За шесть лет до этого она перенесла тотальную гистерэктомию и билатеральную сальпингэктомию из-за миомы матки. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография брюшной полости и малого таза выявили некие солидные многокамерные образования в полости таза и брюшной полости.

**Диагноз.** Гистопатологическое исследование биоптата подтвердило диагноз «ЭСС низкой степени злокачественности в отсутствие выраженного эндометриоза». У пациентки диагностировали первичную ЭСС низкой степени злокачественности с внematочной локализацией III стадии по FIGO.

**Вмешательства.** Выполнены хирургическое лечение и гистопатологическое исследование.

**Исход.** После операции пациентка получала инъекции лейпрорелина ацетата в составе микросфер с замедленным высвобождением (3,75 мг раз в 4 нед), при этом она отказалась от дальнейшего проведения радиотерапии.

**Выводы.** Диагностировать первичные ЭСС низкой степени злокачественности с внематочной локализацией сложно из-за непредсказуемости их локализации и негинекологических признаков и симптомов. Для лечения ЭСС низкой степени злокачественности рекомендованы тотальная гистерэктомия и билатеральная сальпингэктомия, а объем дополнительных хирургических вмешательств в связи с внематочной локализацией опухоли зависит от стадии заболевания и операбельности опухоли.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36961184/>

### Популяционная динамика, цитокины плазмы и центрифугирование тромбоцитов: технические и социально-демографические аспекты «омоложения яичников»

Sills ES, Tan SL. Population Dynamics, Plasma Cytokines and Platelet Centrifugation: Technical and Sociodemographic Aspects of 'Ovarian Rejuvenation'. Clin Pract. 2023 Mar 10; 13 (2): 435-441. DOI: 10.3390/clinpract13020039. PMID: 36961064; PMCID: PMC10037579.



Несмотря на то, что с 1980-х годов передовые репродуктивные технологии стали значительно более сложными, эффективными и доступными, практикующие врачи всегда оказываются в терапевтическом «тупике», когда достигает предела овариальный резерв. Независимо от надежд, связанных с фертильностью, снижение и в конечном итоге прекращение выработки эстрогена яичниками означает наступление менопаузы, сопровождающееся колоссальными физиологическими изменениями и общим снижением продуктивности. Поскольку женщины живут все дольше и откладывают материнство на более поздний срок, число пострадавших пациенток как никогда велико. Ввиду проблем, связанных с традиционной заместительной гормональной терапией и ограничениями экстракорпорального оплодотворения, было бы целесообразно разработать действенный метод рекрутирования первичных половых клеток и получения ооцитов de novo. Подтверждающие концепцию клинические случаи и клинические исследования обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы (PRP) и полученного из нее концентрата цитокинов предлагают способ достижения этой цели. Однако PRP-терапия яичников связана с рядом неприятных проблем, из-за которых к «омоложению яичников» относятся с осторожностью, когда связанные с ним вопросы выходят в терапевтическую плоскость. В настоящей статье пред-

ставлен обзор основных особенностей выделения/обработки человеческих овариальных стволовых клеток в лабораторных условиях, подтверждена необходимость гармонизации лабораторных протоколов. С учетом знаний о процессах регенерации, заимствованных из других дисциплин, особое внимание уделено центрифугированию образцов, обработке тромбоцитов и обогащению концентрата цитокинов плазмы. Поскольку совершенствование такого подхода к омоложению обещает перепрограммировать физиологию яичников у взрослых, вполне вероятно разрушение сложившихся парадигм лечения бесплодия, а также нарушений, связанных с менопаузой и, возможно, женским здоровьем в целом. Таким образом, усиление роли в репродуктивной биологии и клинической практике рассмотрено в более широком социальном и демографическом контексте.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36961064/>

### Прогностическая ценность тромбокрита и других индикаторов инфекции при послеоперационных инфекциях у пациенток с эпителиальным раком яичников

Kong X, Liu K. The Predictive Value of PCT and Other Infection Indicators in Postoperative Infection of Epithelial Ovarian Cancer. Infect Drug Resist. 2023 Mar 17; 16: 1521-1536. DOI: 10.2147/IDR.S399666. PMID: 36960392; PMCID: PMC10029970.



**Цель.** Изучить прогностическую ценность уровня лейкоцитов в крови, С-реактивного белка (СРБ) и тромбокрита при инфекционных осложнениях хирургического лечения эпителиального рака яичников, построить ROC-кривые и номографическую модель для предсказания.

**Пациенты и методы.** В исследование включены клинические данные пациенток с эпителиальным раком яичников, проходивших лечение в больнице Шэньцзин с августа 2019 г. по август 2022 г. Значения уровня лейкоцитов в крови, СРБ и тромбокрита, полученные в первые, третьи и пятые сутки после операции, подвергали статистическому анализу, после чего строили ROC-кривые. С помощью многомерного логистического регрессионного анализа определены независимые оказывающие воздействие факторы, построена персонализированная номографическая модель для прогнозирования развития послеоперационных осложнений, выполнена проверка результатов с использованием корректировочной кривой.

**Результаты.** В исследование были включены 116 пациенток. Полученные после хирургического лечения значения уровня лейкоцитов в крови, СРБ и тромбокрита сравнивали между двумя группами, при этом различия между значениями, полученными на третьи и пятые сутки после операции, были значимыми. Площадь под ROC-кривой для значений, полученных на

пятые сутки после операции, составила 0,739, 0,838 и 0,804 соответственно, что представляло собой лучший результат по сравнению с результатом для значений, полученных на третьи сутки после операции. Среди всех показателей ценность СРБ была самой высокой. Прогностическая ценность комбинированной оценки уровня лейкоцитов в крови, СРБ и тромбокрит, проведенной на пятые сутки после операции, была выше прогностической ценности каждого из показателей в отдельности, измеренного на пятые сутки после операции. Построена номографическая модель для пятых суток после операции, при этом ROC-анализ показал, что у нее хорошие показатели дифференцирования.

**Выводы.** Уровень лейкоцитов в крови, СРБ и тромбокрит эффективно предсказывают развитие послеоперационных осложнений, при этом СРБ приобретает наибольшую диагностическую ценность на пятые сутки после операции, а ценность комбинированного анализа выше ценности каждого показателя в отдельности. Номографическая модель, построенная для комбинации показателей, измеренных на пятые сутки после операции, позволяет оценить персональный риск.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36960392/>

### **Внутриматочное введение обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы бесплодным женщинам с тонким эндометрием, подвергающимся внутриматочной инсеминации: рандомизированное открытое контролируемое исследование**

Pandey D, Bajaj B, Kapoor G, Bharti R. Intrauterine instillation of autologous platelet-rich plasma in infertile females with thin endometrium undergoing intrauterine insemination: an open-label randomized controlled trial. *AJOG Glob Rep.* 2023 Feb 9; 3 (2): 100172. DOI: 10.1016/j.xagr.2023.100172. PMID: 36960130; PMCID: PMC10027558.



**Актуальность.** Тонкий эндометрий у бесплодных пациенток всегда представлял собой проблему для лечащего врача-репродуктолога.

**Цель.** Целью настоящего исследования было оценить влияние внутриматочного введения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы на толщину и васкуляризацию эндометрия у бесплодных пациенток с тонким эндометрием, подвергающихся внутриматочной инсеминации со стимуляцией яичников.

**Дизайн исследования.** В это проспективное рандомизированное контролируемое исследование были включены 120 женщин в возрасте от 21 до 37 лет с тонким (толщиной <7 мм) эндометрием в одном или более циклах стимуляции яичников или ранее получавшие традиционное лечение эстрадиола валератом, которым выполняли внутриматочную инсеминацию со стимуляцией яичников. Женщин случайным образом распределяли в основную группу А и контрольную группу Б,

фиксируя исходные показатели толщины и васкуляризации эндометрия. Пациенткам из группы А в день начала стимуляции внутриматочно вводили обогащенную тромбоцитами аутологичную плазму, а пациенткам из группы Б давали эстрадиола валерат. Повторную оценку показателей эндометрия выполняли в день проведения внутриматочной инсеминации. Эти процедуры повторяли на протяжении трех циклов или до момента наступления беременности. Показатели фиксировали в обеих группах. В качестве основного показателя эффективности рассматривали изменение толщины и васкуляризации эндометрия, а в качестве вторичных конечных точек – показатели частоты наступления биохимической и клинической беременности.

**Результаты.** В группе А средняя толщина эндометрия до введения обогащенной тромбоцитами плазмы составляла 4,66±0,79 мм, она значительно увеличивалась до 7,47±0,85 мм после введения обогащенной тромбоцитами плазмы ( $p<0,05$ ) на протяжении трех циклов. Такое увеличение значительно превышало рост, наблюдаемый в группе Б. В группе А имело место значимое увеличение васкуляризации по сравнению с группой Б ( $p<0,05$ ). Показатели частоты наступления биохимической и клинической беременности в группе А составили 23,73% и 18,64%, соответственно, они были значительно выше показателей пациенток из группы Б.

**Выводы.** Применение обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы – это новый перспективный и легкодоступный метод лечения бесплодных женщин с тонким эндометрием, которым не помогают традиционные методы лечения. Использование такой плазмы в программах внутриматочной инсеминации может снизить издержки и уменьшить психологическое напряжение в этой группе женщин за счет снижения потребности в применении более сложных методов, таких как экстракорпоральное оплодотворение и суррогатное материнство.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36960130/>

### **Индекс массы тела обратно коррелирует с частотой благоприятных перинатальных исходов после экстракорпорального оплодотворения у пациенток с синдромом поликистозных яичников: исследование в национальном масштабе**

Hynes JS, Weber JM, Truong T, Acharya KS, Eaton JL. Body mass index is negatively associated with a good perinatal outcome after in vitro fertilization among patients with polycystic ovary syndrome: a national study. *F S Rep.* 2022 Dec 2; 4 (1): 77-84. DOI: 10.1016/j.xfre.2022.11.014. PMID: 36959962; PMCID: PMC10028420.



**Цель.** Оценить связь между индексом массы тела (ИМТ) и частотой благоприятных перинатальных исходов после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

**Дизайн.** Ретроспективное когортное исследование с использованием данных из Системы отчетности о клинических результатах Общества вспомогательных репродуктивных технологий за 2012–2015 гг.

**Условия.** Исследование на базе клиник по лечению бесплодия.

**Пациенты.** Чтобы идентифицировать пациенток, имеющих наибольшую вероятность СПКЯ, в исследование включили женщин, у которых было диагностировано нарушение овуляции и которые имели уровень антимюллерова гормона в сыворотке выше 4,45 нг/мл. Критериями исключения были возраст старше 41 года, диагностированное снижение овариального резерва, результаты преимплантационного генетического тестирования, а также отсутствие сведений об ИМТ или первичном исходе.

**Вмешательства.** Нет.

**Основные показатели исхода.** Благоприятный перинатальный исход, определяемый как рождение одного живого ребенка с массой тела при рождении  $\geq 2500$  г и  $\leq 4000$  г на сроке  $\geq 37$  нед.

**Результаты.** В анализ включили 9521 свежий аутологичный цикл ЭКО у 8351 женщины. У женщин с СПКЯ доля циклов с благоприятным перинатальным исходом обратно коррелировала с ИМТ: 25,1% при недостаточной массе тела, 22,7% при нормальной массе тела, 18,9% при избыточной массе тела, 18,4% при ожирении 1-й степени, 14,9% при ожирении 2-й степени и 12,2% при ожирении 3-й степени (морбидном). После применения поправки на факторы, искажающие результаты, было установлено, что у женщин с самым высоким ИМТ шансы на благоприятный перинатальный исход на 51% ниже, чем у женщин с нормальной массой тела (скорректированное отношение шансов 0,49, 95% доверительный интервал 0,36–0,67).

**Выводы.** У женщин с СПКЯ, которым был выполнен свежий перенос в аутологичном цикле ЭКО, шансы на благоприятный перинатальный исход уменьшаются с увеличением ИМТ. Женщинам с СПКЯ следует объяснять, что их шансы на благоприятный перинатальный исход снижаются с увеличением массы тела.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36959962/>

## Влияние наличия родов в анамнезе на частоту преждевременных родов при многоплодной беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения

Awadalla MS, Salem WH, Ho JR, Cortessis VK, Ahmady A, Paulson RJ. Effects of parity on preterm delivery in twin gestations conceived with in vitro fertilization. *F S Rep.* 2023 Jan 21; 4 (1): 49-54. DOI: 10.1016/j.xfre.2023.01.005.

PMID: 36959955; PMCID: PMC10028473.



**Цель.** Выявить связь между акушерским анамнезом и сроком наступления родов при многоплодной беременности.

**Дизайн.** Ретроспективное когортное исследование с использованием базы данных Системы отчетности о клинических результатах Общества вспомогательных репродуктивных технологий США.

**Условия.** Исследование клинических данных.

**Пациенты.** Пациентки, которым было выполнено экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) в США и у которых родились живые близнецы.

**Вмешательства.** Нет.

**Основные показатели исхода.** Основными показателями исхода являются медианный срок наступления родов и частота преждевременных родов (до 37 нед).

**Результаты.** Медианный срок наступления родов, завершившихся рождением зачатых с помощью ЭКО близнецов, составил 36,3 (межквартильный размах 34,4–37,6) нед для нерожавших женщин, 35,9 (34,0–37,1) нед для рожавших женщин, у которых ранее имели место преждевременные роды, и 36,7 (35,1–37,7) нед для женщин, у которых ранее имели место роды в срок. Частота преждевременных родов составила 61% для рожавших женщин, 70% рожавших женщин, у которых ранее имели место преждевременные роды, и 55% для женщин, у которых ранее имели место роды в срок.

**Выводы.** У рожавших женщин без преждевременных родов в анамнезе частота преждевременных родов при следующей многоплодной беременности была ниже, чем у нерожавших женщин. При этом у нерожавших женщин частота преждевременных родов была ниже, чем у рожавших женщин с преждевременными родами в анамнезе.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36959955/>