

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

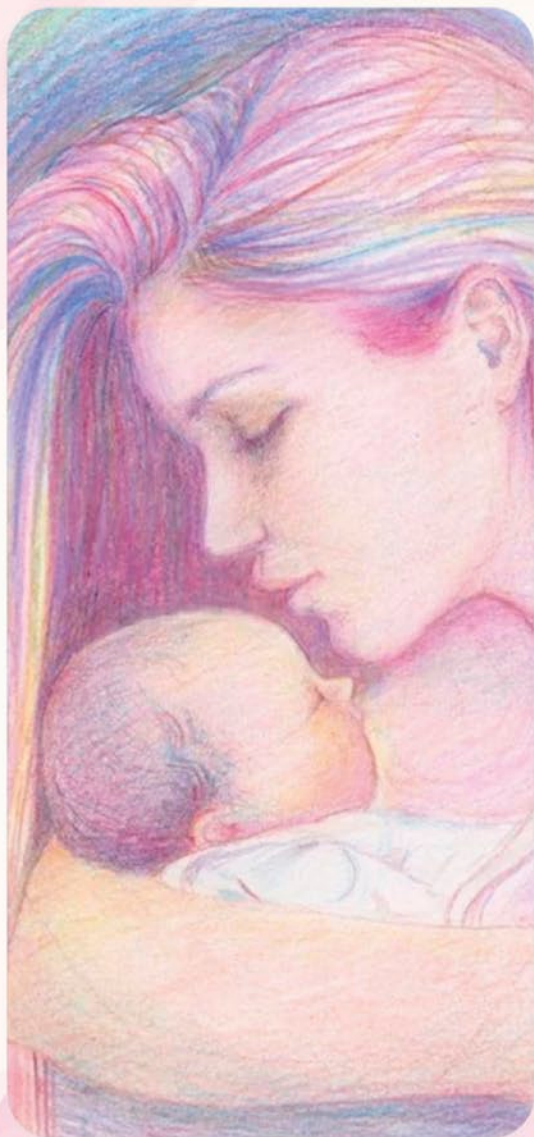
№ 3 / 2023



Modern
GYNECOLOGY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ГИНЕКОЛОГИЯ (1)



- Оригинальные статьи
- Клинические исследования
- Школа практикующих врачей
- Конгрессы, конференции
- Новости медицины



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Научный сайт журнала
www.med-alfabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции
Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720 Б

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Современная гинекология»
Ирина Владимировна Климова
klimova.medalfavit@mail.ru

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индекс 014517.

Периодичность: 40 номеров в год.

Подписано в печать 15.03.2023.
Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2022

Содержание

- 8 Предиктивный подход к менеджменту женщин, страдающих гиперплазией эндометрия без атипии
М. Р. Оразов, Р. Е. Орехов, Л. М. Михалёва, И. А. Муллина
- 14 Применение комбинированных оральных контрацептивов у больных эндометриозом
И. В. Кузнецова
- 22 Патогенетические механизмы периодических болей у женщин
О. В. Курушина, Л. В. Ткаченко, А. С. Юстус, О. А. Лисина
- 26 Современные возможности лечения железодефицитной анемии у пациенток с аномальными маточными кровотечениями
Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, М. А. Яхонтова, С. Н. Максимов, К. А. Пуряева, И. А. Делеске
- 30 Роль фактора эндометрия в повторных неудачах имплантации (обзор литературы)
Н. М. Подзолкова, Н. Л. Шамугия, П. М. Варлакова
- 37 Антимюллеровский гормон предиктор менопаузы?
Я. З. Зайдиева
- 42 Оценка риска развития синдрома задержки развития плода у беременных в Республике Мордовия
Н. А. Тюрина, Е. А. Давыдова, К. И. Плешкова, Е. М. Шиндакова, Е. А. Панкратова
- 46 Современные особенности течения родов при преждевременном излитии околоплодных вод при доношенной беременности
М. А. Каганова, Н. В. Спиридонова, Т. И. Каганова, С. В. Нестеренко
- 56 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II квартал) по специальностям:

- 14.01.06 Психиатрия (медицинские науки),
14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки),
14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки),
14.01.28 Гастроэнтерология (медицинские науки),
3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки),
3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
3.1.24 Неврология (медицинские науки),
3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),

- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Тапильская Н. И., Мельников К. Н., Кузнецова И. А., Глушаков Р. И. Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение. *Медицинский алфавит*. 2020; (4): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-6-10>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

'Modern Gynecology' Project Manager

Irina Klimova
klimova.medalfavit@mail.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office. All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher. The Editorial Office is not responsible for the content of ads. Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data. The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article. Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article. Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 40 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 15 March 2023.

© 2022 Medical Alphabet

Contents

- 8 Predictive approach to the management of women with endometrial hyperplasia without atypia**
M. R. Orazov, R. E. Orekhov, L. M. Mikhaleva, I. A. Mullina
- 14 The use of combined oral contraceptives in patients with endometriosis**
I. V. Kuznetsova
- 22 Pathogenetic mechanisms of periodic pain in women**
O. V. Kurushina, L. V. Tkachenko, A. S. Uystus, O. A. Lisina
- 26 Modern options for the treatment of iron deficiency anemia in patients with abnormal uterine bleeding**
L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova, M. A. Yakhontova, S. N. Maksimov, K. A. Puryaseva, I. A. Deleske
- 30 The role of endometrial factor in recurrent implantation failure (literature review)**
N. M. Podzolkova, N. L. Shamugia, P. M. Varlakova
- 37 Is AMH Prediction of Menopause?**
Ya. Z. Zaydieva
- 42 Assessment of the risk of developing fetal development delay syndrome pregnant women in the Republic of Mordovia**
N. A. Tyurina², E. A. Davydova, K. I. Pleshkova, E. M. Shindakova, E. A. Pankratova
- 46 Modern features of the delivery complicated premature rupture of membrane at term**
M. A. Kaganova, N. V. Spiridonova, T. I. Kaganova, S. A. Nesterenko
- 56 Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 14.01.06 Psychiatry (Medical sciences),
- 14.03.09 Clinical Immunology, Allergology (Medical sciences)
- 01.14.13 Radiation Diagnostics, Radiation Therapy (Medical sciences),
- 14.01.28 Gastroenterology (Medical sciences),
- 3.1.4 Obstetrics and Gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, Radiation Therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal Medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),

- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical Laboratory Diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and Maxillofacial Surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and Narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious Diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation Diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and Dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation Medicine, Sports Medicine, Exercise Therapy, Balneology and Physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Tapilskaya N. I., Mel'nikov K. N., Kuznetsova I. A., Glushakov R. I. Placental insufficiency and fetal growth restriction: etiology, prevention, and treatment. *Medical alphabet*. 2020; (4): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-6-10>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., зам. ген. директора по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+» (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Современная гинекология»

Главный редактор серии «Современная гинекология»

Кузнецова Ирина Всеволодовна (Москва), д.м.н., проф., зам. ген. директора по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+», президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов, терапевтов (МАГЭТ)

Балан Вера Ефимовна (Москва), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, рук. научно-поликлинического отделения ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Буянова Светлана Николаевна (Москва), д.м.н., проф., врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология», зав. гинекологическим отделением ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Громова Ольга Алексеевна (Москва), д.м.н., проф., клинический фармаколог, науч. рук. института фармакоинформатики при ФИЦ «Информатика и управление» РАН, проф. кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ИВГМА», зам. директора по научной работе РСЦ Института микроразделов ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Дикке Галина Борисовна (Санкт-Петербург), д.м.н., доцент, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева»

Зайдиева Яна Зайдиевна (Москва), д.м.н., проф., рук. отдела гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Каткова Надежда Юрьевна (г. Нижний Новгород), д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПМУ» Минздрава России

Попов Александр Анатольевич (Москва), д.м.н., проф., зав. отделением эндоскопической хирургии ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Пустотина Ольга Анатольевна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева»

Роговская Светлана Ивановна (Москва), д.м.н., проф., врач высшей квалификационной категории, проф. кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

Тапильская Наталья Игоревна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., в.н.с. отдела репродуктологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, проф. кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СПб ГПМУ» Минздрава России

Тихомиров Александр Леонидович (Москва), д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Ткаченко Людмила Владимировна (Волгоград), д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «ВолГМУ»

Хурсева Анна Борисовна (г. Курск), д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии ИНО ФГБОУ ВО «Курский ГМУ»

Чернуха Галина Евгеньевна (Москва), д.м.н., проф., рук. отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова»

Шукина Наталья Алексеевна (Москва), д.м.н., проф., г.н.с. гинекологического отделения ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Editor-in-Chief

Petrikov S.S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DM Sci (habil.), prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci (habil.), prof., National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DM Sci (habil.), prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), prof., vice president of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci (habil.), prof., Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci (habil.), prof., First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DM Sci (habil.), prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), prof., deputy General Director for Research of Vitbiomed+ Co. (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci (habil.), prof., RAS corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., prof., Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RAS acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci (habil.), prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Modern Gynecology' series

Editor-in-Chief of 'Modern Gynecology' series

Kuznetsova I.V., DM Sci (habil.), prof., deputy General Director for Research of Vitbiomed+ Co., president of International Association of Gynecologists, Endocrinologists, Therapists, Moscow, Russia

Balan V.E., DM Sci (habil.), prof., vice-president of the Russian Menopause Association, head of scientific and Polyclinic Dept of Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Buyanova S.N., DM Sci (habil.), prof., MD of highest qualification category in the specialty 'Obstetrics and Gynecology', head of Gynecological Dept of Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Gromova O.A., DM Sci (habil.), prof., clinical pharmacologist, scientific head of Institute of Pharmacoinformatics at the Federal Research Center 'Informatics and Control' of RAS, prof. at Dept of Pharmacology of Ivanovo State Medical Academy, deputy director for research of UNESCO Institute of Micronutrients at Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Dicke G.B., DM Sci (habil.), associate prof., prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine of Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg, Russia

Zaydieva Ya.Z., DM Sci (habil.), prof., head of Gynecological Endocrinology Dept of Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Katkova N. Yu., DM Sci (habil.), associate prof., head of Obstetrics and Gynecology Dept of Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Popov A.A., DM Sci (habil.), prof., head of Endoscopic Surgery Dept of Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Pustotina O.A., DM Sci (habil.), prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine of Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg, Russia

Rogovskaya S.I., DM Sci (habil.), prof., MD of highest qualification category, prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Tapilskaya N.I., DM Sci (habil.), prof., freelance researcher of Reproductology Dept of Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology n.a. D.O. Ott, prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Tikhomirov A.L., DM Sci (habil.), prof., prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty of Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Tkachenko L.V., DM Sci (habil.), prof., head of Obstetrics and Gynecology Dept at Faculty of Advanced Training for Doctors of Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Khuraseva A.B., DM Sci (habil.), prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology of Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Chernukha G.E., DM Sci (habil.), prof., head of Dept of Gynecological Endocrinology of National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

Shchukina N.A., DM Sci (habil.), prof., chief researcher at Gynecological Dept of Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Предиктивный подход к менеджменту женщин, страдающих гиперплазией эндометрия без атипии

М. Р. Оразов¹, Р. Е. Орехов¹, Л. М. Михалёва², И. А. Муллина¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Проанализировать и обобщить полученные к настоящему времени научные данные, имеющиеся в современной литературе, о предиктивном подходе к менеджменту женщин, страдающих гиперплазией эндометрия без атипии.

Материал и методы. Выполнен поиск научной литературы в базах данных PubMed, CochraneLibrary, Science Direct, ELibrary, по ключевым словам, «гиперплазия и рак эндометрия», «патогенез», «факторы риска и рецидивы» за 2012–2022 годы.

Основные положения. Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – это распространенное заболевание, которое поражает женщин репродуктивного возраста и вызвано нарушением локального гормонального гомеостаза эндометрия. Несколько факторов, таких как возраст старше 35 лет, отсутствие беременности в анамнезе, ожирение, генетическая предрасположенность, сахарный диабет, ановуляторные циклы, заместительная, в том числе и менопаузальная, гормональная терапия (без прогестинового компонента) и иммуносупрессия, могут привести к развитию этого состояния. Современная предиктивная медицина может быть использована для выявления женщин с высоким риском развития этого заболевания и целевого скрининга и наблюдения, а также для составления индивидуальных планов лечения. В целом использование предиктивных подходов в менеджменте гиперплазии эндометрия без атипии может улучшить исходы лечения пациенток изучаемой когорты. **Заключение.** Доказано, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК) имеют не только высокую контрацептивную эффективность, но и рассматриваются в качестве средства патогенетически оправданной профилактики ГЭ без атипии и ее рецидивов. Гестоденсодержащие КОК признаны эффективным средством не только профилактики гиперплазии эндометрия, но и эндометриальной карциномы, при этом имеют абсолютно схожую эффективность с другими прогестинами, такими как левоноргестрел. Таким образом, КОК, содержащие гестоден, следует рассматривать как привлекательный вариант не только предупреждения от нежелательной беременности с высокой контрацептивной эффективностью, но средство для регуляции менструального цикла, минимизации кровотечений прорыва и профилактики ГЭ без атипии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперплазия эндометрия, предиктивная медицина, КОК, Линдинет.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictive approach to the management of women with endometrial hyperplasia without atypia

M. R. Orazov¹, R. E. Orekhov¹, L. M. Mikhaleva², I. A. Mullina¹

¹ RUDN University, Moscow, Russia

² Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

SUMMARY

Objective. Objective of this review is the systematic analysis and summarization the scientific data available in the current literature on the predictive approach to the management of women with endometrial hyperplasia without atypia.

Material and methods. Scientific literature was searched in PubMed, CochraneLibrary, Science Direct, and ELibrary databases using the keywords, endometrial hyperplasia and cancer, pathogenesis, risk factors, and recurrence for 2012–2022.

Framework. Endometrial hyperplasia (EH) is a common disease that affects women of reproductive age and is caused by a disturbance of the local hormonal homeostasis of the endometrium. Several factors, such as age over 35, lack of pregnancy history, obesity, genetic predisposition, diabetes mellitus, anovulatory cycles, hormone replacement therapy, including menopausal therapy (without the progestin component) and immunosuppression can lead to the development of this condition. Modern predictive medicine can be used to identify women at high risk for developing this condition and target screening and surveillance, as well as individualized treatment plans. Overall, the use of predictive in the management of endometrial hyperplasia without atypia may improve the treatment outcomes of the patients in the cohort studied.

Conclusion. Combined oral contraceptives (COCs) have been proven to have not only high contraceptive efficacy, but also to be considered as a pathogenetically justified prevention of EH without atypia and its recurrence. Gestoden-containing COCs are recognized as an effective means not only for the prevention of endometrial hyperplasia, but also for the prevention of endometrial carcinoma, while having absolutely similar efficacy to other progestins, such as levonorgestrel. Thus, OCs containing gestoden should be considered as an attractive option not only to prevent unwanted pregnancy with high contraceptive efficacy, but also to regulate the menstrual cycle, to minimize breakthrough bleeding and to prevent EH without atypia.

KEYWORDS: endometrial hyperplasia, predictive medicine, COCs, Lindinet.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

В промышленно развитых странах рак эндометрия (РЭ) представляет собой наиболее распространенную злокачественную опухоль женской репродуктивной системы [1]. Вместе с тем следует отметить, что среди наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин всех локализаций рак эндометрия занимает шестое место.

В 2020 году в мире верифицировано 417000 новых диагнозов эндометриальной карциномы [2]. Кумулятивный риск развития рака эндометрия в течение жизни составляет приблизительно 3%, а общая заболеваемость выросла на 132% за последние 30 лет, что отражает рост распространенности факторов риска, в частности ожирения в реализации кан-

церогенеза [3]. Согласно официальным данным за 2019 г., в России распространенность РЭ составляет 27 151 случай, это около 8 % в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения [4]. Предшественником эндометриоидной аденокарциномы эндометрия, которая составляет большинство случаев РЭ, является гиперплазия эндометрия, в частности, атипическая [1].

Гиперплазия эндометрия – это распространенное заболевание, которое поражает женщин репродуктивного возраста и характеризуется аномальным пролиферативным ростом железистого компартмента эндометрия при нарушении стромально-эндометриального соотношения. ГЭ – серьезная и актуальная проблема для женщин как в развитых, так и в развивающихся странах, которая, по данным литературы, ежегодно поражает около 200 000 женщин в Западной Европе [5]. Необходимость в неоднократных хирургических вмешательствах и негативное влияние на качество жизни делают эту проблему не просто актуальной, но и медико-социальной [6]. Кроме того, 40 % молодых женщин с гиперплазией эндометрия нуждаются в повторных внутриматочных вмешательствах, что может усугублять проблемы реализации репродуктивной функции, ассоциированные нарушением гистобиологического барьера у женщин репродуктивного возраста [7]. Крупное эпидемиологическое исследование, посвященное гиперплазии эндометрия, продемонстрировало, что средний возраст женщин, которым впервые устанавливается диагноз гиперплазии без атипии, варьирует от 40 до 54 лет, в то время как гиперплазия с атипией чаще всего встречается в возрастной когорте 60–64 лет, у женщин моложе 30 лет заболевание встречается довольно редко [8]. Это говорит о том, что возраст является одним из ключевых факторов риска развития гиперплазии эндометрия, что подчеркивает важность регулярного скрининга и мониторинга для женщин этих возрастных групп. Кроме того, важно отметить, что прогрессирование гиперплазии эндометрия до рака становится более вероятным в случае выявления атипии, поэтому своевременная диагностика и лечение имеют решающее значение.

Данное состояние вызывается дисбалансом в гормональном гомеостазе эндометрия, возникающим в результате бесконтрольной эстрогенной стимуляции при абсолютном или относительном дефиците прогестерона. Причинами гормонального дисбаланса служат множество различных заболеваний и состояний, ассоциированных с избытком эстрогенов как эндогенной, так и экзогенной природы [9, 10, 11]. В результате неравномерный рост железистого компартмента эндометрия приводит к аномальному соотношению желез и стромы и проявляется в виде целого ряда изменений в архитектонике желез эндометрия. При этом может наблюдаться целый спектр гистопатологических изменений различной степени, при которых атипичные признаки в клетках и ядрах варьируются [11, 12].

Ключевые факторы риска, ассоциированные с ГЭ, включают возраст старше 35, отсутствие беременности в анамнезе, ожирение, генетическую предрасположенность, сахарный диабет, ановуляторные циклы, в том числе вследствие СПКЯ или перименопаузы, опухоли яичников, такие как гранулезоклеточные, заместительную гормональную терапию и иммуносупрессию, например, у реципиентов почечного трансплантата

[9, 10, 13, 14]. Кроме того, у женщин с наследственным неполипозным колоректальным раком или синдромом Линча значительно повышен риск развития гиперплазии и рака эндометрия [15, 16]. Важно отметить, что безрецептурные БАДы или фитопрепараты могут в высоких концентрациях содержать молекулы агонистов рецепторов эстрогена и также приводить к развитию гиперплазии эндометрия [17].

Гиперплазия эндометрия характеризуется аномальным ростом эндометриальных желез по сравнению со здоровым пролиферативным эндометрием. Однако инвазия в строму эндометрия отсутствует. Диагноз верифицируется на основании результатов гистологического исследования образца ткани, полученного с помощью таких методов, как прицельная биопсия эндометрия или кюретаж. Система классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), обновленная в 2014 году, является наиболее часто используемой опцией для стратификации пациенток, страдающих ГЭ. Она различает ГЭ без атипии (доброкачественная/простая ГЭ) и ГЭ с атипией/эндометриальной интраэпителиальной неоплазией (EIN) [18]. Такая стратификация критически важна, поскольку менеджмент этих двух состояний полярно различается в зависимости от наличия или отсутствия ядерной атипии. ГЭ без атипии считается доброкачественным поражением, вызванным чрезмерным воздействием эстрогенов, которое не уравновешивается защитным или протективным действием прогестинов. Во многих случаях гиперпластические изменения эндометрия самостоятельно регрессируют при возобновлении физиологического/овуляторного менструального цикла на фоне нормализации уровня прогестерона [19]. ГЭ без атипии редко трансформируется в рак эндометрия (РЭ), в то время как ГЭ с атипией имеет высокий риск прогрессирования в канцерогенную форму болезни и рассматривается как истинное предраковое состояние. Исследование случай-контроль, включавшее 7947 женщин с диагнозом РЭ с 1970 по 2002 год, показало, что кумулятивный 20-летний риск прогрессирования составляет менее 5 % для ГЭ без атипии и 28 % для атипичной ГЭ [20].

Последние достижения в области предиктивной медицины открывают все новые и новые возможности для разработки более персонализированного подхода к менеджменту пациенток, страдающих гиперплазией эндометрия. Предиктивная медицина – это использование данных и аналитики для прогнозирования риска развития определенного состояния или заболевания у конкретного человека, а также для подбора соответствующего лечения [21]. Прогностические модели могут быть построены с использованием различных факторов, включая демографические данные пациенток, данные анамнеза и результаты лабораторных исследований. Эти модели можно использовать для прогнозирования вероятности прогрессирования состояния до более тяжелых форм гиперплазии или рака эндометрия, а также для выявления пациенток, которые, скорее всего, получат пользу от менее или более агрессивных вариантов менеджмента или тщательного наблюдения. Кроме того, предиктивная медицина может использоваться для мониторинга реакции на лечение и выявление пациенток, которые подвержены риску рецидива после лечения [21, 22, 23]. Это может помочь в принятии решений о дополнительном лечении или последующем наблюдении.

В целом использование предиктивного подхода в ведении женщин с гиперплазией эндометрия без атипии может улучшить результаты лечения этих пациенток за счет выявления пациенток с высоким риском рецидива и принятия решений о персонализированном лечении/мониторинге. Частота рецидивов ГЭ после достижения морфологического регресса варьирует от 13,7 до 43 % в различных популяциях пациенток [24, 25, 26]. Патогенез рецидивирующего течения до конца не изучен, но общепризнано, что рецидив возникает в результате сохраняющегося избыточного действия эстрогенов на фоне отсутствия протективного эффекта прогестерона в сочетании с генетическими aberrациями [24, 25, 26]. В-клеточная лимфома 2 (BCL2) и BCL2-ассоциированный X белок (BAX) – белки, участвующие в регуляции запрограммированной клеточной смерти. И было показано, что оба они значительно снижены в железах эндометрия, но повышены в строме у пациенток с полной регрессией ГЭ после успешной терапии, соответственно именно эти белки играют ключевую роль в рецидивирующем течении пролиферативного процесса [27–30].

Традиционные методы лечения гиперплазии эндометрия, согласно отечественным и международным рекомендациям [31], подразумевают назначение гормональной терапии с использованием прогестагенов, причем эффективность максимально высока при использовании левоноргестрел-рилизинг внутриматочной системы. Женщинам, которые отказываются от левоноргестрел-рилизинг внутриматочной системы, возможно назначение пероральных прогестагенов в непрерывном или пролонгированном циклическом режиме. Лечение должно продолжаться не менее шести месяцев с контрольной оценкой гистологического состояния эндометрия каждые шесть месяцев [31, 32, 33].

Помимо традиционных методов лечения ГЭ без атипии, современная предиктивная медицина играет роль в выявлении пациенток с высоким риском развития этого состояния. Прогностические модели могут быть использованы для выявления женщин с высокой вероятностью развития гиперплазии эндометрия на основе таких факторов, как возраст, ожирение или наследственные факторы [34]. Эти модели можно использовать для целенаправленного скрининга и наблюдения, а также для составления индивидуальных планов лечения пациенток с высоким риском. Кроме того, генетические и биологические маркеры также могут использоваться для выявления женщин с повышенным риском перехода в злокачественную опухоль [11]. Таким образом, предиктивная медицина может помочь оптимизировать лечение гиперплазии эндометрия без атипии путем выявления пациенток, которые, скорее всего, получают пользу от раннего вмешательства и мониторинга.

Предиктивный противорецидивный менеджмент ГЭ без атипии должен базироваться на модификации образа жизни за счет нормализации массы тела (физические нагрузки и рациональное сбалансированное питание, снижение калоража на 30%) и устранения факторов риска, лечения ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии [31].

Одним из направлений предиктивного менеджмента пациенток с ГЭ без атипии, нуждающихся в контрацепции, может быть использование комбинированных оральных контрацептивов с контрацептивной целью, а также в целях

профилактики рецидива избыточной пролиферации или онкотрансформации. Было показано, что КОК показывают высокую протективную способность с позиции профилактики гиперплазии эндометрия, причем доказательные данные демонстрируют, что их использование может снизить риск развития РЭ на 50 % [35]. Этот защитный эффект может сохраняться в течение десятилетий даже после прекращения приема КОК у женщин, имеющих в анамнезе ГЭ без атипии [35, 36]. Помимо того, что КОК являются высокоэффективной и широко используемой формой контрацепции с широким противорецидивным профилем для женщин репродуктивного возраста с ГЭ без атипии, они также могут помочь в регуляции менструального цикла, снизить риск ановуляторных циклов и компенсировать недостаточность лютеиновой фазы, таким образом являясь эффективным средством профилактики гиперплазии и рака эндометрия [37, 38, 39]. Помимо этого, КОК могут быть назначены как средство контрацепции и профилактики ГЭ женщинам, имеющим в семейном анамнезе рак эндометрия, или тем, у кого есть другие дополнительные факторы риска. Исследования демонстрируют, что частота рецидивов простой гиперплазии эндометрия после назначения КОК не превышает 7–16 %, что сопоставимо по эффективности с оральными прогестинами [35, 40]. Исследования демонстрируют, что чем дольше период использования КОК, тем больше и значительно снижается риск развития РЭ. В среднем каждые 5 лет применения препарата приводят к снижению риска в 0,76 раза, следовательно, примерно через 10–15 лет риск снижается на 50 %. После прекращения приема профилактическое/протективное влияние продолжается более 30 лет [41]. Результаты недавнего (2021) исследования The Nurses' Health Cohort Study II, включившего 107069 женщин, показали, что использование КОК связано с более низким риском развития рака эндометрия (постоянное использование, HR 0,77 [95 % CI 0,65–0,91]; >10 лет использования, 0,43 [0,32–0,58] по сравнению с никогда не принимавшими КОК) [42].

В недавнем ретроспективном когортном исследовании оценивалась эффективность КОК в качестве терапии ГЭ без атипии у инфертильных женщин репродуктивного возраста по сравнению с оральными прогестинами. Исследование показало, что прием КОК ассоциируется с более высокой частотой ремиссии ГЭ по сравнению с пероральными прогестинами (94 против 86 %). Результаты также показали, что КОК приводили к сходной частоте наступления клинической беременности, живорождения по сравнению с пероральными прогестинами [40]. Несмотря на то что это исследование ретроспективное и для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие исследования, оно предоставляет ценную информацию для врачей амбулаторного звена и клиницистов из центров ВРТ в менеджменте женщин с ГЭ без атипии и бесплодием. Основным механизмом действия КОК заключается в стабилизации пульсирующей секреции рилизинг-гормонов гипоталамусом и предотвращении пиковой секреции ФСГ и ЛГ, что приводит к снижению интенсивности стероидогенеза в яичниках, таким образом оказывая антипролиферативные эффекты и вызывая секреторную трансформацию желез эндометрия, восстанавливая нормальное соотношение стромального и железистого компонентов [43].

При выборе гестагенного компонента КОК для лечения и профилактики ГЭ без атипии важно учитывать трансформирующую способность прогестинового компонента. Установлено, что секреторная трансформация эндометрия требует более низкой дозы препарата при использовании производных норэтистерона. Одним из привлекательных вариантов прогестинов, используемых в составе КОК, является гестоден – гестаген 3-го поколения, который имеет ряд преимуществ. Гестоден обладает высокой селективностью и высокой прогестагенной активностью, что особенно выражено в эндометрии и играет большую роль у пациенток с высоким риском развития ГЭ и ее рецидивирования [44, 45, 46]. Кроме того, гестоден обладает меньшей остаточной андрогенной активностью по сравнению с левоноргестрелом, гестагеном 2-го поколения, что особенно важно при менеджменте пациенток изучаемой когорты, так как может привести к снижению риска гирсутизма, акне и себореи [45]. КОК, содержащие этинилэстрадиол (ЭЭ) и гестоден, также реализуют свой терапевтический эффект путем восстановления чувствительности рецепторов к прогестерону в эутопическом эндометрии на фоне их приема. Дополнительным результатом длительного использования является уменьшение менструальных кровотечений и выраженности дисменореи [47]. Важно также отметить, что КОК, содержащие ЭЭ и гестоден, обладают слабым антиальдостероновым эффектом, что может помочь снизить частоту и выраженность эстрогензависимых побочных эффектов, таких как задержка жидкости (масталгия, увеличение веса), связанных с приемом КОК. Содержание 30 мкг ЭЭ в этих КОК сводит к минимуму риск прорывного кровотечения [47].

Таким образом, показанием к назначению КОК, содержащих ЭЭ и гестоден, являются контрацепция и профилактика рецидивов в группах высокого риска развития ГЭ без атипии. Важно отметить, что наличие атипических клеток в биоптате эндометрия является абсолютным противопоказанием к назначению КОК. Пациенткам, нуждающимся в контрацепции, начало противорецидивной терапии возможно сразу после достижения морфологического регресса ГЭ, подтвержденного результатами гистологического исследования на основании контрольной биопсии.

В нашей практике на основании собственных полученных данных был разработан алгоритм назначения КОК, содержащего 30 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена (Линдинет 30, ГЕДЕОН РИХТЕР), женщинам моложе 35 лет, *нуждающимся в контрацепции*, имеющим высокий риск гиперплазии и рака эндометрия, а также пациенткам с гиперпластическими процессами эндометрия без атипии в качестве профилактики рецидива. Для достижения максимального антипролиферативного эффекта рекомендован пролонгированный режим в течение 3 месяцев с последующим переходом на контрацептивный классический режим неограниченной длительностью терапии, пока женщина нуждается в контрацепции. Пациенткам старше 35 лет возможно назначение препарата Линдинет 20 (ГЕДЕОН РИХТЕР, 20 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена) по схожей схеме (пролонгированный режим от 3 до 6 месяцев) с последующим переходом на традиционный режим до достижения менопаузы (рис.).

Ключевыми персонифицированными преимуществами данного режима, кроме патогенетически оправданного



Рисунок. Алгоритм менеджмента пациенток с ГЭ без атипии

максимального антипролиферативного эффекта за счет выраженной секреторной трансформации, достигаемой использованием сильного прогестина гестодена в дозировке 75 мкг, являются регуляция менструального цикла, минимизация кровотечений прорыва и уменьшение частоты межменструальных ациклических кровянистых выделений, что, вне сомнения, реализуется за счет ЭЭ в составе Линдинет.

Заключение

ГЭ – это распространенное заболевание, которое поражает женщин репродуктивного возраста и вызвано нарушением гормонального гомеостаза эндометрия. Несколько факторов, таких как возраст старше 35 лет, отсутствие беременности в анамнезе, ожирение, генетическая предрасположенность, сахарный диабет, ановуляторные менструальные циклы, заместительная гормональная терапия и иммуносупрессия, могут привести к развитию этого состояния. Современная предиктивная медицина может быть использована для выявления женщин с высоким риском развития этого заболевания и целевого скрининга и наблюдения, а также для составления индивидуальных планов лечения. В целом использование предиктивного подхода в менеджменте гиперплазии эндометрия без атипии может улучшить исходы лечения пациенток за счет стратификации групп с высоким и низким риском и принятия персонифицированных решений.

Доказано, что комбинированные оральные контрацептивы имеют не только высокую контрацептивную эффективность, но и рассматриваются в качестве средства патогенетически оправданной профилактики ГЭ без атипии и ее рецидивов. Гестоденсодержащие КОК признаны эффективным средством не только профилактики гиперплазии эндометрия, но и эндометриальной карциномы, при этом имеют абсолютно схожую эффективность с другими прогестинами, такими как левоноргестрел. Таким образом, КОК, содержащие гестоден, следует расценивать как привлекательный вариант не только предупреждения от нежелательной беременности с высокой контрацептивной эффективностью, но и средство для регуляции менструального цикла, минимизации кровотечений прорыва и профилактики ГЭ без атипии.

Список литературы / References

1. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, Wallwiener M. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2022 Aug;306(2):407–421. DOI: 10.1007/s00404-021-06380-5. Epub 2022 Jan 10.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer. J. Clin.* 2021; 71: 209–49.
3. Crosbie E.J., Kitson S.J., McAlpine J.N., Mukhopadhyay A., Powell M.E., Singh N. (2022). Endometrial cancer. *Lancet* (London, England), 399(10333), 1412–1428.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с.
5. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzodova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). MNI OI them. P. A. Gertsena - branch of the Federal State Budgetary Institution "NMI's Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p.
6. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J. Gynecol. Oncol.* 2016;27(1): e8. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8
7. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Аракелов С.Э., Хамощина М.Б., Носенко Е.Н., Духин А.О., Токтар Л.Р., Читанова Ю.С., Орехов Р.Е., Абитова М.З. Факторы риска гиперпластических процессов эндометрия у женщин в репродуктивном возрасте // Трудный пациент. 2019;17(5):19–21.
8. Orazov M.R., Radzinsky V.E., Aralelov S.E., Khamoshina M.B., Nosenko E.N., Duhin A.O., Toktar L.R., Chitanava Yu.S., Orekhov R.E., Abitova M.Z. Risk factors for endometrial hyperplastic processes in women of reproductive age // Difficult patient. 2019;17(5):19–21.
9. Kadroglu P., Atalay C., Ozdemir O., Sari E.M. Prevalence of co-existing endometrial carcinoma in patients with preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015;9(10): QC 10–4.
10. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, Voigt LF, Weiss NS. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009 Jun;200(6):e78.e1–6.
11. Parkash V, Fadare O, Tamos C, McCluggage WG. Committee Opinion No. 631: Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Obstet. Gynecol.* 2015 Oct;126(4):897.
12. Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 19, 2022.
13. Оразов М.Р., Михалёва Л.М., Муллина И.А. Прогнозирование рецидивирующей гиперплазии эндометрия // Трудный пациент. 2021.19(7):6–8.
14. Orazov M. R., Mikhaleva L. M., Mullina I. A. Prediction of recurrent endometrial hyperplasia // Difficult patient. 2021.19(7):6–8.
15. van der Meer AC, Hanna LS. Development of endometrioid adenocarcinoma despite Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE Guideline on the Management of Endometrial Hyperplasia. *Clin. Obstet. 2017 Feb*;71(1):54–57.
16. Kaminski P, Bobrowska K, Pietrzak B, Bablok L, Wielgos M. Gynecological issues after organ transplantation. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2008 Dec;29(6):852–6.
17. Bobrowska K, Kaminski P, Cyganek A, Pietrzak B, Jabry-Zieniewicz Z, Durlik M, Paczek L. High rate of endometrial hyperplasia in renal transplanted women. *Transplant Proc.* 2006 Jan-Feb;38(1):177–9.
18. Niskakoski A, Pasanen A, Parkka N, Eldfors S, Lassus H, Renkonen-Sinisalo L, Kaur S, Mecklin JP, Bützow R, Peitmadäki P. Converging endometrial and ovarian tumorigenesis in Lynch syndrome: Shared origin of synchronous carcinomas. *Gynecol. Oncol.* 2018 Jul;150(1):92–98.
19. Mills AM, Sloan EA, Thomas M, Modesitt SC, Stoler MH, Atkins KA, Moskaluk CA. Clinicopathologic Comparison of Lynch Syndrome-associated and (Lynch-like) Endometrial Carcinomas Identified on Universal Screening Using Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016 Feb;40(2):155–65.
20. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;2012(8): CD000402.
21. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(2):407–421. DOI: 10.1007/s00404-021-06380-5
22. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol. Oncol.* 2012;125(2):477–482.
23. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013. 497(7447):67–73.
24. Elemento O. The future of precision medicine: towards a more predictive personalized medicine. *Emerg. Top. Life. Sci.* 2020;4(2):175–177. DOI: 10.1042/ETLS20190197
25. Hood L. How Technology, Big Data, and Systems Approaches Are Transforming Medicine. *Research-Technology Management.* 2019;62:24–30.
26. Schuster-Florenza Rose SM, Contrepols K, Monaghetti KJ, Zhou W, Mishra T, Mataraso S, et al. A longitudinal big data approach for precision health. *Nat Med.* 2019;25:792–804.
27. Orbo A, Ames M, Hancke C, Vereide AB, Pettersen I and Larsen K: Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. *Gynecol. Oncol.* 111: 68–73, 2008.
28. Gallos ID, Ganesan R and Gupta JK: Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet. Gynecol.* 121: 1165–1171, 2013.
29. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, Ganesan R and Gupta JK: LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Hum. Reprod.* 28: 2966–2971, 2013.
30. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A and Faquin WC: Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis and computerized morphometry. *J. Pathol.* 190: 462–469, 2000.
31. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, Weng LP and Eng C: Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J. Natl. Cancer. Inst.* 92: 924–930, 2000.
32. Upson K, Allison KH, Reed SD, Jordan CD, Newton KM, Swisher EM, Doherty JA and Garcia RL: Biomarkers of progestin therapy resistance and endometrial hyperplasia progression. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 207: 36–38, 2012.
33. Vereide AB, Kaino T, Sager G and Orbo A: BCL-2, BAX and apoptosis in endometrial hyperplasia after high dose gestagen therapy: a comparison of responses in patients treated with intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecol. Oncol.* 97: 740–750, 2005.
34. Клинические рекомендации МЗ РФ. Российское общество акушеров-гинекологов. Гиперплазия эндометрия, 2021. ID:646.
35. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Hyperplasia of the endometrium, 2021. ID:646.
36. Gallos ID, Ofinran O, Shehmar M, Coomarasamy A, Gupta JK. Current management of endometrial hyperplasia-a survey of United Kingdom consultant gynaecologists. *J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011 Oct;158(2):305–7.
37. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratnam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Dec;203(6):e47.e1–10.
38. Clarke MA, Long BJ, Sherman ME, et al. Risk assessment of endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia in women with abnormal bleeding and implications for clinical management algorithms. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(4):e49.e1–e49.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.032
39. Mueck A.O., Seeger H., Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: A systematic review. *Endocr. Relat. Cancer.* 2010;17(4):263–271.
40. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R: Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J. Gynecol. Oncol.* 2016;27: e8.
41. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Boffill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2(2): CD000154. Published 2019 Feb 11. DOI: 10.1002/14651858.CD000154.pub3
42. Huddleston HG, Dokras A. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *JAMA.* 2022;327(3):274–275. DOI: 10.1001/jama.2021.23769
43. Regidor PA. Clinical relevance in present day hormonal contraception. *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.* 2018;37(1):10.1515/hmbci-2018-0030. Published 2018 Oct 26. DOI: 10.1515/hmbci-2018-0030
44. Wang Y, Nisenblatt V, Tao L, Zhang X, Li H, Ma C. Combined estrogen-progestin pill is a safe and effective option for endometrial hyperplasia without atypia: a three-year single center experience. *J. Gynecol. Oncol.* 2019 May;30(3): e49.
45. Kamani M, Akgor U, Gültekin M. Review of the literature on combined oral contraceptives and cancer. *Cancermedicallscience.* 2022 Jun 23;16:1416. DOI: 10.3332/ecancer.2022.1416 PMID: 36072240; PMCID: PMC9377820
46. Burchardt NA, Shafir AL, Kaaks R, et al. Oral contraceptive use by formulation and endometrial cancer risk among women born in 1947–1964: the Nurses' Health Study II, a prospective cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 2021;36(8):827–839. DOI: 10.1007/s10654-020-00705-5
47. Bastianelli C, Faris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2017;10(3):315–326. DOI:10.1080/17512433.2017.1271708
48. Stanczyk FZ, Archer DF. Gestodene: a review of its pharmacology, potency and tolerability in combined contraceptive preparations. *Contraception.* 2014;89(4):242–252. DOI: 10.1016/j.contraception.2013.12.003
49. Кузнецова И.В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия // Трудный пациент. 2010;8(1–2):18–22.
50. Kuznetsova I. V. Possibilities of therapy of endometrial hyperplastic processes // Difficult patient. 2010;8(1–2):18–22.
51. Enriquez J, Garcia G, Herrero B, Larea F. The synthetic progestin, gestodene, affects functional biomarkers in neonatal rat osteoblasts through an estrogen receptor-related mechanism of action. *Endocr. Res.* 2017;42(4):269–280. doi:10.1080/07435800.2017.1294603
52. Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б., Мозговой С.И. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010;10(3):16–20.
53. Klynshkova T. V., Frolova N. B., Mozgovoy S. I. Clinical and morphological rationale for optimizing the treatment of patients with endometrial hyperplasia // Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist. 2010;10(3):16–20.

Статья поступила / Received 01.02.23
Получена после рецензирования / Revised 08.02.23
Принята в печать / Accepted 16.02.23

Сведения об авторах

Оразов Мекан Рахимбердыевич, д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии¹. E-mail: omekan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5342-8129

Орехов Роман Евгеньевич, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии¹. E-mail: romanorekhov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2775-9266

Михалёва Людмила Михайловна, заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф., директор². E-mail: mikhalevalm@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2052-914X

Муллина Ирина Александровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии¹. E-mail: 211irina2111@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-5773-6399

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва
² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва, Россия

Автор для переписки: Оразов Мекан Рахимбердыевич. E-mail: omekan@mail.ru

Для цитирования: Оразов М.Р., Орехов Р.Е., Михалёва Л.М., Муллина И.А. Предиктивный подход к менеджменту женщин, страдающих гиперплазией эндометрия без атипии. Медицинский алфавит. 2023; [3]: 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-8-13>

About authors

Orazov Mekan R., DM Sci (habil.), prof., prof. Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology¹. E-mail: omekan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5342-8129

Orekhov Roman E., assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology¹. E-mail: romanorekhov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2775-9266

Mikhalyova Lyudmila M., Honored Scientist of the Russian Federation, Corresponding Member of RAS, DM Sci (habil.), prof., Director². E-mail: mikhalevalm@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2052-914X

Mullina Irina A., postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of perinatology¹. E-mail: 211irina2111@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-5773-6399

¹ RUDN University, Moscow, Russia
² Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Corresponding author: Orazov Mekan R. E-mail: omekan@mail.ru

For citation: Orazov M.R., Orekhov R.E., Mikhaleva L.M., Mullina I.A. Predictive approach to the management of women with endometrial hyperplasia without atypia. Medical alphabet. 2023; [3]: 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-8-13>



Применение комбинированных оральных контрацептивов у больных эндометриозом

И. В. Кузнецова

ООО «Витбиомед+», Москва

РЕЗЮМЕ

Эндометриоз – доброкачественное воспалительное гормонозависимое заболевание характеризуется болью и бесплодием, которые серьезно влияют на женское здоровье. Будучи хроническим заболеванием, эндометриоз требует длительного лечения. В настоящее время для терапии эндометриоза наиболее широко используются гормональные препараты, что основано на эндокринных механизмах его патогенеза. Эстрогенная зависимость и резистентность к прогестерону являются ключевыми моментами, обеспечивающими имплантацию эктопических клеток эндометрия, снижение апоптоза и усиление окислительного стресса, воспаления и нейроангиогенеза. Гормональные и воспалительные изменения объясняют боль и бесплодие, а также системные заболевания и психические расстройства, часто сопутствующие эндометриозу. Гормональное лечение эндометриоза направлено на подавление овуляции посредством ингибирования оси гипоталамус-гипофиз-яичник, а также напрямую на эндометриоидные имплантаты. Агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), прогестины, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в настоящее время официально разрешены для использования с целью облегчения симптомов эндометриоза. В обзоре представлена информация о современных возможностях гормональной терапии эндометриоза, основанной на понимании патогенеза заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндометриоз, воспаление, эстрогены, резистентность к прогестерону, гормонотерапия, прогестагены, диеногест, комбинированные оральные контрацептивы, аналоги ГнРГ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The use of combined oral contraceptives in patients with endometriosis

I. V. Kuznetsova

Vitbiomed+ Co., Moscow, Russia

SUMMARY

Endometriosis is a benign inflammatory hormone-dependent disease characterized by pain and infertility. It seriously affect women's health., endometriosis is a chronic disease it requires long-term treatment. Currently, hormonal drugs are most widely used for the treatment of endometriosis, which is based on the endocrine mechanisms of its pathogenesis. Key points are estrogen dependence and progesterone resistance, which provide implantation of ectopic endometrial cells, reduce apoptosis and increase oxidative stress, inflammation and neuroangiogenesis. the pain and infertility is explained by hormonal and inflammatory changes, as well as the systemic diseases and psychiatric disorders often associated with endometriosis. Hormonal treatment of endometriosis is aimed at suppressing ovulation through inhibition of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, as well as directly on endometrioid implants. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists and antagonists, progestins, combined oral contraceptives (COCs) are now officially approved for use to relieve the symptoms of endometriosis. The review provides information on the current possibilities of hormonal therapy for endometriosis, based on an understanding of the pathogenesis of the disease.

KEYWORDS: endometriosis, inflammation, estrogens, progesterone resistance, hormone therapy, progestogens, dienogest, combined oral contraceptives, gonadotropin-releasing hormone analogues.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Эндометриоз – гормонозависимое воспалительное заболевание, которое характеризуется наличием эндометриальных желез и стромальной ткани за пределами матки, в первую очередь на тазовой брюшине и яичниках [1]. Распространенность эндометриоза колеблется от 2 до 15% в популяции женщин репродуктивного возраста, от 17 до 50% среди женщин с бесплодием и от 5 до 80% среди женщин с тазовой болью [2, 3]. Столь высокий разброс показателей не дает представления о частоте встречаемости заболевания, результаты исследований сильно варьируют в зависимости от популяционной выборки и диагностических подходов. Следовательно, истинную распространенность эндометриоза еще предстоит установить [4].

Аналогичная ситуация наблюдается и в другом сегменте исследований эндометриоза – определении факторов

риска. Сложности диагностики заболевания привели к тому, что в качестве факторов риска описываются симптомы эндометриоза: обильные менструальные кровотечения, циклические желудочно-кишечные/мочевые симптомы, дисchezия, дисменорея, диспареуния, дизурия и тазовая боль, бесплодие. Однако в данном случае было бы правильнее говорить о повышенной вероятности обнаружения эндометриоза или о прогностических факторах, скорее, чем о факторах риска.

Истинные факторы риска эндометриоза связаны с количеством менструаций и возможностью попадания клеток эндометрия в брюшную полость. К ним относят врожденные аномалии репродуктивного тракта, неонатальные маточные кровотечения, длительные менструации и короткий межменструальный интервал, половой акт во время менструации, низкую массу

тела, отсутствие родов, удлинение интервалов между беременностями [5]. Вероятность эндометриоза снижается при большом числе родов, удлиненных циклах, нерегулярных менструациях, регулярных физических упражнениях и курении. Повышение шансов эндометриоза отмечено у женщин с зеленым цветом глаз и веснушками, что может быть обусловлено генетическими детерминантами.

Генетическая предрасположенность к эндометриозу подтверждается повышенной в 3–10 раз вероятностью развития заболевания среди родственниц первой линии. В клетках эндометриодных гетеротопий обнаруживаются структурные и количественные изменения нескольких хромосом и нарушения экспрессии ряда генов [6]. Предполагается, что эндометриоз является результатом аномального функционирования трех классов генов: генов, включенных в ксенобиотический метаболизм, генов, опосредующих воспалительные ответы, и генов, регулирующих действие стероидов.

Эндокринно-воспалительный фундамент эндометриоза в целом характеризуется зависимостью от эстрогенов [7] и резистентностью к прогестерону [8]. К механизмам эктопии эндометриальных клеток относят ретроградную менструацию, сосудистое и лимфатическое распространение и/или метаплазию/стволовые клетки. Наиболее распространена теория ретроградной менструации, согласно которой менструальные фрагменты эндометрия мигрируют через фаллопиевы трубы в брюшную полость, где они имплантируются, пролиферируют и проникают в тазовую брюшину. Ретроградный занос эндометриальных клеток в полость малого таза представляет собой физиологический феномен, но попавшие в чужеродную среду клетки в норме элиминируются иммунной системой посредством индукции апоптоза и аутофагии. У пациенток с эндометриозом гормональные влияния и генетические/эпигенетические факторы нарушают действие этих механизмов, способствуя выживанию клеток, их пролиферации и перитонеальной инвазии [9]. Метапластическая теория предполагает развитие эндометриодных поражений из стволовых клеток или в результате метаплазии целомических мезотелиальных клеток брюшины. Имплантационная теория указывает на возможность циркуляции эндометриальных клеток в венозной или лимфатической системе с последующей имплантацией. Но в любом случае для инвазии и пролиферации эктопических клеток необходимы особые условия, определяемые отсутствием противодействия со стороны окружающих тканей.

Основные механизмы, обеспечивающие выживание эндометриальных клеток за пределами матки, обусловлены неспособностью иммунной системы удалить эктопическую ткань и измененной дифференциацией этой ткани, связанной с дефектом местного гормонального гомеостаза [7–9]. Дисбаланс Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунной системы, свойственный эндометриозу, инициирует каскад реакций, приводящих к увеличению активности провоспалительных цитокинов, редукции

цитотоксичности естественных киллеров и потенцированию пролиферативных процессов. Главной особенностью эндометриодных поражений признано избыточное воспаление, которое лежит в основе болевого синдрома и субфертильности.

Патологическая воспалительная реакция сопровождается повышенной пролиферацией тканей, активацией протеолиза и ангиогенеза, ростом содержания «белков воспаления» [9, 10]. Экспрессия провоспалительных хемокинов создает условия для развития спаечного процесса, цитокины индуцируют синтез простагландинов, пролиферацию фибробластов и образование фибриногена, то есть процессы, способствующие фиброзу. В итоге, как результат хронического раздражения поверхности брюшины очагами повреждения, формируются фиброзные спайки, которые тоже вносят вклад в развитие симптомов эндометриоза.

Выживанию и персистенции эндометриодных имплантатов способствуют эстрогены, модулирующие иммунный ответ и воспаление. Один из путей провоспалительного влияния эстрогенов связан с повышением экспрессии циклооксигеназы 2 типа. Другой провоспалительный механизм реализуется через матриксные металлопротеиназы, обеспечивающие инвазивную способность клеток эндометрия и стимуляцию ангиогенеза совместно с интерлейкинами 6 и 8, фактором роста фибробластов и сосудистым эндотелиальным фактором роста [11].

Контроль факторов местной регуляции половыми стероидами при эндометриозе ограничен. Гетеротопии характеризуются дисбалансом рецепторов эстрогенов и прогестерона, детерминированном генетически [6], при сохранении способности к локальному синтезу эстрогенов. Это создает прецедент тканевых нарушений со смещением патофизиологического акцента в сторону воспаления и пролиферации. Одновременно измененная активность эстрогеновых рецепторов, синтез эстрогенов в очагах эндометриоза и резистентность к прогестерону определяют нарушение апоптоза, снижение иммунной функции и усиление воспаления [12, 13]. В результате персистирующего воспаления эндометриодные клетки, обладающие повышенным потенциалом пролиферации, прикрепляются к поверхности брюшины, пенетрируют ее и проникают вглубь, детерминируя рост поражений, подверженных циклическим кровотечениям с повторным тканевым повреждением и репарацией [14], неоангиогенезом [10] и нейрогенезом [15]. Параллельно трансдифференциация фибробластов-миофибробластов способствует выработке коллагена и фиброгенезу [16] с захватом нервных волокон, что в совокупности с хроническим воспалением объясняет болевые симптомы.

Таким образом, эндометриоз можно рассматривать как заболевание, имеющее генетическую предрасположенность, в основе которого лежат нарушения внутриклеточных процессов и межклеточного взаимодействия, ведущие к хроническому воспалению и создающие условия для выживания и пролиферации эндометриальных клеток за пределами полости матки. Тканевые

аномалии в совокупности с результатами деятельности имплантатов участвуют в формировании симптомов эндометриоза.

По локализации очагов выделяют три фенотипа эндометриоза: эндометриомы яичников (наиболее распространены типичные шоколадные кисты), поверхностный перитонеальный эндометриоз и глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ), распространяющийся на глубину более 5 мм под поверхностью брюшины, а также инфильтрирующий мочевого пузыря или кишечника [1]. Экстраперитонеальный эндометриоз описан в таких локациях, как плевра, диафрагма, пупок [17], и в 30 % случаев эндометриоз связан с аденомиозом, представляющим собой инфильтрацию стромы и желез эндометрия в миометрий [18, 19]. Локация эндометриоза далеко не всегда определяет клиническую картину – жалобы на боли, бесплодие или комбинацию этих проблем возможны при любой форме заболевания, так же как и отсутствие жалоб при случайном обнаружении эндометриозных поражений в ходе обследования пациентки или проведения хирургического вмешательства по разным поводам.

Бесплодие и боль (дисменорея, диспареуния, нециклическая боль) признаются самыми частыми проявлениями заболевания, наличие и интенсивность которых не коррелируют с распространенностью и клиническими формами эндометриоза. Кроме боли и бесплодия у больных эндометриозом могут наблюдаться органо-специфичные симптомы, напротив, зависящие от локализации очагов: дисхезия, гематокезия, дизурия, гематурия, боль в груди, кровохарканье и др. [20]. Перечисленные симптомы неспецифичны и могут быть признаками других гинекологических или негинекологических состояний, что часто затрудняет диагностику и становится причиной задержки выявления эндометриоза [21].

Болевые симптомы эндометриоза отличаются значительным разнообразием. Эндометриоз-ассоциированная боль может быть связана с менструальным циклом, появляясь в перiovуляторный период (срединные боли), во время менструации (дисменорея), но может появляться спонтанно, вне зависимости от внешних событий и менструального цикла (нециклическая боль). Боль бывает четко локализованной и разлитой, с иррадиацией в самые разные области тела и без таковой. Степень ее выраженности порою сложно оценить, однако именно субъективное представление о тяжести боли ложится в основу выбора лечебных мероприятий.

Боль зачастую не только ухудшает качество жизни женщин, но отрицательно влияет на отношения с партнером и семейное благополучие, отражается на профессиональной деятельности, что в целом имеет серьезные социально-экономические последствия [22]. Длительное существование боли, ассоциированной с эндометриозом, приводит к формированию психоневрологических расстройств в результате постоянного перевозбуждения соответствующих отделов коры головного мозга. Ликвидация источника боли в таких ситуациях не приносит облегчения, так как болевой

синдром поддерживается нарушениями в нервной системе. Это обстоятельство определяет необходимость своевременной диагностики и лечения эндометриоза, хотя на практике мы видим противоположную ситуацию, когда до установления диагноза и начала терапии проходит до 7–12 лет [23].

Воспалительная среда перитонеальной и фолликулярной жидкостей, микроокружения в яичниках и эндометрии оказывает негативное влияние на процессы зачатия и имплантации. Дополнительный риск бесплодия несут в себе оперативные вмешательства по поводу генитального эндометриоза [24]. В клинической диагностике важно наличие необъяснимого бесплодия, поскольку эндометриоз тесно связан с infertility, даже при условии возможного преувеличения роли этой ассоциации из-за более тщательного обследования данной категории пациенток [25–28]. Из других анамнестических факторов, повышающих вероятность установления эндометриоза, следует учитывать семейную историю, указания о предшествовавших операциях на органах малого таза, доброкачественных кистах яичников, особенно сопровождавшихся болевой симптоматикой [29].

Боль и бесплодие связаны с психологическим дистрессом, низкой самооценкой и депрессией, ухудшающими физическое, психическое, социальное благополучие [30] и снижающими качество жизни [31]. В результате у больных эндометриозом, помимо изменений деятельности репродуктивной оси, нередко наблюдаются нарушения функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, щитовидной железы, а также сопутствующие заболевания, связанные с воспалением и иммунной дисфункцией.

Проблема ранней диагностики поддерживается отсутствием достоверных неинвазивных маркеров заболевания. Бимануальное вагинально-абдоминальное исследование абсолютно необходимо для оценки состояния органов малого таза, выявления структурных нарушений и новообразований [17, 21]. Однако признаки эндометриоза не являются специфичными, точно так же как ни один метод неинвазивной визуализации не считается способом окончательного установления диагноза. Эндометриомы яичников и ретроцервикальный эндометриоз могут быть обнаружены при ультразвуковом исследовании (УЗИ), магнитно-резонансной или компьютерной томографии (МРТ, КТ), но в отношении мелких очагов эндометриоза ценность этих методов сомнительна. Биохимическая диагностика эндометриоза до настоящего времени невозможна, и существующие маркеры используются только в качестве прогностических факторов, отражающих активность воспалительного процесса, следовательно, вероятность прогрессии заболевания [27].

Таким образом, надежного неинвазивного метода диагностики эндометриоза до настоящего времени не существует [2], и окончательное заключение об эндометриозе выносится на основании прямой визуализации гетеротопий во время лапароскопии. Использование индоцианинового зеленого и флуоресценции для обнаружения очагов нео-

васкуляризации, часто связанной с эндометриозом, может повысить эффективность хирургической диагностики [2]. Поскольку выявленные поражения удаляются, хирургия становится не только средством установления диагноза, но также радикальным и приносящим быстрый результат методом лечения.

В прошлом хирургическое вмешательство считалось главным и единственным способом лечения эндометриоза, но последующие исследования показали, что операция не устраняет патогенетические механизмы заболевания, и поэтому пациенты нуждаются в длительной терапии. Целями лечения эндометриоза являются купирование боли и улучшение фертильности, а также послеоперационная профилактика прогрессии эндометриоза и возобновления симптомов для предотвращения повторных хирургических вмешательств [32, 33].

Любая операция сопряжена с рисками, а у женщин с эндометриозом следует дополнительно опасаться урологических, кишечных, сосудистых и неврологических осложнений, притом что боль может рецидивировать или сохраняться при неполном иссечении очагов поражения [34, 35]. Поэтому хирургическое лечение сегодня выполняется только по показаниям, к которым относятся: бесплодие, предположительно ассоциированное с эндометриозом, эндометриомы яичников диаметром более 3–4 см, резистентная к медикаментозной терапии тазовая боль, обусловленная ГИЭ [36, 37].

Главным средством контроля симптомов эндометриоза, его прогрессии или рецидивов, а также планирования наиболее подходящего времени для хирургического вмешательства или применения вспомогательных репродуктивных технологий постепенно становится медикаментозная терапия [1, 2, 38, 39]. Ее выбор основывается на индивидуальных клинических характеристиках женщины, включающих интенсивность боли, возраст, желание забеременеть и влияние заболевания на качество жизни [36, 37, 40].

Медикаментозное лечение у женщин, не подвергавшихся хирургическому вмешательству, носит название эмпирической терапии и служит инструментом для установления предположительного диагноза эндометриоза. Значительное уменьшение выраженности боли после трехмесячного лечебного курса является основанием для вынесения диагноза тазовой боли, предположительно связанной с эндометриозом, и продолжения терапии. Эмпирическая терапия не рекомендуется при необходимости дифференциальной диагностики эндометриомы и опухоли яичника, а также при сочетании жалоб на бесплодие и тазовую боль [36, 37].

Супрессивное гормональное лечение эндометриоза включает антигонадотропины, агонисты/антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), прогестины/антипрогестины и комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов и ингибиторы ароматазы проходят этапы клинических исследований. В качестве средств эмпирической терапии используются агонисты ГнРГ, прогестины и КОК.

Прогестагены (прогестины) являются одним из старейших способов контроля эндометриоза и представляют собой обширную группу препаратов, отличающихся по своему фармакологическому профилю, действию на гипоталамо-гипофизарную ось, репродуктивные органы и метаболизм [39]. Редуцируя частоту и повышая амплитуду пульсовых выбросов ГнРГ, прогестины приводят к снижению секреции гонадотропинов, при непрерывном продолжительном введении подавляют овуляцию, секрецию эстрадиола и осуществляют децидуальную трансформацию эндометрия и эндометриoidных гетеротопий. Местные эффекты прогестинов связаны с повышением апоптоза в строме эутопического и эктопического эндометрия, угнетением ангиогенеза, репрессией матриксных металлопротеиназ, подавлением синтеза простагландинов, модуляцией иммунного ответа и снижением в целом уровня воспаления. Иммуномодулирующее противовоспалительное действие заложено в наблюдаемом результате терапии прогестинами – уменьшении выраженности боли [41].

Эффекты прогестагенов определяют доза, качественные характеристики молекулы и режим применения препарата. Среди имеющихся в распоряжении врачей лекарственных средств оптимальным вариантом представляется диеногест, предназначенный для терапии боли, ассоциированной с эндометриозом. В дополнение к своему антиовуляторному эффекту, опосредованно ингибирующему прогрессию эндометриоза, диеногест подавляет пролиферацию стромальных эндометриoidных клеток, продукцию провоспалительных цитокинов, усиливает апоптоз и угнетает неоангиогенез, что позволяет использовать его как средство первого выбора среди прогестинов для лечения эндометриоза [32, 42].

Диеногест демонстрирует оптимальный фармакологический профиль в отношении эндометриоза и как составная часть КОК («Силует®»). Характеристика эстрогенного компонента КОК тоже имеет значение. Эндометриoidные имплантаты характеризует снижение активности фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа (17 β -HSD 2), конвертирующей эстрадиол в эстрон, что способствует локальной гиперэстрогении. Прогестагены снижают секрецию эстрадиола благодаря торможению развития доминантного фолликула, но для преодоления прогестероновой резистентности и восстановления активности 17 β -HSD 2 их эффекта хватает не всегда. Это связано с аномальной экспрессией рецепторов эстрогенов (ER) в гетеротопиях [43]. В стромальных клетках очагов эндометриоза уровни ER типа β (ER β) в десятки раз выше, а ER типа α (ER α) намного ниже, чем в клетках эутопического эндометрия. Данный феномен обусловлен эпигенетическими изменениями – гипометилиацией *ESR 2* и выраженной метилиацией *ESR 1* [44]. Аномально высокое соотношение ER β /ER α нарушает эстроген-зависимую индукцию PGR – гена прогестероновых рецепторов (PR), что ведет к снижению экспрессии PR и формированию резистентности эндометриoidных очагов к прогестерону. Репрессия PR усугубляется дифференцированным

метилированием PGR, нарушающим баланс изоформ PRA и PRB. В итоге эндометриоидные имплантаты не отвечают на сигналы прогестерона, а ферменты, метаболизирующие эстрадиол в эстрон, в частности 17 β -HSD2, не выполняют задачу снижения эстрогенной активности в тканях.

Этинилэстрадиол преимущественно взаимодействует с ER α , поэтому способствует восстановлению баланса рецепторов эстрогенов и уменьшению уровня резистентности к прогестерону. Влияние КОК на регуляцию роста клеток эндометрия было изучено *in vitro* [45]. Прием монофазных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, в течение 28–35 дней сопровождался повышением пролиферации эпителиальных клеток и значительным усилением апоптоза, как в эпителиальных, так и в стромальных клетках, более выраженной, чем при использовании чистого прогестина.

Ремиссия эндометриоза во время приема КОК поддерживается благодаря местному и системному действию, обеспечивающему стойкую ановуляцию, децидуализацию, аменорею (в случае непрерывного приема) и стабильное физиологическое соотношение эстрогенов и прогестенов. Длительное применение КОК подавляет рост гетеротопий, облегчает боль и повышает качество жизни, следовательно, может рассматриваться как метод выбора лечения у сексуально активных женщин с эндометриозом, не планирующих беременность.

Комбинированные гормональные контрацептивы давно используются для эмпирического лечения тазовой боли [46] и с целью профилактики рецидивов эндометриоза после хирургического вмешательства [47]. Оптимальный результат терапии наблюдается у женщин, испытывающих циклическую менструальную боль – дисменорею [48].

Использование КОК с терапевтическими целями тормозится отсутствием соответствующих показаний к применению препаратов. Это обстоятельство определяет и недостаточное число рандомизированных контролируемых исследований в области применения КОК у женщин с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью. Кохрановский обзор 2018 года указывает на необходимость продолжения работ по использованию КОК с целью облегчения тазовой боли, предположительно или установлено связанной с эндометриозом [49]. При этом речь идет именно о непротивопоказательном показании.

Назначение КОК пациенткам с эндометриозом *off label*, то есть вне аннотированных показаний, в настоящее время допускается в случаях проведения эмпирической терапии тазовой боли при предположительном диагнозе или для послеоперационного ведения женщин, не желающих беременеть, даже в отсутствие сексуальной активности [48, 50]. Возможность и целесообразность назначения КОК женщинам, нуждающимся в предохранении от беременности, никем не оспаривается. В этом состоит преимущество КОК, долгосрочное применение которых обосновывается не необходимостью терапии заболевания, а потребностью в контрацепции.

Пациентка с эндометриозом может применять любой монофазный КОК, доза прогестерона в котором соответствует дозе, необходимой для контроля эндометриоидных гетеротопий, но диеногест-содержащие комбинации являются предпочтительным выбором, что подтверждается клиническими исследованиями. Больные эндометриозом, получавшие комбинацию этинилэстрадиола с диеногестом, отмечали достоверное уменьшение тазовой боли, повышение качества жизни по всем шкалам, в том числе улучшение сексуальной функции [51]. Применение данного вида КОК после оперативного лечения эндометриоза имело значимый противорецидивный эффект (отношение шансов, ОШ 0,36; 95 % доверительный интервал, ДИ 0,15–0,87) [52].

Результативность лечения повышается при непрерывном режиме приема препарата [47], правда, с потерей важного преимущества КОК перед оральными прогестинами – хорошего контроля менструального цикла. Эффективность стандартного и непрерывного режимов приема КОК, содержащего 2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола, у женщин, страдающих эндометриоз-ассоциированной тазовой болью, сравнивалась в открытом проспективном исследовании [50]. Достоверное уменьшение болевого синдрома наблюдалось в обеих группах, но у женщин, получавших КОК в непрерывном режиме, оно происходило быстрее, уже через 3 месяца приема, в отличие от стандартного режима, где значимый эффект достигался через 6 месяцев. Аналогично улучшение качества жизни и сексуальной функции у женщин, применявших непрерывный режим, улучшалось раньше и более выражено, чем в группе использовавших КОК в стандартном режиме.

Важно отметить, что непрерывный режим лучше купирует боль по сравнению со стандартной схемой использования КОК в течение первых 6 месяцев, в дальнейшем различия исчезают. Эти данные, полученные в клинических исследованиях, можно интегрировать в клиническую практику, назначая КОК для контроля боли в непрерывном режиме на протяжении первых 6 месяцев лечения, в дальнейшем оставляя решение об использовании непрерывной или стандартной схемы приема на усмотрение пациентки.

Потребность в контрацепции признается важным критерием выбора между прогестинами и КОК, но следует также принимать во внимание наличие противопоказаний к назначению препаратов разных групп и дополнительные факторы, определяющие безопасность использования лекарственных средств. В контексте гормональных препаратов в качестве такого фактора рассматривается возраст женщины. Накопление обстоятельств, определяющих повышение риска приема КОК в старшей возрастной группе, создает предпочтения для назначения диеногеста у женщин старше 35 лет. С другой стороны, юные пациентки с эндометриозом могут столкнуться с проблемой недостаточного накопления костной ткани в результате приема диеногеста, поэтому его назначение подросткам ограничивают тяжелыми проявлениями заболевания.

Существует еще одна серьезная проблема лечения эндометриоза – приверженность пациента к назначенной терапии. Не секрет, что женщины нередко самостоятельно прекращают лечение, не посоветовавшись с врачом, и обрекают себя на риск рецидива. Врач также может рекомендовать отмену гормональной терапии, наблюдая побочные эффекты препаратов. В этой связи важно оценить средства лечения эндометриоза в сравнительном аспекте эффективности и переносимости.

В исследованиях, посвященных этому вопросу, самая высокая доля пациенток, прекративших лечение из-за недостаточной эффективности или нежелательных явлений, была среди принимавших гестрион (медиана 16%, диапазон 11–21%) [53]. Пациентки, получавшие прогестины, даназол, агонисты или антагонисты ГнРГ, отказывались от терапии в среднем в 5–9% наблюдений при средней продолжительности лечения 6 месяцев [54–59], добавление к агонистам ГнРГ терапии прикрытия повышало процент отказа (медиана 12%, диапазон 10–15%) при средней продолжительности терапии 5 месяцев [53, 60]. Прекращение приема КОК из-за нежелательных явлений или отсутствия эффективности отмечалось в среднем у 8% (5–24%) женщин при использовании метода в течение 12 месяцев [61–63].

Оценка удовлетворенности женщин терапией определила медиану положительного ответа 43% (36–71%) для женщин, применявших КОК [61, 62], и 62% (59–72%) для женщин, получавших прогестины [61, 62]. Применение прогестинов не удовлетворило 27% женщин [57, 61, 62] при условии, что боль к моменту завершения терапии сохранялась у 34% пациенток [57]. Среди женщин, использовавших КОК, неудовлетворенность лечением (28%) также наблюдалась реже, чем сохранение боли после окончания терапии (59%) [61, 62].

Приведенные цифры демонстрируют несколько неожиданные результаты. Например, против ожидания, добавление терапии прикрытия к агонистам ГнРГ уменьшает приверженность к терапии и сокращает срок ее использования [53, 60]. Гестрион характеризует наименее привлекательный профиль эффективности и переносимости, определяющий самый высокий процент отказа от лечения [53]. Удовлетворенность терапией у женщин, применявших КОК и прогестины, одинакова, притом что сохранение болевых симптомов в большей степени свойственно КОК (режим приема не принимался в расчет) [57, 61, 62]. Прекращение использования метода из-за побочных эффектов или неэффективности терапии наблюдается в сопоставимом проценте случаев для даназола, агонистов ГнРГ, прогестинов и КОК, но с существенной разницей по средней длительности приема – 6 месяцев для агонистов ГнРГ и прогестинов, 12 месяцев – для КОК [54–59, 61–63].

Более длительное использование КОК по сравнению с другими видами терапии определяется прежде всего регламентированной возможностью их назначения по показаниям предохранения от нежеланной беременности. При некоторых ограничениях рекомендации КОК женщинам с установленным диагнозом эндометриоза

по причине отсутствия соответствующих записей в инструкции назначение данной группы препаратов может расширяться за счет предложения их использования женщинам, нуждающимся в контрацепции и имеющим факторы риска заболевания [5]. Условия современного образа жизни способствуют росту распространенности эндометриоза. Следовательно, стратегии эффективной профилактики будут приобретать все большую актуальность. Комбинированные оральные контрацептивы остаются уникальным методом, который можно использовать для достижения данной цели. Особенно это касается применения препаратов, в состав которых входит прогестин диеногест, обладающий доказанной эффективностью в отношении контроля эндометриоза.

Список литературы / References

- Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15(11):666–682. DOI: 10.1038/s41574-019-0245-z
- Kavoussi SK, Lim CS, Skinner BD, Lebovic DI, As-Sanie S. New paradigms in the diagnosis and management of endometriosis. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016;28(4):267–276. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000288
- Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022;23(3):333–355. DOI: 10.1007/s11154-021-09666-w
- Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018;4(1):9. DOI: 10.1038/s41572-018-0008-5
- Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;51:1–15. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001
- Kobayashi H, Imanaka S, Nakamura H, Tsuji A. Understanding the role of epigenomic, genomic and genetic alterations in the development of endometriosis (review). *Mol. Med. Rep.* 2014 May;9(5):1483–505. DOI: 10.3892/mmr.2014.2057
- Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum. Reprod. Update.* 2013;19(4):406–418. DOI: 10.1093/humupd/dmt010
- Reis FM, Coutinho LM, Vannuccini S, Batteux F, Chapron C, Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum. Reprod. Update.* 2020;26(4):565–585. DOI: 10.1093/humupd/dmaa009
- Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;50:50–60. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006
- Filippi I, Carrarelli P, Luisi S, Batteux F, Chapron C, Naldini A, Petraglia F. Different Expression of Hypoxic and Angiogenic Factors in Human Endometriotic Lesions. *Reprod. Sci.* 2016;23(4):492–497. DOI: 10.1177/1933719115607978
- Barbe AM, Berbetts AM, Davydenko IS, Koval HD, Yuzko VO, Yuzko OM. Expression and Significance of Matrix Metalloproteinase-2 and Matrix Metalloproteinase-9 in Endometriosis. *J. Med. Life.* 2020;13(3):314–320. DOI: 10.25122/jml-2020-0117
- Han SJ, O'Malley BW. The dynamics of nuclear receptors and nuclear receptor coregulators in the pathogenesis of endometriosis. *Hum. Reprod. Update.* 2014;20(4):467–484. DOI: 10.1093/humupd/dmu002
- Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endometriosis in endometriosis and adenomyosis. *Hum. Reprod. Update.* 2014;20(3):386–402. DOI: 10.1093/humupd/dmt052
- Leyendecker G, Bilgicildirim A, Inacker M, Staff T, Huppert P, Mall G, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatization. An MRI study. *Arch Gynecol. Obstet.* 2015;291(4):917–932. DOI: 10.1007/s00404-014-3437-8
- Gori M, Luddi A, Belmonte G, Piomboni P, Tosti C, Funghi L, et al. Expression of microtubule associated protein 2 and synaptophysin in endometriosis: high levels in deep infiltrating endometriosis lesions. *Fertil Steril.* 2016;105(2):435–443. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.024
- Guo SW. Fibrogenesis resulting from cyclic bleeding: the Holy Grail of the natural history of ectopic endometrium. *Hum Reprod.* 2018;33(3):353–356. DOI: 10.1093/humrep/dey015
- Chamié LP, Ribeiro DMFR, Tiferes DA, Macedo Neto AC, Serafini PC. Atypical Sites of Deeply Infiltrative Endometriosis: Clinical Characteristics and Imaging Findings. *Radiographics.* 2018;38(1):309–328. DOI: 10.1148/rfg.2018170093
- Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW, Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(5):592–601. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016
- Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res.* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-283. DOI: 10.12688/f1000research.17242.1
- Nirgianakis K, Ma L, McKinnon B, Mueller MD. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2020;9(2):496. DOI: 10.3390/jcm9020496
- Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Lauffer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019;220(4):354.e1–354.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.039

22. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L; WERF EndoCost Consortium; Simoons S. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum. Reprod.* 2013;28(10):2677–2685. DOI: 10.1093/humrep/det284
23. Brandes I, Kleine-Budde K, Heinze N, Binder S, Klug C, Schippert C, et al. Cross-sectional study for derivation of a cut-off value for identification of an early versus delayed diagnosis of endometriosis based on analytical and descriptive research methods. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):521. DOI: 10.1186/s12905-022-02044-x
24. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017;96(6):659–667. DOI: 10.1111/aogs.13082
25. Fuldeore MJ, Saliman AM. Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2017;82(5):453–461. DOI: 10.1159/000452660
26. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, et al; ENDO Study Working Group. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013;208(6):451.e1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.02.040
27. Perelló M, Martínez-Zamora MA, Torres X, Munrós J, Llecha S, De Lazzari E, et al. Markers of deep infiltrating endometriosis in patients with ovarian endometrioma: a predictive model. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017;209:55–60. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.024
28. Saha R, Marions L, Tornvall P. Validity of self-reported endometriosis and endometriosis-related questions in a Swedish female twin cohort. *Fertil. Steril.* 2017;107(1):174–178.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.038
29. Ashrafi M, Sadatmahalleh SJ, Akhond MR, Talebi M. Evaluation of Risk Factors Associated with Endometriosis in Infertile Women. *Int. J. Fertil. Steril.* 2016;10(1):11–21. DOI: 10.22074/ijfs.2016.4763
30. Marinho MCP, Magalhães TF, Fernandes LFC, Augusto KL, Brilhante AVM, Bezerra LRPS. Quality of Life in Women with Endometriosis: An Integrative Review. *J. Womens Health (Larchmt).* 2018;27(3):399–408. DOI: 10.1089/jwh.2017.6397
31. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2014;101(4):927–935. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012
32. Clemenza S, Sorbi F, Noci I, Capezzuoli T, Turini I, Carriero C, et al. From pathogenesis to clinical practice: Emerging medical treatments for endometriosis. *Best Pract. Res Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;51:92–101. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.021
33. Ceccaroni M, Bounous VE, Clariza R, Mautone D, Mabrouk M. Recurrent endometriosis: a battle against an unknown enemy. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2019;24(6):464–474. DOI: 10.1080/13625187.2019.1662391
34. Ianieri MM, Mautone D, Ceccaroni M. Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *J. Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(5):786–793. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.12.025
35. Ferrero S, Barra F, Leone Roberti Maggiore U. Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis. *Drugs.* 2018;78(10):995–1012. DOI: 10.1007/s40265-018-0928-0
36. Федеральные клинические рекомендации «Эндометриоз». 2020 г. Federal clinical guidelines (Endometriosis). 2020
37. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod. Open.* 2022;2022(2):hoac009. DOI: 10.1093/hropen/hoac009
38. Capezzuoli T, Vannuccini S, Mautone D, Sorbi F, Chen H, Reis FM, et al. Long-term hormonal treatment reduces repetitive surgery for endometriosis recurrence. *Reprod. Biomed Online.* 2021;42(2):451–456. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.018
39. Barra F, Scala C, Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2018;14(4):399–415. DOI: 10.1080/17425255.2018.1461840
40. Оразов М.Р., Орехов Р.Е. Персонификация терапии пациенток, страдающих поверхностным и глубоким инфильтративным эндометриозом // Женская клиника. 2022;1:37–47.
Orazov M. R., Orekhov R. E. Personification of therapy for patients suffering from superficial and deep infiltrative endometriosis. *Women's Clinic.* 2022;1:37–47.
41. Оразов М.Р. «Спасательный круг» для пациенток, страдающих тазовой болью, обусловленной эндометриозом // Женская клиника. 2021;2:6–12.
Orazov M. R. «Lifebuoy» for patients suffering from pelvic pain due to endometriosis. *Women's clinic.* 2021;2:6–12.
42. Murji A, Biberoglu K, Leng J, Mueller MD, Römer T, Vignali M, Yarmolinskaya M. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr. Med. Res Opin.* 2020;36(5):895–907. DOI: 10.1080/03007995.2020.1744120
43. Chantalat E, Valera MC, Vaysse C, Noirit E, Rusidze M, Weyl A, et al. Estrogen Receptors and Endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(8):2815. DOI: 10.3390/ijms21082815
44. Dyson MT, Roqueiro D, Monsivais D, Ercan CM, Pavone ME, Brooks DC, et al. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS Genet.* 2014;10(3):e1004158. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004158
45. Sophonsritsuk A, Tantavanipap S, Tingthanatikul Y, Lertvikool S, Ditttharot K, Waiyaput W. Effects of Ethinyl Estradiol in Combined Oral Contraceptives on Cell Proliferation and Apoptosis in Ectopic Endometrial Tissue: A Randomized Controlled Study. *J. Family. Reprod. Health.* 2021;15(1):45–52.
46. Bedaiwy M, Allaire C, Yong P, et al. Medical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin. Reprod. Med.* 2017;35(1):38–53.
47. Koga K, Takamura M, Fujii T, Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil. Steril.* 2015;104(4):793–801. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.026
48. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2014;29(3):400–412.
49. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;5(5): CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub3
50. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, et al. For the German and Austrian Societies for Obstetrics and Gynecology. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version – AWMF Registry No. 015–045. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014;74(12):1104–1118.
51. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Fava V, Casella E, Cianci A. 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. Endocrinol Invest.* 2016;39(8):923–931.
52. Zakhari A, Delpero E, McKeown S, Tomlinson G, Bougie O, Murji A. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2021;27(1):96–107. DOI: 10.1093/humupd/dma033
53. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil. Steril.* 2017;108(1):125–136. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.004
54. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Vitale SG, Fava V, Cianci A. Effects of long-term treatment with Dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain. *J. Pain. Res.* 2019;12:2371–2378. DOI: 10.2147/JPR.S207599
55. Leone Roberti Maggiore U, Remorgida V, Scala C, Tafi E, Venturini PL, Ferrero S. Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2014;93(3):239–247. DOI: 10.1111/aogs.12326
56. Morotti L, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014;179:63–68. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.016
57. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Roberto A, Alberico D, Dhouha D, Somigliana E. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril.* 2016;105(3):734–743.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.016
58. Carr B, Dmowski WP, O'Brien C, Jiang P, Burke J, Jimenez R, et al. Elagolix, an oral GnRH antagonist, versus subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate for the treatment of endometriosis: effects on bone mineral density. *Reprod. Sci.* 2014;21(11):1341–1351. DOI: 10.1177/1933719114549848
59. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(1):28–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1700089
60. Tsai HW, Wang PH, Huang BS, Twu NF, Yen MS, Chen YJ. Low-dose add-back therapy during postoperative GnRH agonist treatment. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55(1):55–59. DOI: 10.1016/j.tjog.2015.04.004
61. Priya K, Rajaram S, Goel N. Comparison of combined hormonal vaginal ring and low dose combined oral hormonal pill for the treatment of idiopathic chronic pelvic pain: a randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;207:141–146. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.026
62. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, Facchinetti F. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2019;24(1):61–70. DOI: 10.1080/13625187.2018.1550576
63. Muzi L, Di Tucci C, Achilli C, Di Donato V, Musella A, Palaia I, Panici PB. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):203–211. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.074

Статья поступила / Received 02.02.23
Получена после рецензирования / Revised 06.03.23
Принята в печать / Accepted 10.03.23

Сведения об авторе

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф., зам. ген. директора по научно-исследовательской работе. ORCID: 0000-0001-5541-3767

ООО «ВитБиомед+», Москва

Для переписки: Кузнецова Ирина Всеволодовна. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

About author

Kuznetsova Irina V., DM Sci (habil.), prof., deputy General Director for Research. ORCID: 0000-0001-5541-3767

Vitbiomed+ Co., Moscow, Russia

For correspondence: Kuznetsova Irina Vsevolodovna. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Кузнецова И.В. Применение комбинированных оральных контрацептивов у больных эндометриозом. Медицинский алфавит. 2023; (3): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-14-20>

For citation: Kuznetsova I.V. The use of combined oral contraceptives in patients with endometriosis. *Medical alphabet.* 2023; (3): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-14-20>



Патогенетические механизмы периодических болей у женщин

О. В. Курушина, Л. В. Ткаченко, А. С. Юстус, О. А. Лисина

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Проводилось изучение распространенности и выраженности болевых синдромов у женщин с предменструальным синдромом в динамике менструального цикла. Выявлена как высокая сопряженность болевых синдромов с предменструальным синдромом, так и значительное снижение болевых порогов, что свидетельствует о недостаточной активности антиноцицептивной системы у данной категории пациенток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: боль, женщины, предменструальный синдром, антиноцицептивная система.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Pathogenetic mechanisms of periodic pain in women

O. V. Kurushina, L. V. Tkachenko, A. S. Uystus, O. A. Lisina

Volgograd State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia

SUMMARY

A study was made of the prevalence and severity of pain syndromes in women with premenstrual syndrome in the dynamics of the menstrual cycle. 96 patients suffering from premenstrual syndrome and 78 healthy women were examined. Both a high association of pain syndromes with premenstrual syndrome and a significant decrease in pain thresholds were revealed, which indicates insufficient activity of the antinociceptive system in this category of patients.

KEYWORDS: pain, women, premenstrual syndrome, antinociceptive system.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflict of interest.

В настоящее время все больше внимания уделяется гендерным особенностям болевых синдромов. Очевидным становится тот факт, что происхождение и динамика и, как следствие, диагностика и лечение боли у мужчин и женщин будут отличаться [1]. Периодические боли, возникающие у женщин, чаще всего принято связывать с предменструальным синдромом (ПМС) [2, 3]. Этот сложный патологический симптомокомплекс, характеризующийся разнообразными психоэмоциональными, соматовегетативными и обменно-эндокринными проявлениями, возникающими за 2–14 дней до менструации и исчезающими сразу после менструации или в первые ее дни, по данным зарубежных авторов, встречается не менее чем у 40% женщин. Отечественные исследователи отмечают, что у пациенток в возрасте 19–29 лет этот синдром встречается почти в 20% случаев, после 30 лет его частота резко увеличивается до 47%, а после 40–49 лет у женщин с регулярными менструациями – до 55% [4–10].

В.П. Сметник (1998) в зависимости от ведущего синдрома различает 4 формы ПМС: нервно-психическую, отечную, цефалгическую, кризовую [12]. Но вместе с тем, по мнению ряда авторов, болевой синдром является практически облигатным при всех формах ПМС. Среди болевых феноменов различной локализации наиболее часто встречаются цефалгии, что привело к выделению отдельной формы предменструального синдрома [13,14]. Но и при других формах ПМС головные боли являются немаловажным фактором, отрицательно влияющим как на трудоспособность, так и на межличностные отношения женщин, страдающих предменструальным синдромом [15,16]. Особенно выражено влияние алгических феноменов при кризовой форме,

которую можно рассматривать как последнюю стадию стремительной клинической картины, начавшейся с цефалгии, ассоциирующейся с комплексом симптомов вегетативной дисфункции и с эмоциональными нарушениями.

Чаще всего именно болевые синдромы определяют тяжесть состояния женщин, страдающих ПМС, отрицательно влияют на качество жизни и уровень социальной адаптации пациенток, что является предпосылкой для разработки способов оптимизации способов диагностики и лечения [17, 18, 19].

Высокая сопряженность болевых синдромов с ПМС подтверждается различными теориями патогенеза данного синдрома. Так, согласно одной из них, гормональные колебания, связанные с менструальным циклом, являются мощным триггером головных болей [20]. С этой точки зрения наличие ПМС, при котором имеется как гормональный дисбаланс, так и напряжение адаптационных механизмов, проявляющееся в неадекватной реактивности вегетативной нервной системы, будет служить мощным predisponирующим фактором развития различных видов цефалгий.

В 80-х годах прошлого века с широким распространением методов определения гормонов в плазме крови появилось множество предположений о гормональном дисбалансе как ведущем факторе в этиологии ПМС. Так, различные алгические синдромы и, в частности, масталгию объясняют интерглобулярным отеком вследствие индуцированного эстрогенами освобождения гистамина, который может являться ответственным за трансудацию жидкости, что и ведет к интерглобулярному отеку [21–23]. Также чрезмерной гидратацией мозга и раздражением его оболочек некоторые авторы объясняют и головные боли при ПМС.

Кроме того, эстрогены влияют на активность моноаминоксидаз. Эти ферменты вовлекаются в окисление биогенных аминов, таких как норэпинефрин, эпинефрин, серотонин и дофамин, которые влияют на настроение. Недостаточная секреция биогенных аминов вызывает депрессивные состояния, при которых достоверно снижаются уровни болевых порогов [24, 25]. Следствием этого является возникновение болевых синдромов при воздействии более слабых раздражителей. Таким образом, женщины, страдающие предменструальным синдромом, более чувствительны к воздействию болевых стимулов и склонны к хронизации алгических синдромов. В свою очередь, хроническая боль сама по себе является причиной депрессии. В итоге формируется патологическая функциональная система, которая продуцирует и поддерживает различные формы цефалгий [27].

Целью нашего исследования было изучение распространенности и выраженности болевых синдромов в динамике менструального цикла у женщин, страдающих ПМС, для выявления общих патогенетических механизмов.

Материал и методы

Для оценки особенностей клинических проявлений ПМС выполнено комплексное клинико-лабораторное обследование 174 женщин репродуктивного возраста.

Основную группу составили 96 пациенток с регулярным менструальным циклом, но с проявлениями ПМС различной степени выраженности, симптомы которого препятствовали выполнению профессиональной деятельности, обучению, привычной социальной активности, но без приема гормональных препаратов в течение последних 6 месяцев. В группу контроля вошли 78 женщин без клинических признаков ПМС.

Все обследованные находились в репродуктивном возрасте. Средний возраст пациенток с ПМС составил $29,1 \pm 0,8$ года, в группе контроля – $29,3 \pm 0,3$ года.

Динамический анализ локальных и диффузных болевых феноменов проводился путем изучения локализации, наличия очагов периферической болевой импульсации. Интенсивность болевого синдрома определялась с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Выявлялись локальные мышечные гипертонусы, соответствие диагностическим критериям фибромиалгии. Пальпация мышц осуществлялась с помощью разработанного нами прибора для дозированной нагрузки. Уровни болевых порогов исследовались с помощью электроальгометрии.

Исследования осуществлялись в I и II фазу менструального цикла таким образом, чтобы получить в динамике представление о развитии симптомов, их интенсивности и длительности.

Результаты

При исследовании распространенности болевых проявлений во вторую половину менструального цикла была выявлена широкая распространенность именно этого вида жалоб среди женщин основной группы.

При исследовании болевых синдромов в первую половину менструального цикла диагнозу первичной фибромиалгии, согласно критериям Американской кол-

Таблица 1
Частота обнаружения отдельных симптомов фибромиалгии у женщин основной и контрольной групп в I половине менструального цикла

Симптом	Основная группа		Контрольная группа		p
	абс.	%	абс.	%	
Распространенная боль	29	30,21	–	–	<0,01
Утренняя скованность	18	18,75	–	–	<0,01
Утомляемость	34	35,42	7	8,97	<0,01
Расстройства сна	18	18,75	5	6,41	<0,05
Боль при пальпации 5 точек или более	21	21,88	1	1,28	<0,01
Все симптомы	15	15,62	–	–	<0,01

легии ревматологов (1990), полностью соответствовали 15 (15,62 %) женщин основной группы. В контрольной группе первичной фибромиалгии не выявлено.

Результаты целенаправленного обследования, направленного на выявление отдельных симптомов фибромиалгии, показали, что в основной группе хотя бы один из этих симптомов встречался у 42 (43,75 %) женщин. В контрольной группе только у 8 (10,25 %) женщин выявлены отдельные симптомы фибромиалгии (табл. 1).

Характерной особенностью пациенток основной группы было то, что во время выявления критериев фибромиалгии при дозированном давлении на специфические точки с помощью специально разработанного тензоальгометра боль возникала уже при нагрузке в 2,5–3 кг, в то время как диагностически значимым является порог в 4 кг. Следовательно, имела тенденция к снижению порогов болевой чувствительности у этой категории женщин и в первой половине менструального цикла.

Интенсивность распространенной костно-мышечной боли по визуально-аналоговой шкале пациентки оценили в $5,2 \pm 2,3$ балла.

При исследовании были выявлены факторы периферической болевой импульсации (локальные мышечные гипертонусы, активные и латентные миофасциальные триггерные точки) у 27 (28,12 %) женщин основной группы и у 5 (6,41 %) клинически здоровых женщин. При этом у женщин контрольной группы выявленные миофасциальные триггерные точки были латентными.

Жалобы на головную боль предъявляли 35 (36,45 %) пациенток с ПМС и 9 (11,54 %) клинически здоровых женщин. Проводимое обследование позволило исключить вторичный характер боли, то есть у обследованных женщин встречались различные формы первичных цефалгий. Распространенность различных форм отражена в таблице 2.

Злоупотребление анальгетическими препаратами встречалось у 11 (11,46 %) пациенток с ПМС. Абузусный фактор провоцировал возникновение и усугублял болевой синдром. У здоровых женщин влияния абузусного фактора выявлено не было.

Интенсивность головной боли по ВАШ в основной группе в среднем составила $6,9 \pm 1,1$ балла, в контрольной группе – $6,4 \pm 2,6$ балла ($p > 0,01$), т.е. достоверно не различалась.

У 5 (5,21 %) женщин, страдающих ПМС, цефалгии сочетались с синдромом первичной фибромиалгии, у 30 (31,25 %) пациенток цефалгии встречались изолированно.

Таблица 2
Структура первичных цефалгий у обследованных женщин
в первую половину менструального цикла

Формы первичных цефалгий	Основная группа		Контрольная группа		p
	абс.	%	абс.	%	
Эпизодическая головная боль напряжения (ЭГБН)	12	12,50	7	8,97	<0,05
Хроническая головная боль напряжения (ХГБН)	19	19,79	1	1,28	<0,01
Мигрень	3	3,12	1	1,28	<0,05
Трансформированная мигрень	1	1,04	–	–	<0,01
Всего	35	36,45	9	11,54	<0,01

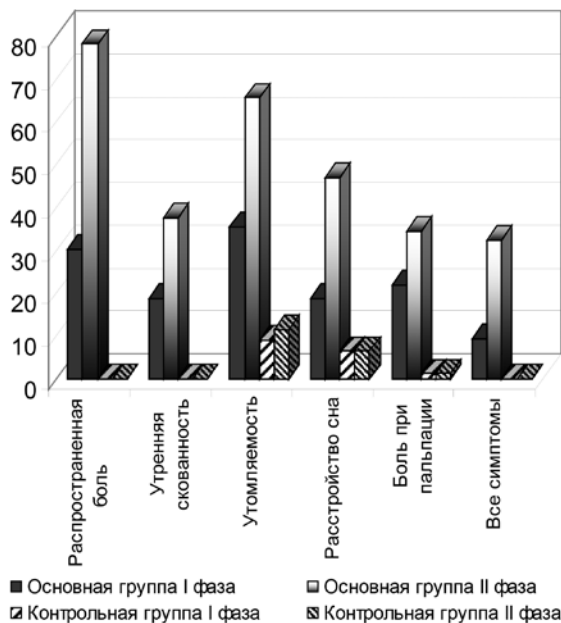


Рисунок 1. Распространенность отдельных симптомов фибромиалгии у обследованных женщин в динамике менструального цикла

Таблица 3
Интенсивность боли по ВАШ у пациенток основной группы
с болевыми синдромами в динамике менструального цикла
(* – различия достоверны при $p < 0,05$)

Болевой синдром	Показатель	
	I половина цикла	II половина цикла
Цефалгия	6,9±1,1	8,1±1,4
Масталгия	2,3±1,6	7,1±1,1*
Абдоминалгия	3,1±0,1	6,9±1,4*
Распространенная костно-мышечная боль	5,2±1,3	8,3±1,2*
Суммарный показатель	4,4±0,8	7,6±0,6*

При изучении болевых феноменов во вторую половину менструального цикла у женщин с ПМС наблюдались значительные изменения. Так, в основной группе хотя бы один из симптомов фибромиалгии встречался у 91 (94,8%) женщины. Достоверно чаще ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми женщинами в этой группе встречаются такие облигатные клинические параметры фибромиалгии, как распространенная костно-мышечная боль (78,12 и 0% соответственно), утомляемость (65,61 и 11,54%), расстройства сна (46,88 и 6,41%), утренняя скованность (37,5 и 0%). Боль при пальпации специфических точек была выявлена только у 1 здоровой женщины, причем болезненны были 6 точек, в то время как в основной группе боль при пальпации выявлена у 33 пациенток (34,37%) (рис. 1).

Среднее количество болезненных точек составило $9,3 \pm 2,4$ точки. При давлении на специфические точки альгометром средняя величина нагрузки, вызывающая болевые ощущения, находилась в пределах $1,5 \pm 0,5$ кг, то есть степень выраженности сенсорной дисфункции возросла. В контрольной группе только у 12 (15,4%) женщин выявлены отдельные симптомы фибромиалгии.

Практически одна треть женщин (32,29%), страдающих предменструальным синдромом, имела все симптомы, т.е. соответствовала клиническому диагнозу фибромиалгии. В контрольной группе таких женщин не было.

Выявлялись факторы периферической болевой импульсации (локальные мышечные гипертонусы, миофасциальные триггерные точки) у 64 женщин (66,67%) основной группы и у 5 (6,41%) клинически здоровых женщин.

Интенсивность распространенной костно-мышечной боли по ВАШ возросла и составила $8,3 \pm 1,2$ балла.

Во второй половине менструального цикла жалобы на головную боль предъявляли уже 68 (70,83%) пациенток с ПМС. В то же время количество женщин, страдающих головной болью, в контрольной группе не изменилось – 9 (11,54%). Интенсивность головной боли по ВАШ в основной группе в среднем составила $8,1 \pm 1,4$ балла и статистически значимо отличалась от таковой в контрольной группе – $6,4 \pm 2,6$ балла ($p < 0,01$). У 25 (26,04%) женщин, страдающих ПМС, цефалгии сочетались с синдромом первичной фибромиалгии, у 30 (31,25%) пациенток цефалгии встречались изолированно.

У ряда пациенток с ПМС имелись и другие алгические проявления, такие как боль в молочных железах, боль в животе, не связанные с заболеваниями этих органов. Результаты анализа интенсивности болевых синдромов в I и II фазы менструального цикла представлены в таблице 3.

При исследовании болевых порогов методом электроальгометрии было отмечено, что имеется отчетливая тенденция к снижению порогов болевой чувствительности у женщин с ПМС как в отдельных точках, так и в суммарных показателях. У 80 (83,3%) больных, страдающих ПМС, эти показатели были достоверно ниже, чем у здоровых женщин. Кроме того, сравнивались средние суммарные показатели порогов болевой чувствительности пациенток основной группы с клиническими проявлениями фибромиалгии и без таковых. У женщин с фибромиалгией средний уровень болевых порогов достигал $163,1 \pm 15,2$ мкА, у пациенток без фибромиалгии этот показатель был несколько выше – $175,2 \pm 15,5$ мкА. Результаты исследования представлены в таблице 4.

После проведенного обследования женщинам основной группы назначалось комплексное лечение. Оно включало в себя как профилактические методы, медикаментозные и немедикаментозные, так и лечение актуальных болевых синдромов.

Выводы

Данные, полученные в ходе исследования, позволяют сделать вывод о том, что болевые синдромы различной локализации и интенсивности значительно чаще встречаются у женщин, страдающих ПМС.

Достаточно наглядным представляется тот факт, что у подавляющего большинства женщин, страдающих предменструальным синдромом, выявляются те или иные симптомы, характерные для фибромиалгии, которая пред-

Таблица 4
Результаты исследования порогов болевой чувствительности у женщин основной и контрольной групп по результатам электроальгометрии (мкА)

	Основная группа		Контрольная группа		p
	право	лево	право	лево	
Мочки ушей	148,5±1,6	144,7±1,1	175,3±1,4	174,8±1,3	<0,01
Лобная область	157,3±1,6	156,7±1,5	165,4±1,3	164,3±1,8	–
Височная область	136,8±1,5	148,5±1,7	165,6±1,1	164,5±1,4	<0,01
Затылочная область	164,2±1,3	166±1,2	168,7±1,7	165,5±1,4	–
Паравerteбральные точки C ₇	176,2±1,5	174,2±1,8	185,1±1,4	184,3±1,3	<0,01
Паравerteбральные точки D ₆	172,3±1,1	172±1,6	184,0±1,3	181,3±1,1	<0,01
Лучезапястные суставы	174,3±1,3	171,2±1,1	171,1±1,9	172,2±1,1	–
Коленные суставы	191,7±1,9	192,1±1,3	195,1±1,1	191,3±1,9	–
Наружный край лодыжек	198,7±1,7	195,6±1,2	203,5±1,2	213,2±1,5	<0,01
Суммарный средний показатель	167,7±1,4	166,3±1,4	187,3±1,5	187,5±1,9	<0,01

ставляет собой «модель» нарушения функционирования антиноцицептивной системы [28]. При этом они присутствуют и в первую половину менструального цикла, в период, когда нет проявлений предменструального синдрома.

Это же положение подтверждается результатами исследования болевых порогов. Выраженное их снижение как в I, так и во II фазе менструального цикла свидетельствует о недостаточности функционирования антиноцицептивной системы у женщин, страдающих предменструальным синдромом, что, возможно, является одним из механизмов патогенеза ПМС.

Список литературы / References

1. Dilbaz B., Aksan A. Premenstrual syndrome, a common but underrated entity: review of the clinical literature. J. Turkish German. Gynecol. Assoc. 2021. Vol. 22. No. 2. P. 139–148.
2. Балабан В.Е., Ильина Л.М. Предменструальный синдром // Лечащий врач. 2008. № 3. С. 56–60.
3. Balan V.E., Ilyina L.M. Premenstrual syndrome. Lechashchiy vrach. 2008. No. 3. P. 56–60.
4. Yonkers K.A., Simon M.K. Premenstrual disorders. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018. Vol. 218. No. 1. P. 68–74.
5. Tkachenko L.V., Kurushina O.V., Atagadzhieva M.S. Предменструальный синдром у молодых женщин // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2009. № 6. С. 56–61.
6. Tkachenko L.V., Kurushina O.V., Atagadzhieva M.S. Premenstrual syndrome in young women. Reproductive health of children and adolescents. 2009. No. 6. P. 56–61.
7. Prasad D., Wollenhaupt-Aguir B., Kidd K.N. et al. Suicidal Risk in Women with Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Womens Health. 2021. Vol. 30. No. 12. P. 1693–1707.
8. Tirani L., Nappi R.E. Recent advances in understanding/management of premenstrual dysphoric disorder/premenstrual syndrome. Fac. Rev. 2022. No. 11. P. 11.
9. Craner J., Sigman S., Marlinton A., McGillicuddy M. Perceptions of health and somatic sensations in women reporting premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. J. Nerv. Ment. Dis. 2013 Sep. 201(9):780–5.
10. Tanaka E., Momoeda M., Osuga Y., Rossi B., Nomoto K., Hayakawa M., Kokubo K., Wang E.C. Burden of menstrual symptoms in Japanese women – an analysis of medical care-seeking behavior from a survey-based study. Int. J. Womens Health. 2013 Dec 17;6:11–23.
11. Yang J., Joe S.H., Lee M.S., Kim S.H., Jung I.K. Survey of premenstrual symptom severity and impairment in Korean adolescents: Premenstrual dysphoric disorder, subthreshold premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome. Asia Pac. Psychiatry. 2012 Dec 26.
12. Rhudy J.L., Bartley E.J. The effect of the menstrual cycle on affective modulation of pain and nociception in healthy women. Pain. 2010 May;149(2):365–72.
13. Tschudin S., Berteau P.C., Zemp E. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample. Arch. Womens Ment. Health. 2010. Vol. 13. No. 6. P. 485–494.
14. Сметник В.П., Тумилович Л.П. Неоперативная гинекология. – М., 1998. – 591 с.
15. Smetnik V.P., Tumilovich L.P. Non-operative gynecology. – M., 1998. – 591 p.
16. Tkachenko L.V., Hammad N.P., Yakhontova M.A. Особенности клиники предменструального синдрома у молодых женщин // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016. № 3. С. 54–55.
17. Tkachenko L.V., Hammad N.P., Yakhontova M.A. Features of the clinic of premenstrual syndrome in young women. Reproductive health of children and adolescents. 2016. No. 3. P. 54–55.

18. Tkachenko L.V., Kurushina O.V., Kolomytseva S.A. Предменструальный синдром у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста // Медицинский совет. 2016. № 2. С. 50–54.
19. Tkachenko L.V., Kurushina O.V., Kolomytseva S.A. Premenstrual syndrome in women of early and late reproductive age. Meditsinskiy sovet. 2016. No. 2. P. 50–54.
20. Tkachenko L.V., Kurushina O.V., Kolomytseva S.A., Hammad N.P. Первичные головные боли в клинике предменструального синдрома // В кн.: Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика. 2016. С. 145–147.
21. Tkachenko L.V., Kurushina O.V., Kolomytseva S.A., Hammad N.P. Primary headaches in the clinic of premenstrual syndrome. In the book: Outpatient practice: diagnosis, treatment, prevention. 2016. P. 145–147.
22. Tkachenko L.V. Медикализация предменструального синдрома – медико-социальная проблема // Климактерий. 2011. № 2. С. 38–39.
23. Tkachenko L.V. Medicalization of premenstrual syndrome – a medical and social problem. Menopause. 2011. No. 2. P. 38–39.
24. Tkachenko L.V., Kurushina O.V., Atagadzhieva M.S. Качество жизни женщин, страдающих предменструальным синдромом // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2010. № 2. С. 13–16.
25. Tkachenko L.V., Kurushina O.V., Atagadzhieva M.S. Quality of life of women suffering from premenstrual syndrome. Problems of social hygiene, health care and medical history. 2010. No. 2. P. 13–16.
26. King S. Premenstrual Syndrome (PMS) and the Myth of the Irrational Female // Bobel C., Winkler I.T., Fahs B. et al. The Palgrave Handbook of Critical Menstruation Studies [Internet]. Singapore: Palgrave Macmillan. 2020. Ch. 23.
27. Prasad D., Wollenhaupt-Aguir B., Kidd K.N. et al. Suicidal Risk in Women with Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Womens Health. 2021. Vol. 30. No. 12. P. 1693–1707.
28. Frequency, intensity and impact of premenstrual syndrome in medical students / N. Nisar [et al.]. J. Coll. Physicians. Surg. Pak. 2008. Vol. 18. No. 8. P. 481–484.
29. Pinar G., Colak M., Oksuz E. Premenstrual Syndrome in Turkish college students and its effects on life quality. Sex. Reproduction Health. 2011. Vol. 2. No. 1. P. 21–27.
30. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Предменструальный синдром // Гинекология. 2005. Т. 7. № 4. С. 210–214.
31. Prilepkskaya V.N., Mezhevitolina E.A. Premenstrual syndrome. Gynecology. 2005. V. 7. No. 4. P. 210–214.
32. Rosenfeld R., Lived D., Nevo O. Hormonal and volume dysregulation in women with premenstrual syndrome. Hypertension. 2008. Vol. 51. No. 4. P. 1225–1230.
33. Сасунова Р.А., Межевитинова Е.А. Предменструальный синдром // Гинекология. 2010. Т. 12. № 6. С. 34–38.
34. Sasunova R.A., Mezhevitolina E.A. Premenstrual syndrome. Gynecology. 2010. V. 12. No. 6. P. 34–38.
35. The phenomenology of premenstrual syndrome in female medical students: a cross sectional study / M.H. Balaha [et al.]. Pan Afr. Medicine J. 2010. Vol. 5. P. 4.
36. Premenstrual symptoms in young adults born preterm at very low birth weight: from the Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults / S. Mustaniemi [et al.]. BMC Womens Health. 2011. Vol. 3. No. 11. P. 25.
37. Курушина О.В., Ткаченко Л.В. Алгические нарушения в рамках предменструального синдрома // В кн.: Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы. Всероссийский конгресс с международным участием: сборник тезисов / под ред. акад. РАН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. – М., 2011. С. 245–246.
38. Kurushina O.V., Tkachenko L.V. Algic disorders within the framework of premenstrual syndrome // In the book: Outpatient practice: problems and prospects. All-Russian Congress with international participation: collection of abstracts / ed. acad. RAMS G.T. Sukhih, prof. V.N. Prilepkskaya. – M., 2011. P. 245–246.
39. Amital D.I., Herskovitz C., Fostick L., Silberman A., Doron Y., Zohar J., Itsekson A., Zolti M., Rubinstein A., Amital H. The premenstrual syndrome and fibromyalgia – similarities and common features. Clin. Rev. Allergy. Immunol. 2010 Apr;38(2–3):107–15.

Статья поступила / Received 13.02.23
Получена после рецензирования / Revised 21.02.23
Принята в печать / Accepted 02.03.23

Сведения об авторах

Курюшина Ольга Викторовна, д.м.н., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. ORCID: 0000-0003-4364-0123. E-mail: ovkurushina@mail.ru

Ткаченко Людмила Владимировна, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии ИИМФО, заслуженный врач РФ. ORCID: 0000-0002-1935-4277. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

Юстус Анна Сергеевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИИМФО. ORCID: 0009-0008-6679-8699. E-mail: a.s.yustus@gmail.com

Лисина Оксана Алексеевна, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. ORCID: 0000-0002-8017-4726. E-mail: oa_lisina@mail

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

Автор для переписки: Ткаченко Людмила Владимировна. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

About authors

Kurushina Olga V., DM Sci, head of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetic Dept. ORCID: 0000-0003-4364-0123. E-mail: ovkurushina@mail.ru

Tkachenko Lyudmila V., DM Sci, prof. Obstetrics and Gynecology ICMF Dept. ORCID: 0000-0002-1935-4277. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

Yustus Anna S., 2 year postgraduate student of Obstetrics and Gynecology ICMF Dept. ORCID: 0009-0008-6679-8699. E-mail: a.s.yustus@gmail.com

Lisina Oksana A., 2 year postgraduate student of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetic Dept. ORCID: 0000-0002-8017-4726. E-mail: oa_lisina@mail

Volgograd State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia

Corresponding author: Tkachenko Lyudmila V. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

Для цитирования: Курюшина О.В., Ткаченко Л.В., Юстус А.С., Лисина О.А. Патогенетические механизмы периодических болей у женщин. Медицинский алфавит. 2023; (3): 22–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-22-25>

For citation: Kurushina O.V., Tkachenko L.V., Yustus A.S., Lisina O.A. Pathogenetic mechanisms of periodic pain in women. Medical alphabet. 2023; (3): 22–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-22-25>

Современные возможности лечения железодефицитной анемии у пациенток с аномальными маточными кровотечениями

А. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, М. А. Яхонтова, С. Н. Максимов, К. А. Пурясева, И. А. Делеске

Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В статье представлен современный комплексный подход к лечению анемии при аномальных маточных кровотечениях у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. Проведена оценка эффективности терапии железосодержащим препаратом «Сорбифер Дурулес».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия, аномальные маточные кровотечения, гиперпластические процессы эндометрия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern options for the treatment of iron deficiency anemia in patients with abnormal uterine bleeding

L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova, M. A. Yakhontova, S. N. Maksimov, K. A. Puryaseva, I. A. Deleske

Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education of Volgograd State Medical University,
Ministry of Health of Russia

SUMMARY

The article presents a modern, comprehensive approach to the treatment of anemia in abnormal uterine bleeding in patients with endometrial hyperplastic processes. The effectiveness of therapy with the iron-containing drug Sorbifer Durules was evaluated.

KEYWORDS: anemia, abnormal uteri bleeding, hyperplastic processes of the endometrium.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Гиперпластические процессы эндометрия составляют около 40% в структуре гинекологических заболеваний у женщин в возрасте от 18 до 87 лет (Сапрыкина Л. В., 2011; Наратаева А. Е., 2012). Одним из клинических проявлений гиперпластических процессов эндометрия является аномальное маточное кровотечение, возникающее во всех возрастных группах. Согласно классификации FIGO к АМК относят обильные менструальные кровотечения, межменструальные кровотечения и сочетание обильных и длительных менструальных кровотечений [1, 18, 27]. Классификация PALM-COEIN выделяет 2 группы причин АМК: структурные и неструктурные (функциональные) изменения. Терапия АМК прежде всего направлена на остановку маточного кровотечения. В современных клинических рекомендациях с целью гемостаза рекомендовано применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), транексамовой кислоты, комбинированных оральных контрацептивов, левоноргестрел содержащей ВМС, агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ). Среди препаратов, используемых для купирования АМК, наиболее широкое применение нашли транексамовая кислота и гормональные контрацептивы – при отсутствии показаний к гистероскопии и РДВ [4–6, 17, 20, 26]. При безэффективности медикаментозной терапии, наличии противопоказаний для назначения данных

препаратов (аллергические реакции, отсутствие результатов гистологического исследования), ультразвуковых данных о наличии патологии эндометрия необходимо хирургическое вмешательство. Золотым стандартом при этом является раздельное лечебно-диагностическое выскабливание стенок полости матки цервикального канала с гистероскопическим контролем [2, 3, 22, 26].

Аномальные маточные кровотечения ухудшают качество жизни пациенток, вызывают значимые физические, эмоциональные, сексуальные, социальные и финансовые проблемы, связанные в том числе и с постгеморрагической анемией [7, 8, 9, 19]. При обильных менструальных кровотечениях возможна потеря железа от 50 до 250 мг [10]. Согласно определению ВОЗ, анемия – снижение уровня гемоглобина менее 120 г/л у подростков и небеременных женщин. Развитие анемии тесно коррелирует с экономическим уровнем страны и отдельных групп населения. В США частота ЖДА у мужчин составляет 2%, у белых женщин – 9–12%, у испаноязычных женщин и афроамериканок – 20%. В странах «третьего мира» частота ЖДА составляет 40–50%, у детей в отдельных странах достигает 100%. В России частота ЖДА у женщин репродуктивного возраста составляет 25% [11, 2]. Анемию можно рассматривать как фоновое заболевание для возникновения различных патологий. Ухудшение работоспособности

и эмоциональный фон приводят к нарушению социализации пациентки. Анемия тяжелой степени требует трансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами донорской крови, что, в свою очередь, может привести к осложнениям, связанным с аллогенными гемотрансфузиями [12].

Критерием постановки диагноза анемии является снижение уровня гемоглобина в общем анализе крови менее 115–120 г/л, снижение ферритина сыворотки крови менее 20–30 мг/мл, уменьшение среднего объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците. Для лечения анемии экспертами ВОЗ рекомендованы препараты Fe^{2+} , сульфат железа FeSO_4 , препараты с замедленным выделением Fe^{2+} [13, 21]. Возможно, как энтеральное, так и парентеральное введение препаратов железа. Прием пероральных препаратов железа – простой и эффективный метод коррекции железодефицита. Удобство применения и доступность являются преимуществом пероральных форм препаратов железа. Энтеральный путь введения препаратов железа не подходит для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, болезнью Крона [14]. Препараты железа для внутримышечного введения болезненные, вызывают изменение цвета кожи и ассоциируются с развитием целого ряда осложнений [15, 24]. Препараты железа для внутривенного введения характеризуются быстрым ответом на терапию, эффективным пополнением запасов железа, хорошей переносимостью со стороны ЖКТ, высокой приверженностью к терапии, однако они могут вызывать реакции гиперчувствительности, оксидативный стресс, анафилактические реакции [16, 25].

Цель исследования: оценка эффективности применения антианемического препарата для перорального приема, содержащего сульфат железа и аскорбиновую кислоту, у пациенток с аномальными маточными кровотечениями, ассоциированными с гиперпластическими заболеваниями эндометрия, «Сорбифер Дурулес». В его составе 320 мг сульфата железа и 60 мг аскорбиновой кислоты.

Материал и методы исследования

Объектом исследования явились 98 пациенток, поступивших в гинекологическое отделение ГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7» г. Волгограда с жалобами на обильные кровяные выделения из половых путей. Всем пациенткам проведено клиничко-лабораторное обследование, включающее сбор жалоб и данных анамнеза, общий и гинекологический осмотр с бактериологическим исследованием вагинального отделяемого и цитологическим исследованием шейки матки. Среди лабораторных исследований осуществлялся контроль общего анализа крови, коагулограммы, уровня ферритина в сыворотке крови. При трансвагинальном ультразвуковом исследовании определяли размеры и расположение матки, размеры и структуру яичников, толщину и структуру эндометрия. Всем пациенткам была выполнена гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и стенок полости матки с после-

дующим гистологическим исследованием полученного материала. В послеоперационном периоде все пациентки получали транексамовую кислоту, утеротоническую терапию, антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия. С целью антианемической терапии был применен препарат «Сорбифер Дурулес» в течение 8 недель в дозе 100 мг 2 раза в сутки.

Критерии включения в исследование: возраст пациенток от 18 до 45 лет, наличие аномального маточного кровотечения, длительность кровотечения более 10 дней, снижение уровня гемоглобина менее 120 г/л, раздельное лечебно-диагностическое выскабливание цервикального канала и стенок полости матки с гистероскопическим контролем.

Критерии исключения из исследования: аллергические реакции на применяемые препараты, верифицированные онкологические заболевания репродуктивной системы, острые воспалительные заболевания матки и придатков, заболевания желудочно-кишечного тракта, тяжелые формы анемии.

В зависимости от степени тяжести анемии обследованные нами пациентки были разделены на две группы: первая группа – 57 пациенток с анемией легкой степени ($n=57$), вторая группа – 41 пациентка с анемией средней степени тяжести ($n=41$).

Статистический анализ данных проведен с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 10). Рассчитывали следующие показатели: среднее арифметическое и стандартное отклонение; коэффициент вариации; асимметрию и эксцесс с оценкой их репрезентативности по критерию Стьюдента (t); коэффициент корреляции (r); степень вероятности возможной ошибки (p). При оценке значимости различий между средними величинами вычисляли коэффициент достоверности по критериям Стьюдента. За уровень достоверности была принята вероятность различий 95,0% ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, периоду наступления менархе, репродуктивному анамнезу.

Средний возраст пациенток составил $36,5 \pm 3,1$ года в первой группе и $37,1 \pm 2,7$ – во второй группе.

Пациентки первой группы предъявляли жалобы на незначительную слабость, в то время как женщины второй группы отмечали умеренную слабость, повышенную утомляемость, головокружение, апатию. Таким образом, обращает на себя внимание связь характера жалоб и их выраженности со степенью анемизации (табл. 1).

Таблица 1
Жалобы пациенток обследуемых групп

Жалобы	Первая группа ($n=57$)	Вторая группа ($n=41$)
Слабость	36 (63,2%)	34 (82,9%)
Головокружение	2 (3,5%)	37 (90,2%)
Утомляемость	3 (5,3%)	40 (97,6%)
Уровень гемоглобина	$93 \pm 1,8$	$86 \pm 2,3$

Таблица 2
Особенности менструальной функции у пациенток с аномальными маточными кровотечениями

Группа	Длительность менструации	Продолжительность менструального цикла	Уровень гемоглобина	Гематокрит	Уровень ферритина
Первая группа (n=57)	5,5±1,1	25,8±4	93,1±1,8	31,2±0,6	25,0±2,1
Вторая группа (n=57)	6,8±2,4	24,1±2,2	86,0±2,3	26,2±2,2	14,1±2,8

Таблица 3
Частота встречаемости гинекологической патологии у пациенток с аномальными маточными кровотечениями

Группа исследования	Аденомиоз	Миома матки	Хронический эндометрит	Вагиниты различной этиологии
Группа I (n=57)	9 (15,8%)	13 (22,8%)	24 (42,1%)	16 (28,1%)
Группа II (n=41)	6 (14,6%)	10 (24,4%)	17 (41,5%)	12 (29,2%)

Таблица 4
Частота встречаемости экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток

Группа исследования	Заболевания мочевыводящих путей	Патология органов зрения	Заболевания сердечно-сосудистой системы	Ожирение
Группа I (n=57)	12 (21,05%)	18 (31,6%)	8 (14,0%)	20 (35,1%)
Группа II (n=41)	9 (22%)	12 (29,3%)	6 (14,6%)	14 (34,1%)

Таблица 5
Динамика показателей уровня железа крови у пациенток с аномальными маточными кровотечениями

Группа исследования	Длительность терапии	Показатели			
		Гемоглобин, г/л (120–140)	Эритроциты, $\times 10^9$ /л (3,7–4,7)	Гематокрит, % (36–42)	Ферритин, нг/мл (11,0–306,8)
Первая группа	При поступлении	93,1±1,8	2,6±0,12	28,3±1,1	25,0±2,1
	4 недели	121,0±2,2	3,6±0,03	31,2±0,6	26,7±1,8
	6 недель	128,0±4,1	4,2±0,12	38,1±0,4	29,7±1,5
	8 недель	130±1,1	4,3±0,02	39,3±0,2	54±1,5
Вторая группа	При поступлении	86,0±2,3	2,3±0,15	26,2±2,2	12,1±2,8
	4 недели	108,0±3,1	3,0±0,15	31,7±1,2	20,2±1,2
	6 недель	121,0±3,4	4,02±0,13	37,5±2,1	25,6±1,3
	8 недель	127±2,6	4,12±0,04	39,1±1,0	43±1,7
Критерии достоверности		<0,01	<0,01	<0,01	<0,05

В ходе исследования установлено, что среди всех обследованных пациенток у 73 (74,5%) менархе наступило своевременно в возрасте $12,6 \pm 1,2$ года, у 20 (20,4%) отмечено позднее становление менструальной функции в $15,8 \pm 1,4$ года и у 5 (5,1%) менархе наступило в возрасте $10 \pm 1,5$ лет.

Нами выявлены различия в характеристиках менструальной функции у пациенток обследованных групп. Сравнительный анализ менструального цикла показал, что в 1-й группе длительность менструации составила $5,5 \pm 1,1$ дня при продолжительности менструального цикла $25,8 \pm 4$ дня, тогда как во 2-й группе при более продолжительной менструации отмечен более короткий менструальный цикл: длительность менструации составила $6,8 \pm 2,4$ дня, а менструальный цикл $24,1 \pm 2,2$ дня ($p < 0,05$). Полученные данные указывают, что антепонирующий менструальный цикл при обильных и длительных менструациях у пациенток 2-й группы прямо коррелирует со степенью тяжести анемии (табл. 2).

При анализе паритета обеих групп установлено, что в первой группе роды были у 50 (87,7%) и во второй – в 87,8%. Обращает на себя внимание, что каждая третья пациентка обеих групп в анамнезе имела медицинские аборт (36,8 и 36,7% соответственно).

Значимых различий в структуре гинекологической и экстрагенитальной патологии в 1-й и 2-й группах выявлено не было (табл. 3, 4).

По данным морфологического исследования, в первой группе у 38 (66,7%) отмечена неатипическая гиперплазия эндометрия, у 12 (21%) выявлены полипы эндометрия, в то время как в 12,3% случаев диагностировано сочетание гиперплазии эндометрия с полипами эндометрия. Во второй группе у 20 (48,8%) выявлена неатипическая гиперплазия эндометрия, у каждой третьей пациентки (34,1%) диагностированы полипы эндометрия, в то время как сочетание полипов эндометрия с гиперплазией эндометрия установлено у 7 (17,1%).

Все пациентки с целью антианемической терапии получали препарат «Сорбифер Дурулес» в течение 8 недель по 1 таблетке 2 раза в день.

Препарат «Сорбифер Дурулес» содержит сульфат железа (эквивалент 100 мг элементарного железа) и аскорбиновую кислоту (60 мг) в одной таблетке, что обеспечивает усиленное всасывание железа и терапевтическую эффективность. Уникальная форма замедленного высвобождения – «Дурулес», способствует хорошей переносимости, благодаря высвобождению непосредственно в тонком кишечнике и отсутствию пиковых концентраций в просвете последнего. Простота применения обеспечивает лучшую compliance к лечению.

Мониторинг лабораторных показателей и общего состояния пациенток проводился еженедельно с 4-й по 8-ю неделю исследования. Через 4 недели от начала терапии препаратом «Сорбифер Дурулес» субъективное улучшение самочувствия (прекращение головокружения, слабости, повышенной утомляемости и апатии) отметили все пациентки обеих групп, тогда как в первой группе нормализация уровня гемоглобина и ферритина наступила через $4 \pm 2,5$ недели, во второй группе – через 7 ± 3 недели (табл. 5).

Следует отметить, что согласно действующим клиническим рекомендациям «Железодефицитная анемия» (2021) [28] всем пациенткам был рекомендован пролонгированный курс приема препарата в течение 2 месяцев, вне зависимости от субъективного улучшения, улучшения гематологических показателей и увеличения концентрации ферритина в плазме крови. На фоне применения «Сорбифер Дурулес» в те-

чение 2 месяцев было отмечено не только восстановление уровня гемоглобина, но и достижение целевых уровней ферритина сыворотки (более 40–60 мкг/л) у всех пациенток, независимо от изначальной степени анемии.

Динамическое наблюдение за пациентками свидетельствовало об отсутствии побочных эффектов на фоне приема препарата «Сорбифер Дурулес», что позволяет говорить о его хорошей переносимости. Все пациентки прошли полный курс терапии (2 месяца), отказа от приема препарата не было.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного нами исследования демонстрируют, что комплексный подход к лечению аномальных маточных кровотечений, заключающийся в сочетании этиопатогенетической и антианемической терапии, приводит к купированию симптомов анемии и компенсации железодефицитных состояний в 100% случаев.

Список литературы / References

- Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2011;113(1):3–13. DOI:10.1016/j.ijgo.2010.11.011
- Lethaby A., Duckitt K., Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;000400. NICE Clinical Guideline «Heavy menstrual bleeding», 2007, updated 2018, 2020.
- Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации Минздрава России «Аномальные маточные кровотечения», 2021 г. Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii «Anomal'nye matochnye krvotocheniya», 2021 (in Russ.).
- Chimbira T.H., Anderson A.B.M., Naish C. et al. Reduction of menstrual blood loss by danazol in unexplained menorrhagia: lack of effect of placebo. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1980;87:1152–8.
- Jensen J.T., Parke S., Mellinger U. et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2011;117:777–87.
- Mansour D. Modern management of abnormal uterine bleeding – the levonorgestrel intra-uterine system. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2007;21:1107–21.
- Karlsson T.S., Marions L.B., Edlund M.G. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2014;93(5):52–7.
- Lukes A.S., Baker J., Eder S., Adomako T.L. Daily menstrual blood loss and quality of life in women with heavy menstrual bleeding. *Women's Health.* 2012;8(5):503–11.
- Maffesoni K.A., Baker C.A., Clark M.A., Frick K.D. Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care: analyses using the Medical Expenditures Panel Survey. *J. Womens Health. (Larchmt).* 2013;22:959–65.
- Khuk R., Breiman K. Anemia during pregnancy and the postpartum period. *Moscow.* 2007. 74 p.
- Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Смирнова А.С., Кашанская О.К., Мильнер И.А. Роль железа в организме человека // *Вісник ХНУ імені В.Н. Каразіна.* 2012. Т. 24 (1024). С. 74–80. Vafutin N.T., Kalinkina N.V., Smirnova A.S., Kashanskaya O.K., Milner I.A. The role of iron in the human body. *Visnik KhNU imeni V.N. Karazina.* 2012. T. 24 (1024). С. 74–80 (in Russ.).
- Vinogradova M.A. Abnormal uterine bleeding. Hemostatic therapy: hematologist point of view. *Gynecology.* 2022;24(2):157–162. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.01483

- Доброхотова Ю.Э., Каранашева А.Х. Антианемическая терапия у больных с субмукозной миомой матки после эмболизации маточных артерий // *Лечебное дело.* 2021. № 4. Dobrokhotova Yu.E., Karanasheva A.H. Antianemic therapy in patients with submucous uterine fibroids after uterine artery embolization. 2021. № 4 (in Russ.).
- Стуклов Н.И., Леваков С.А., Сушинская Т.В., Митченкова А.А., Ковальчук М.О. Профилактика и лечение анемии у женщин репродуктивного возраста при гинекологических заболеваниях // *Акушерство и гинекология.* 2020;3:218–26. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.218-226>
- Stuklov N.I., Levakov S.A., Sushinskaya T.V., Mitchenkova A.A., Kovalchuk M.O. Prevention and treatment of anemia in women of reproductive age with gynecological diseases. *Obstetrics and gynecology.* 2020;3:218–26. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.218-226> (in Russ.).
- Grasso P. Sarcoma after intramuscular iron injection. *Br. Med. J.* 1973. 2. 667. Greenberg G. Sarcoma after intramuscular iron injection. *Br. Med. J.* 1976. 1. 1508–1509.
- Бурлева В.А., Коноводова Е.Н. Алгоритм диагностики и лечения железодефицитных состояний у гинекологических больных // *Фарматека.* 2012;12. Burlev V.A., Konovodova E.N. Algorithm of diagnostics and treatment of iron-deficiency conditions in gynecological patients. *Pharmacy [Farmateka].* 2012;12 (in Russ.).
- Соловьева А.В., Черус Л.А. Аномальные маточные кровотечения у женщин в репродуктивном возрасте и менопаузе. *Акушерство и гинекология.* 2020;8:29–38. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.29-38>
- Solovyeva A.V., Cherus L.A. Abnormal uterine bleeding in women of reproductive age and premenopause. *Obstetrics and gynecology.* 2020;8:29–38. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.29-38> (in Russ.).
- Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Иванов И.А., Думановская М.Р. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды // *Акушерство и гинекология.* 2018;8:129–34. Chernukha G.E., Asaturova A.V., Ivanov I.A., Dumanovskaya M.R. The structure of endometrial pathology in different age periods. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;8:129–34.
- World Health Organization. Guideline: Intermittent iron and folic acid supplementation in menstruating women. Geneva: WHO; 2016.
- Percy L., Mansour D., Fraser I. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017;40:55–67. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.007>
- Pavord S., Daru J., Prasanna N., Robinson S., Stanworth S., Gilling J. BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br. J. Haematol.* 2020;188(6): 819–30. <https://doi.org/10.1111/bjh.16221>
- Christian P. Anemia in women – an intractable problem that requires innovative solutions. *Nat. Med.* 2021;27:1675–7. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01514-3>
- Стуклов Н.И., Басиладзе И.Г., Кислый Н.Д. Основные проблемы дефицита железа в России, возможные варианты решений // *Акушерство и гинекология.* 2021;11:237–244. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.237-244>
- Stuklov N.I., Basiladze I.G., Kisly N.D. The main problems of iron deficiency in Russia, possible solutions. *Obstetrics and gynecology.* 2021;11:237–244 (in Russ.).
- Кирилук А.А. Железосодержащие лекарственные средства: от клинической фармакологии до фармацевтической помощи (Сообщение 1) // *Вестник фармации.* 2020;3: 81–97.
- Kirilyuk A.A. Iron-containing medicines: from clinical pharmacology to pharmaceutical care (Message 1). *Bulletin of Pharmacy.* 2020;3: 81–97 (in Russ.).
- Абашин С.Ю. Клиническая эволюция внутривенных комплексов железа // *Акушерство и гинекология.* 2019;3:135–40. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.135-140>
- Abashin S.Yu. Clinical evolution of intravenous iron complexes. *Obstetrics and gynecology.* 2019;3:135–40 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.135-140> (in Russ.).
- Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Асатурова А.В. Гиперплазия эндометрия: поиск оптимальных решений и стратегий // *Акушерство и гинекология.* 2021;4:23–31. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.23-31>
- Dumanovskaya M.R., Chernukha G.E., Tabeeva G.I., Asaturova A.V. Endometrial hyperplasia: search for optimal solutions and strategies. *Obstetrics and gynecology.* 2021;4:23–31. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.23-31> (in Russ.).
- Auclair M.H., Yong P.J., Salvador S., Thurston J., Colgan T.T.J., Sebastianelli A. Guideline No. 392 – Classification and management of endometrial hyperplasia. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2019;41(12):1789–800. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2019.03.025>
- Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия». М., 2021. 24 с. Clinical recommendations «Iron deficiency anemia». М., 2021. 24 c. (in Russ.).

Статья поступила / Received 15.02.23
Получена после рецензирования / Revised 22.02.23
Принята в печать / Accepted 06.03.23

Сведения об авторах

Ткаченко Людмила Владимировна, д.м.н., проф., заслуженный врач РФ. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1935-4277

Свиридова Наталья Ивановна, д.м.н., зав. кафедрой. E-mail: n.i.sviridova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3175-4847

Яхонтова Мария Александровна, к.м.н., доцент. E-mail: m.yahontova@kbsmp7.ru. ORCID: 0000-0002-9422-0623

Максимов Сергей Николаевич, аспирант. E-mail: maksimovs@list.ru. ORCID: 0000-0001-5838-1385

Пуряева Ксения Анатольевна, аспирант. E-mail: ksuradovskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2915-6132

Делеске Инна Александровна, аспирант. E-mail: deleske25@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2342-7069

Кафедра акушерства и гинекологии ИМФО института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России».

Автор для переписки: Ткаченко Людмила Владимировна. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

Для цитирования: Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Яхонтова М.А., Максимов С.Н., Пуряева К.А., Делеске И.А. Современные возможности лечения железодефицитной анемии у пациенток с аномальными маточными кровотечениями. *Медицинский алфавит.* 2023; (3): 26–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-26-29>

About authors

Tkachenko Lyudmila V., DM Sci (habil.), professor. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1935-4277

Sviridova Natalia Iv., DM Sci (habil.), head of the Dept. E-mail: n.i.sviridova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3175-4847

Yakhontova Maria A., PhD Med, associate professor. E-mail: m.yahontova@kbsmp7.ru. ORCID: 0000-0002-9422-0623

Maksimov Sergey N., postgraduate student. E-mail: maksimovs@list.ru. ORCID: 0000-0001-5838-1385

Puryaseva Ksenia A., postgraduate student. E-mail: ksuradovskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2915-6132

Deleske Inna Al., postgraduate student. E-mail: deleske25@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2342-7069

Department of Obstetrics and Gynecology of Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education of Volgograd State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia

Corresponding author: Tkachenko Lyudmila V. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

For citation: Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Yakhontova M.A., Maksimov S.N., Puryaseva K.A., Deleske I.A. Modern options for the treatment of iron deficiency anemia in patients with abnormal uterine bleeding. *Medical alphabet.* 2023; (3): 26–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-26-29>

Роль фактора эндометрия в повторных неудачах имплантации (обзор литературы)

Н. М. Подзолкова, Н. Л. Шамугия, П. М. Варлакова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

За последние 30 лет вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) получили значительное развитие, несмотря на это, далеко не каждая женщина получает долгожданную беременность с первой попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Для успешной имплантации эмбриона важно не только качество гамет, но и готовность эндометрия к nidации. Нарушение благоприятного состава микробиома в матке может препятствовать необходимым физиологическим изменениям эндометрия в динамике менструального цикла, снижая показатели успешности программ ВРТ. Несовпадение структуры эндометрия этапу развития эмбриона приводит к смещению окна имплантации, что в совокупности с изменением микробиома матки является одной из причин повторных неудач имплантации (ПНИ). В последние годы для повышения эффективности программ ВРТ все больше внимания уделяют изучению и подготовке эндометрия к переносу эмбриона. Высокопроизводительное секвенирование и анализ переменных участков гена 16S рибосомальной РНК является быстрым и доступным диагностическим инструментом, который позволяет идентифицировать культивируемые и некультивируемые микроорганизмы. Дискуссионный вопрос о необходимости лечения хронического эндометрита (ХЭ) становится более актуальным при учете распространенности ХЭ (21 % среди ПНИ). Применение секвенирования пула матричных РНК из клеток образца ткани эндометрия (RNA-seq) как дополнительного метода диагностики причин ПНИ может помочь провести персонализированный перенос эмбриона, тем самым повысить шансы успешной имплантации. ПНИ эндометриального происхождения – сложная проблема современной репродуктологии. На данный момент консенсус в отношении роли перечисленных эндометриальных факторов ПНИ отсутствует. Рецептивный эндометрий является одним из определяющих факторов успешной имплантации. Но опубликованных исследований недостаточно для того, чтобы аргументированно рекомендовать широкое применение методов диагностики и лечения таких факторов эндометрия, как изменение микробиома матки и смещение окна имплантации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неудачи имплантации, микробиом матки, рецептивность эндометрия, окно имплантации, хронический эндометрит, неудачи ЭКО.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of endometrial factor in recurrent implantation failure (literature review)

N. M. Podzolkova, N. L. Shamugia, P. M. Varlakova

'Russian Medical Academy of Continuous Professional Education' of the Ministry of Healthcare of the Russia

SUMMARY

Over the past 30 years, assisted reproductive technologies (ART) have developed significantly, despite this, not every woman gets a long-awaited pregnancy on her first attempt at in vitro fertilization (IVF). Not only the quality of gametes is important for successful embryo implantation, but also the readiness of the endometrium for nidation. Dysbiosis of the uterine microbiome can interfere with the necessary physiological changes of the endometrium in the dynamics of the menstrual cycle, reducing the success rate of ART programs. Endometrial structure mismatch with embryonic development leads to an implantation window shift, which together with uterine microbiome changes is one of the causes of recurrent implantation failures (RIF). In recent years, to improve the effectiveness of ART programs, increasing attention has been paid to the study and preparation of the endometrium for embryo transfer. High-throughput sequencing and analysis of the variable regions of the 16S ribosomal RNA gene is a rapid and affordable diagnostic tool that allows identification of culturable and non-culturable microorganisms. The debate about the need for treatment of chronic endometritis (CE), becomes more relevant when considering the prevalence of CE (21 % among RIFs). The use of matrix RNA sequencing from endometrial tissue sample cells (RNA-seq) as an additional diagnostic method for RIF causes can help in personalized embryo transfer. This can increase the chances of successful implantation. RIF of endometrial origin is a complex problem of modern reproductive medicine. Currently, there is no consensus on the role of the listed endometrial factors of RIF. Receptive endometrium is one of the determinants of successful implantation. However published studies are insufficient to reasonably recommend the wide application of methods for diagnosis and treatment of such endometrial factors as uterine microbiome changes and implantation window displacement.

KEYWORDS: recurrent implantation failure, uterine microbiome, endometrial receptivity, window of implantation, chronic endometritis, IVF failure.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

За последние 30 лет методологические возможности эмбриологии и вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) значительно улучшились, однако эффективность ВРТ во всем мире остается низкой: текущие показатели частоты живорождения (ЧЖ) в среднем составляют 25–30% на начавшийся цикл [1, 2]. Согласно регистру Российской ассоциации репродукции человека,

частота наступления беременности (ЧНБ) в группе женщин до 35 лет на цикл экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и ИКСИ составляет 26,9 и 27,0% соответственно, а в группе женщин 35–39 лет – 22,3 и 23,2%, соответственно [3]. Следовательно, большой процент пациенток, обратившихся по поводу бесплодия к репродуктологам, сталкивается с проблемой повторных неудач имплантации (ПНИ).

В клиническом протоколе Минздрава РФ от 2021 г. ПНИ определяются как три неудачные попытки селективного переноса «свежих» или размороженных эмбрионов у женщин моложе 35 лет и две неудачные попытки у женщин 35 лет и старше при отсутствии каких-либо факторов, снижающих шансы наступления беременности [4].

Наиболее частыми причинами ПНИ являются повышенная частота эмбриональных хромосомных аномалий, иммунные нарушения, эндокринные нарушения, а также такие эндометриальные факторы, как гиперплазия и полипы эндометрия, внутриматочные синехии, субмукозная миома матки. В последние годы интенсивно изучается значение и других эндометриальных факторов, в частности нарушения микробиома матки, хронического эндометрита (ХЭ), а также рецептивности эндометрия в генезе ПНИ. По обобщенным данным можно полагать, что эндометриальные факторы присутствуют в качестве клинически значимых причин неудачи ЭКО у 18–27% пациенток с ПНИ [5].

Цель исследования: на основании анализа современной литературы рассмотреть взаимосвязь повторных неудач имплантации с нарушением микробиома матки, хроническим эндометритом и нарушением рецептивности эндометрия.

Материалы и методы

Настоящий обзор включает анализ научных публикаций, проиндексированных за последние 10 лет в базах данных Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar и PubMed, о влиянии смещения окна имплантации, состава микробиома матки и наличия ХЭ на исход процедуры ЭКО. Поиск проводился по всем типам публикаций на английском и русском языках по ключевым словам: «рецептивность эндометрия», «окно имплантации», «микробиом матки», «хронический эндометрит», «неудачи имплантации» и «неудачи ЭКО».

Результаты

Микробиом матки и эндометрит

В настоящее время доказано, что эндометрий в норме не стерилен, но обладает своим уникальным *микробиомом*, т.е. индивидуальным набором микроорганизмов, включающим бактерии, вирусы, фаги, археи, грибы и их метаболиты, которые населяют матку конкретной женщины. Микробиом матки выполняет метаболические, эпигенетические, иммунологические функции и неразрывно связан с микробиомом других органов и систем [6]. Так, в недавнем исследовании Baker J. M. и др. показано влияние микробиома кишечника на количество эстрогенов. Кишечный эстроболом – это совокупность кишечных бактериальных генов, продукты которых изменяют продукцию β-глюкуронидазы, тем самым оказывая воздействие, в частности, на количество конъюгированного эстрогена. В данном исследовании авторы связали низкое количество *Lactobacillus* с продукцией β-глюкуронидазы, повышением уровня метаболитов эстрогена и развитием эндометриоза [7].

Предполагается, что возможными источниками происхождения микробиома матки могут быть нарушение проницаемости стенки кишечника, миграция бактерий через шейку матки или ретроградное распространение через фаллопиевы трубы, а также возможным путем передачи, влияющим на микробиоту матки, может быть сперма [8].

Очевидно, что используемые ранее методы выявления патологии эндометрия, такие как микробный посев и гистологическое и иммуногистохимическое исследования эндометрия, не могут быть использованы для изучения микробиома матки. Установлено, что посев микроорганизмов не эффективен для изучения состава микробиома, так как не все микроорганизмы поддаются культивированию, эндометрий обладает низкой бактериальной массой и вероятность контаминации микробиомом шейки матки достаточно высока [9]. В основе иммуногистохимического исследования с использованием моноклональных антител CD-138 лежит обнаружение плазматических клеток, ответственных за гуморальный иммунитет. Инфильтрация эндометрия плазматическими клетками связана с воспалением из-за персистенции патогенных микроорганизмов и является маркером иммунных нарушений. Следовательно, гистологическое исследование с CD-138 может показать только наличие воспаления, но не состав микробиома [10].

Исходя из этого, для оценки состава микробиома эндометрия сегодня применяют технологию высокопроизводительного секвенирования (NGS) и анализа варибельных участков гена 16S рибосомальной РНК. Принцип NGS-метода заключается в параллельном синтезе миллионов цепочек ДНК с одновременной детекцией определенного сигнала от каждой растущей цепи. Используемым генным маркером для идентификации рода и вида и таксономической значимости у бактерий и архей является ген 16S рРНК. Данный метод реализован в основе тест-систем OMNIgene (DNA Genotek Inc., Канада), EMMA (Igenomix, Россия) и Illumina MiSeq (Illumina, США). Секвенирование 16S рРНК, в отличие от микробного посева, преодолевает ограничения культуральных характеристик микробов, поскольку менее 1 % микробов может расти и образовывать колонии на чашках с агаром (некультивируемость) и демонстрирует геномное разнообразие, открывая новую область исследований в репродуктивной медицине [11]. Очевидными недостатками секвенирования ДНК микробиома эндометрия является невозможность дифференцировать жизнеспособность обнаруженных бактерий, а также высокий риск загрязнения материала, поскольку эндометрий является средой с низкой биомассой [12, 13].

Недавние исследования микробиома эндометрия показали противоречивые результаты в зависимости от применяемых методов его определения и способа получения образцов эндометрия. В трех исследованиях с помощью NGS-секвенирования варибельных участков гена 16S рРНК оценивали образцы эндометриальной жидкости и биоптатов эндометрия, полученных посредством трансцервикального катетера, предназначенного для переноса эмбрионов. Несмотря на использование различных систем OMNIgene и EMMA, авторы показали, что эндометрий, в котором преобладают лактобациллы (>90 % *Lactobacillus spp.*), связан

с лучшими показателями частоты имплантации (ЧИ), продолжающейся беременности (ЧПБ) и ЧЖ. Микробиом эндометрия без доминирования лактобацилл (<90% *Lactobacillus* spp. с >10% *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* и других бактерий), напротив, коррелировал с неудачами имплантации [14–16].

Известно, что различные виды *Lactobacillus* способны ингибировать инвазию и колонизацию патогенных бактерий за счет продукции высокой концентрации молочной кислоты и короткоцепочечных жирных кислот, которые поддерживают кислую и анаэробную среду в микробиоме. Повышение уровня *Lactobacilli* в эндометрии до >90% может улучшить исход имплантации у пациенток, страдающих бесплодием [14].

Ichiyama T. и др. сравнили микробный профиль влагалища и матки у 145 больных с ПНИ и 21 пациентки с мужским фактором бесплодия. С целью снижения риска загрязнения образцов эндометрия в полость матки вводили пипетку Medgyn IV (Medgyn, США), кончик которой обрезали после извлечения. Для проведения теста использовали OMNIgene. Группа с ПНИ показала более низкие уровни *Lactobacillus* во влагалищном микробиоме, тогда как в маточном микробиоме содержание *Lactobacillus* существенно не отличалось от контрольной группы. Кроме того, в группе ПНИ были значительно более высокие уровни 14 других родов микроорганизмов (*Atopobium*, *Megasphaera*, *Gardnerella*, *Prevotella*, *Schlegelella*, *Delftia*, *Burkholderia*, *Sphingobacterium*, *Dietzia*, *Enterococcus*, *Micrococcus*, *Ralstonia*, *Leucobacter* и *Hydrogenophaga*). Количество бактерий в полости матки варьировало от 1/100 до 1/10000 и меньше по сравнению с количеством и уровнем доминирования бактерий во влагалище, что, по мнению авторов, указывает на независимое сосуществование указанных микробных сообществ [17].

В исследовании Chen C. и др. забор материала эндометрия производился двумя альтернативными методами. В исследовании участвовали 95 китайских женщин среднего репродуктивного возраста. Для исключения возможного загрязнения образцов микроорганизмами, составляющими экосистему влагалища, в первой группе забор материала осуществлялся во время проведения лапароскопии или лапаротомии по поводу миомы матки или аденомиоза. Во второй группе забор образцов эндометрия выполняли трансцервикальным путем, причем именно в этой группе обнаружено большое сходство микробного пейзажа с образцами, взятыми при вскрытии полости матки во время операции, что позволяет предположить, что микробиом матки может быть с высокой степенью достоверности проанализирован без хирургического вмешательства. В образцах эндометрия помимо *Lactobacillus* значительную часть микробиома составили такие бактерии, как *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Vagococcus* и *Sphingobium* [18].

Близкие результаты опубликовали Winters A. D. с соавт. Так, в образцах эндометрия, полученных при лапаротомной гистерэктомии по поводу миомы матки у пациенток старшего репродуктивного возраста, используя систему Illumina MiSeq, авторы обнаружили преобладание *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Cloacibacterium* и *Comamonadaceae* [19].

При помощи этой же системы и двухпросветного катетера для получения образцов эндометрия Reschini M. и др. выявили преобладание в микробиоме матки *Lactobacillus* у 16 из 53 (30%) женщин, проходивших процедуры ВРТ. У остальных женщин в микробиоме матки преобладали *Pelomonas*, *Probionabacterium*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* и *Escherichia* [20].

Chen S. и др. считают, что *Lactobacillus* является доминирующим родом грамположительных или микроаэрофильных бактерий у здоровых женщин репродуктивного возраста, в то время как у пациенток с аденомиозом состав микробиома отличается от контрольной группы, в частности, за счет преобладания *Atopobium vaginae* [21].

В исследовании Odawara K. и др. посредством системы Illumina MiSeq обнаружили изменения маточного микробиома в течение менструального цикла. По данным авторов, пролиферативная фаза менструального цикла связана с более разнообразным микробным пейзажем эндометрия. Исследователи также выявили снижение количества *Lactobacillus* в группе женщин после 36 лет [22].

Таким образом, несмотря на вариабельность результатов, что связано с особенностями забора материала, стандартизацией систем тестирования, дизайном исследований и клинической выборки изучаемых групп, правомерно предположить, что в эндометрии здоровых женщин репродуктивного возраста в микробиоте матки преобладают *Lactobacillus*. Именно они способствуют подавлению инвазии и колонизации патогенных бактерий за счет поддержания оптимальной кислотности среды. Несмотря на отсутствие консенсуса, можно предположить, что уменьшение количества *Lactobacillus* приводит к локальному увеличению pH, и это, вероятно, негативно сказывается на рецептивности эндометрия, способности к адгезии, инвазии и имплантации эмбриона в матку [23].

Нарушение вагинально-маточного микробиома может повлиять не только на вероятность развития, но и патогенез ряда инфекционных и неинфекционных гинекологических заболеваний. Вероятно, персистенция таких микроорганизмов, как *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, а также условно-патогенных микроорганизмов *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Corynebacterium* spp., *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* spp. [24], повышает риск развития ХЭ, который представляет собой воспалительное заболевание слизистой оболочки матки, характеризующееся поверхностными отеками, изменениями эндометрия, повышенной плотностью стромальных клеток, неравномерным созреванием эпителия и стромы, а также инфильтрацией эндометрия стромальными плазмócитами [25]. Выраженные структурные изменения и иммунные нарушения в ткани патологически влияют на рецептивный аппарат эндометрия [26]. В популяции частота ХЭ не превышает 10%, а патогномоничные симптомы заболевания отсутствуют, что вызывает скептическое отношение у многих специалистов как к диагностике, так и необходимости лечения этой группы больных [27].

Вместе с тем у больных с бесплодием частота гистологически доказанного ХЭ достигает 40%, а при ПНИ – 21%, что существенно превышает популяционные значения [28]. В недавно опубликованном систематическом обзоре и метаанализе Vitagliano A. и др. оценили влияние ХЭ и его терапии на результаты ЭКО. Установлено, что женщины с ХЭ имели более низкое отношение частоты ЧПБ к ЧЖ по сравнению с женщинами без ХЭ. Лечение ХЭ увеличило ЧПБ/ЧЖ до сопоставимых результатов с женщинами без ХЭ. Вместе с тем авторы показали, что легкие формы ХЭ не оказали влияния на исход ЭКО [29].

Другой систематический обзор и метаанализ свидетельствуют о том, что антибиотикотерапия может повысить вероятность наступления беременности и улучшить ее исходы у пациенток с ПНИ в последующих циклах ЭКО в том случае, когда излечение ХЭ на этапе планирования беременности подтверждено контрольной биопсией эндометрия [30]. По мнению ряда исследователей, без предварительной диагностики и лечения ХЭ может нарушать процесс имплантации и приводить к ПНИ в программах ВРТ [31–33]. Вероятные механизмы подобного влияния связаны с тем, что патогенные и некоторые условно патогенные микроорганизмы способны вызывать аномальную экспрессию цитокинов (подавляется экспрессия IL-11, цитокина, играющего роль в децидуализации) и лейкоцитов, что нарушает иммунную толерантность эндометрия к эмбриону, изменяет проницаемость эндометриальных сосудов. Вследствие этих процессов нарушается инвазия трофобласта и жизнеспособность эмбриона. Кроме того, при ХЭ нарушается сократительная активность матки во время средней лютеиновой фазы, что может препятствовать оплодотворению *in vivo*. Измененная аутофагия, характерная для ХЭ, предположительно влияет на дифференцировку эндометриальных клеток и нарушает процесс децидуализации эндометрия [25, 26].

Рецептивность эндометрия. Окно имплантации

Еще одним эндометриальным фактором, необходимым для успешной имплантации, является открытие окна имплантации, синхронизированное с развитием эмбриона.

Окно имплантации – это конкретные временные рамки в цикле развития эндометрия, когда эндометрий обеспечивает наилучшую среду для локализации, адгезии, инвазии и имплантации эмбриона. Окно имплантации длится 30–36 часов и, в зависимости от пациента, происходит от LH+6 до LH+9 (LH – пик лютеинизирующего гормона) в естественных циклах или от P+4 до P+7 (P – введение прогестерона) в циклах заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [34]. Предполагается, что пациенты с ПНИ могут иметь смещенное окно имплантации.

Частота смещения окна имплантации при ПНИ доходит до 25% [1], что диктует необходимость персонализированного подхода к выбору времени переноса эмбриона (ПЭ).

В настоящее время существуют следующие методы выявления окна имплантации: гистологический, электронная микроскопия, иммуногистохимическое окрашивание образцов эндометрия и анализ профиля мРНК в образце эндометрия.

Гистологическое исследование позволяет оценить гистоархитектонику эндометрия, строение маточных желез и кровеносных сосудов. Гистологический анализ эндометрия с помощью светового микроскопа является доступным и относительно недорогим методом, однако не обладает достаточным уровнем специфичности и достоверности применительно к оценке результатов возможного смещения «окна имплантации» или принятия решения о назначении терапии [35].

Электронная микроскопия. Сканирующая электронная микроскопия, в отличие от световой микроскопии, позволяет более детально исследовать особенности изменения морфологической организации клеток эндометрия в течение цикла менструального цикла, а также обнаружить пиноподии – перепончатые выпуклости, образовавшиеся путем слияния микроворсинок в верхней части эндометриальных эпителиальных клеток. Они, как часть эндометрия, в течение цикла претерпевают физиологические структурные и количественные изменения под действием стероидных гормонов. Наибольший размер и количество пиноподий обнаруживают во время окна имплантации. Предполагается, что они играют роль на начальной стадии имплантации, способствуя прикреплению эмбриона [36]. Однако данные относительно пользы определения пиноподий как маркера рецептивности эндометрия разнятся. Так, Chen C. с соавт., Fox с соавт. выявили положительную корреляцию между количеством и морфологией пиноподий и успешной имплантацией эмбриона [37, 38]. Однако Jin X. Y. с соавт. обнаружили наличие пиноподий не только во время окна имплантации, но и во время беременности [36], что ставит под сомнение пользу их обнаружения в качестве маркера рецептивности эндометрия. В исследованиях Da Broi M. G. и др., Xu B. и др. не выявлено статистически достоверной разницы морфологии и количества пиноподий в группах с ПНИ и группой контроля [39, 40]. Следовательно, сканирующая электронная микроскопия имеет ограниченную ценность в связи с трудоемкостью, дороговизной и отсутствием достоверных данных в пользу определения пиноподий в качестве маркера рецептивности.

Иммуногистохимические исследования основываются на выявлении множества соединений, прямо или опосредованно влияющих на взаимодействие между клетками трофобласта эмбриона и эндометрием на молекулярном уровне. К этим соединениям относятся белки клеточной адгезии, цитокины, факторы роста и другие регуляторные и структурные молекулы. Наиболее изученными соединениями являются белок люминальный интегрин $\alpha v \beta 3$, цитокин, ингибирующий фактор лейкемии (LIF), транскрипционные факторы NOXA10 и NOXA11. Экспрессию всех этих соединений связывают с периодом открытия окна имплантации. Они включены в процесс децидуализации и, следовательно, предположительно влияют на рецептивность эндометрия. Интегрин $\alpha v \beta 3$ относится к группе белков клеточной адгезии, которая отвечает за взаимодействие клеток друг с другом и с компонентами межклеточного матрикса. Повышенная экспрессия мРНК

LIF обнаружена в популяции лимфоцитов децидуальной оболочки, которые накапливаются в большом количестве в месте имплантации; это позволяет предполагать, что LIF опосредует взаимодействие между материнскими децидуальными лимфоцитами и цитотрофобластом [41].

В исследовании Xu В. и др. не выявили статистически значимых различий экспрессии LIF и интегрин- $\beta 3$ в образцах биопсии эндометрия, полученных у женщин с ПНИ и женщин с нормальной фертильностью, через 7 дней после дня пика лютеинизирующего гормона [40]. НОХА-гены – регуляторы морфогенеза и дифференцировки тканей эмбриона, которые контролируют экспрессию других жизненно важных белков, таких как молекулы клеточной адгезии и метаболические медиаторы [37]. Выявлена взаимосвязь между экспрессией НОХА-10, НОХА-11 и количеством зрелых пиноподий [41, 42]. Однако какого-либо вещества или соединения, которое можно было бы использовать в качестве единого универсального маркера рецептивности эндометрия, на данный момент не существует.

По мнению большинства экспертов, наилучшей технологией для определения открытого окна имплантации является секвенирование пула матричных РНК из клеток образца ткани эндометрия (RNA-seq). Эту технологию используют для проведения анализа рецептивности эндометрия (Endometrial receptivity analysis, ERA). Данный тест основан на определении последовательности 248 генов, из которых 134 гена обеспечивают ядро диагностики окна имплантации ERA, а остальные гены нацелены на предполагаемое смещение окна имплантации. При разработке теста были выявлены гены, участвующие в рецептивности эндометрия. Для этого провели исследования, направленные на определение физиологического транскриптного профиля в течение менструального цикла, а затем проанализировали различия в полногеномных профилях экспрессии между рецептивным, пререцептивным и пострецептивным эндометрием [1]. В результате получили пять результатов теста, соответствующих каждой стадии развития эндометрия: пререцептивный – 48 часов, раннерецептивный – 24 часа, рецептивный, позднерецептивный – 24 часа и пострецептивный – 48 часов. Чтобы проверить точность и воспроизводимость теста, ERA сравнивали со стандартными гистологическими методами биопсии эндометрия в исследованиях. Díaz-Gimeno Р. и др. измерили с помощью квадратичного взвешенного индекса Каппа точность выявления окна имплантации в стандартном гистологическом исследовании в соответствии с пиком лютеинизирующего гормона (ЛГ) и точность выявления окна имплантации в исследовании ERA. Значения соответствия после пика ЛГ составили 0,618 (0,446–0,791) и 0,685 (0,545–0,824) для двух патологов при гистологическом исследовании. Датирование ERA достигло соответствия 0,922 (0,815–1,000) с пиком ЛГ. Воспроизводимость теста ERA в указанной подгруппе была постоянной у всех пациентов [43]. Следовательно, анализ профиля мРНК в образце эндометрия (тест ERA) по информативности и точности превосходит стандарт-

ное гистологическое исследование и дает возможность планировать перенос эмбрионов путем синхронизации с окном имплантации индивидуально для каждого пациента [1].

В проспективном многоцентровом интервенционном исследовании Ruiz-Alonso и др. выявили частоту встречаемости смещения окна имплантации у пациенток с ПНИ [44]. Для этого провели ERA тест 85 пациенткам с ПНИ и сравнили их результаты с контрольной группой 25 человек [44]. В ходе исследования у 25% пациентов с ПНИ было выявлено смещение окна имплантации (пре- или пострецептивный), в то время как в контрольной группе такое смещение было только у 12% пациентов. На основе результатов теста был проведен персонализированный перенос эмбриона, в результате чего ЧНБ составила 50,0%, а ЧИ – 38,5% [44].

Схожие результаты относительно смещения окна имплантации у пациенток с ПНИ и эффективности ПЭ получили Hashimoto и др., Hromadova и др. [45, 46].

Напротив, в исследовании Neves и др. не выявили статистически значимой разницы при использовании теста ERA. Группу сравнения составили 24 пациентки с ≥ 1 предшествующим неудачным переносом эуплоидного эмбриона и 32 пациентки с ≥ 2 предшествующими неудачными переносами донорских эмбрионов. Группу контроля составили 119 пациенток с ≥ 1 предшествующим неудачным переносом эуплоидного эмбриона и 158 пациенток с ≥ 2 предшествующими неудачными переносами донорских эмбрионов. ЧИ составила 55,6 против 65,0% в группе с эуплоидными эмбрионами и 26,8 против 57,2% в группе с донорскими эмбрионами. ЧНБ составила 58,3 против 70,6% ($p = 0,238$) в группе с эуплоидными эмбрионами и 34,4 против 65,2% ($p = 0,001$) в группе с донорскими эмбрионами [47].

Cozzolino М. с соавт. показали статистическую значимость предимплантационного генетического тестирования (ПГТ) у пациенток с ПНИ, но не выявили статистически значимой разницы тестирования ERA для пациенток с ПНИ как в комбинации с ПГТ, так и в виде монотерапии [48].

Систематический обзор и метаанализ Agian S. E. и др., основанный на сравнительных исследованиях, оценивающих ЧНБ у пациенток, перенесших циклы криопереноса с или без предшествующей ERA, не выявили существенного изменения показателей ЧЖ или ЧПБ (OR – 1,38; 95% CI: 0,79–2,41; $P = 0,25$; 12–83,0%). В данном исследовании ЧИ, а также частота наступления биохимической беременности, клинической беременности и выкидыша были сопоставимы между группами ERA и без ERA [49].

Метаанализ Tran Н. Р. и др., включивший 4 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) и 13 когортных исследований, дал противоречивые результаты. Выбранные данные из когортных исследований показали, что ERA не способствовал какому-либо улучшению исходов беременности. Напротив, объединенные результаты РКИ показали, что у пациентов, прошедших ERA и ПЭ, наблюдалось повышение показателей ЧИ (RR – 1,37; 95% CI: 1–1,88), ЧПБ (RR – 1,3; 95% CI: 1,09–1,54) и ЧЖ (RR – 1,17; 95% CI: 1–1,37). Дальнейший анализ всех подгрупп показал, что пациенты, прошедшие ПЭ по результатам ERA

в первом цикле ЭКО, имели заметно повышенную ЧЖ (RR – 1,24; 95 % CI: 1,03–1,49). И наоборот, ПЭ по результатам ERA у пациентов с ПНИ в анамнезе не увеличивал ЧЖ (RR – 0,86; 95 % CI: 0,64–1,36) [50].

Следует признать, что, несмотря на противоречия, анализ профиля мРНК в образце эндометрия, на основе которого создан тест ERA, считается на сегодняшний день единственным, положительно зарекомендовавшим себя методом исследования окна имплантации в клинической медицине.

Применение теста ERA как дополнительного метода диагностики при ПНИ может являться экономически более выгодным для пациента в сравнении с множеством повторных переносов. Нельзя также полностью игнорировать психологическую нагрузку на женщину при каждой неудачной попытке зачатия. Однако следует признать, что подтверждение эффективности ERA требует проведения новых многоцентровых, хорошо спланированных исследований.

Обсуждение

На данный момент NGS является наиболее точным методом диагностики состава микробиома матки и выявления окна имплантации.

Неоднородность исследований микробиома не исключает взаимосвязь преобладания *Lactobacillus* в микробиоме эндометрия матки с большей частотой имплантации эмбриона. Понимание нормального микробиома матки даст возможность управлять микробиомом, тем самым увеличивать эффективность процедур ЭКО.

ХЭ чаще выявляется при ПНИ, чем в среднем в популяции. Поэтому пациенткам с ПНИ следует проводить диагностику ХЭ и лечение при подтверждении диагноза.

Персонализированный перенос эмбриона при ПНИ повышает успешность процедур ВРТ, так как частота смещения окна имплантации при ПНИ составляет 25%. Применение теста выявления открытия окна имплантации как дополнительного метода диагностики при ПНИ может помочь провести персонализированный перенос эмбриона, тем самым повысить шансы успешной имплантации. При наличии большего количества точных данных исследований тест оценки смещения окна имплантации может оказаться необходимым фактором для успешной имплантации при ПНИ.

Заключение

ПНИ эндометриального происхождения – сложная проблема для всех специалистов, пересаживающих эуплоидные эмбрионы, которые в итоге не приводят к наступлению беременности. Комплаентность к лечению у таких женщин будет снижаться с каждой неудачей, а психологическая травма пациентки нарастать. Очевидно, что для успешного зачатия важно не только качество яйцеклетки и сперматозоида, но и среда для развития плода. Этой средой является эндометрий матки, и в настоящее время очевидно, что «здоровый» эндометрий является одним из определяющих факторов успешной имплантации.

Лучшее понимание процессов имплантации эмбриона и взаимодействий, происходящих на уровне эндометрия, повысит качество помощи пациенткам, которые сталкиваются с проблемой ПНИ.

Список литературы / References

- Ruiz-Alonso M., Valbuena D., Gomez C., Cuzzi J., Simon C. Endometrial Receptivity Analysis (ERA): data versus opinions. Hum. Reprod. Open. – 2021. – Vol. 00 (0). – P. 1–11. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab011>
- Moustafa S., Young S.L. Diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure [version 1; peer review: 2 approved]. F1000Research. – 2020. – Vol. 9. – Art. ID: 208. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22403.1>
- Российская ассоциация репродукции человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2020 год. – СПб: РАРЧ, 2022. – 56 с. [Rossijskaya Associaciya Reprodukicii Cheloveka. Registr VRT. Otchet za 2020 god. – SPb: RARCh, 2022. – 56 s. (in Russ.). https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2020.pdf
- Женское бесплодие: Клинические рекомендации 2021–2022–2023 (24.06.2021): утв. МЗ РФ. Zhenskoe besplodie: Klinicheskie rekomendacii 2021–2022–2023 (24.06.2021): utv. MZ RF (in Russ.). <https://monilag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii-Zhenskoe-besplodie.pdf>
- Оразов М.Р., Орехов Р.Е., Камиллова Д.П., Силантьева Е.С., Михалева А.М., Мелехина И.Д. // Тайны патогенеза повторных неудач имплантации. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 43–48. Orazov M.R., Orekhov R.E., Kamillova D.P., Silant'eva E.S., Mixalyova L.M., Melexina I.D. Tajny patogeneza povtornyx neudach implantacii. – 2020. – T. 18, № 4. – S. 43–48 (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10030>
- Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic Immunity and the Microbiota. Immunity. – 2017. – Vol. 46 (4). – P. 562–576. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>
- Baker J.M., Al-Nakkash L., Herbst-Kralovetz M.M. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. Maturitas. – 2017. – Vol. 103. – P. 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.025>
- Baker J.M., Chase D.M., Herbst-Kralovetz M.M. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – Art. ID: 208. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00208>
- Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I., Gonzalez-Monfort M., Bau D., Vilella F., De Ziegler D., Resta L., Valbuena D., Simon C. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 218 (6). – P. 602.e1–602.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.012>
- Cicinelli E., Haimovich S., De Ziegler D., Raz N., Ben-Tzur D., Andrisani A., Ambrosini G., Picardi N., Cataldo V., Balzani M., Cicinelli R., Noventa M., Marin L., Greco P., Resta L., Saccardi C., Buzzaccarini G., Vitagliano A. International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis (2022). MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining. J. Assist. Reprod. Genet. – 2022. – Vol. 39. – P. 219–226. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02356-1>
- Plaza-Diaz J., Tubić-Pavlović A., Romero B., Clavero A., Mozas-Moreno J., Fontes J., Altmäe S. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? Biomolecules. – 2020. – Vol. 10 (4). – Art. ID: 593. <https://doi.org/10.3390/biom10040593>
- Molina N.M., Sala-Leyva A., Haahr T., Aghajanova L., Laudanski P., Castilla J.A., Altmäe S. Analysing endometrial microbiome: methodological considerations and recommendations for good practice. Hum Reprod. – 2021. – Vol. 36 (4). – P. 859–879. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab009>
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Волкова С.В., Хамошина М.Б., Михалева А.М., Абитова М.З., Шустова В.Б. Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Гинекология. – 2020. – Т. 22 (3). – С. 15–20. [Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Volkova S.V., Xamoshina M.B., Mixaleva L.M., Abitova M.Z., Shustova V.B. Khronicheskij e'ndometrit u zhenshhin s endometrioz-assotsirovannym besplodiem. Ginekologiya. – 2020. – Vol. 22 (3) – P. 15–20 (in Russ.).] <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.3.200174>
- Kyono K., Hashimoto T., Nagai Y., Sakuraba Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. Reprod. Med. Biol. – 2018. – Vol. 17 (3). – P. 297–306. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12105>
- Moreno I., Codoñer F.M., Vilella F., Pellicer A., Ramon D., Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 215 (6). – P. 684–703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
- Moreno I., Garcia-Grau I., Perez-Villaroya D., Gonzalez-Monfort M., Bahçeci M., Barrionuevo M.J., Taguchi S., Puente E., Dimattina M., Lim M.W., Meneghini G., Aubuchon M., Leondires M., Izquierdo A., Perez-Olgia M., Chavez A., Seetharam K., Bau D., Gomez C., Valbuena D., Vilella F., Simon C. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. Microbiome. – 2022. – Vol. 10 (1) – Art. ID: 1. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01184-w>
- Ichijima T., Kuroda K., Nagai Y., Urushiyama D., Ohno M., Yamaguchi T., Nagayoshi M., Sakuraba Y., Yamasaki F., Hata K., Miyamoto S., Itakura A., Takeda S., Tanaka A. Analysis of vaginal and endometrial microbiota communities in infertile women with a history of repeated implantation failure. Reprod. Med. Biol. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 334–344. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12389>
- Chen C., Song X., Wei W., Zhong H., Dai J., Lan Z., Li F., Yu X., Feng Q., Wang Z., Xie H., Chen X., Zeng C., Wen B., Zeng L., Du H., Tang H., Xu C., Xia Y., Xia H., Yang H., Wang J., Madsen L., Brix S., Thiesen K., Xu X., Li J., Wu R., Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. Nat. Commun. – 2017. – Vol. 8 (1). – Art. ID: 875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>
- Winters A.D., Romero R., Gervasi M.T., Gomez-Lopez N., Tran M.R., Garcia-Flores V., Pacora P., Jung E., Hassan S.S., Hsu C.D., Theis K.R. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9 (1). – Art. ID: 9905. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0>
- Reschini M., Benaglia L., Ceriotti F., Borroni R., Ferrari S., Castiglioni M., Guameri D., Porcaro L., Vigano P., Somigliana E., Uceda Renteria S. Endometrial microbiome: sampling, assessment, and possible impact on embryo implantation. Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12 (1). – Art. ID: 8467. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12095-7>

21. Chen S., Gu Z., Zhang W., Jia S., Wu Y., Zheng P., Dai Y., Leng J. Microbiome of the lower genital tract in Chinese women with endometriosis by 16s-rRNA sequencing technique: a pilot study. *Ann. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 8 (21). – Art. ID: 1440. <https://doi.org/10.21037/atm-20-1309>
22. Odawara K., Akino R., Sekizawa A., Sakamoto M., Yuriko S., Tanaka K., Mikashima M., Suzuki M., Odawara Y. Examination of clinical factors affecting intrauterine microbiota. *Reprod. Fertil.* – 2021. – Vol. 2 (1). – P. 1–6. <https://doi.org/10.1530/RAF-20-0030>
23. Benner M., Ferwerda G., Joosten I., van der Molen R. G. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Hum. Reprod. Upd.* – 2018. – Vol. 24 (4). – P. 393–415. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy012>
24. Оразов М., Михалёва Л., Силантьева Е., Орехов Р. Хронический эндометрит у пациенток с повторными неудачами имплантации: эпидемиология, этиология, патогенез и преодоление бесплодия. *Reproductive Medicine.* – 2021. – Т. 47, № 2. – С. 32–40.
Orazov M., Mihal'eva L., Silant'eva E., Orekhov R. Hronicheskij endometrit u pacientok s povtornyimi neudachami implantacii: epidemiologiya, etiologiya, patogenez i preodolenie besplodiya. – 2021. – Т. 47, № 2. – С. 32–40 (in Russ.) <https://doi.org/10.37800/RM2021-2-3>
25. Buzzaccarini G., Vitagliano A., Andrisani A., Santasiero C. M., Cicinelli R., Nardelli C., Ambrosini G., Cicinelli E. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2020. – Vol. 37 (12). – P. 2897–2911. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01955-8>
26. Анартаева Г., Курманова А., Мамедалиева Н., Байкошкарлова С. Рецептивность эндометрия как залог успеха ВРТ программ: обзор литературы. *Reproductive Medicine.* – 2021. – Т. 48, № 3. – С. 15–24.
Anartaeva G., Kurmanova A., Mamedaliev N., Bajkoshkarova S. Receptivnost' endometrija kak zalog uspeha VRT programm: obzor literatury. – 2021. – Т. 47, № 4. – С. 15–24 (in Russ.) <https://doi.org/10.37800/RM.3.2021.17-26>
27. Park H. J., Kim Y. S., Yoon T. K., Lee W. S. Chronic endometritis and infertility. *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2016. – Vol. 43 (4). – P. 185–192. <https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185>
28. Saxtorph M. H., Hallager T., Persson G., Petersen K. B., Eriksen J. O., Larsen L. G., Hvid T. V., Macdonald N. Assessing endometrial receptivity after recurrent implantation failure: a prospective controlled cohort study. *Reprod. Biomed. Online.* – 2020. – Vol. 41 (6). – P. 998–1006. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.08.015>
29. Vitagliano A., Laganà A. S., De Ziegler D., Cicinelli R., Santasiero C. M., Buzzaccarini G., Chiantera V., Cicinelli E., Marinaccio M. Chronic Endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics.* – 2022. – Vol. 12 (9). – Art. ID: 2250. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092250>
30. Cheng X., Huang Z., Xiao Z., Bai Y. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis. *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2022. – Vol. 39 (8). – P. 1797–1813. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02558-1>
31. Negishi Y., Shima Y., Takeshita T., Morita R. Harmful and beneficial effects of inflammatory response on reproduction: sterile and pathogen-associated inflammation. *Immunol. Med.* – 2021. – Vol. 44 (2). – P. 98–115. <https://doi.org/10.1080/25785826.2020.1809951>
32. Młodzik N., Łukaszyk K., Sieg W., Jakiel G., Smolarczyk R. Endometrial microbiota – do they mean more than we have expected? *Ginek. Pol.* – 2020. – Vol. 91 (1). – P. 45–48. <https://doi.org/10.5603/GP.2020.0010>
33. Chen W., Wei K., He X., Wei J., Yang L., Li L., Chen T., Tan B. Identification of Uterine Microbiota in Infertile Women Receiving in vitro Fertilization With and Without Chronic Endometritis. *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2021. – Vol. 9. – Art. ID: 693267. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.693267>
34. Paulson R. J. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 111 (4). – P. 609–610. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.029>
35. Craciunas L., Gallos I., Chu J., Bourne T., Quenby S., Brosens J. J., Coomarasamy A. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Upd.* – 2019. – Vol. 25 (2). – P. 202–223. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy044>
36. Jin X. Y., Zhao L. J., Luo D. H., Liu L., Dai Y. D., Hu X. X., Wang Y. Y., Lin X., Hong F., Li T. C., Zhang S. Y. Pinopode score around the time of implantation is predictive of successful implantation following frozen embryo transfer in hormone replacement cycles. *Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 32 (12). – P. 2394–2403. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex312>
37. Chen C., Yan Q., Liu K., Zhou X., Xian Y., Liang D., Zhao X., Guo X., Quan S. Endometrial Receptivity Markers in Mice Stimulated With Raloxifene Versus Clomiphene Citrate and Natural Cycles. *Reprod. Sci.* – 2016. – Vol. 23 (6). – P. 748–755. <https://doi.org/10.1177/1933719115616496>
38. Fox C., Morin S., Jeong J. W., Scott R. T. Jr., Lessey B. A. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105 (4). – P. 873–884. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.018>
39. Da Broi M. G., Rocha C. V. Jr., Carvalho F. M., Martins W. P., Ferriani R. A., Navarro P. A. Ultrastructural Evaluation of Eutopic Endometrium of Infertile Women With and Without Endometriosis During the Window of Implantation: A Pilot Study. *Reprod. Sci.* – 2017. – Vol. 24 (10). – P. 1469–1475. <https://doi.org/10.1177/1933719117691142>
40. Xu B., Sun X., Li L., Wu L., Zhang A., Feng Y. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin-β3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98 (2). – P. 389–395. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.032>
41. Яковлев П. П., Коган И. Ю. Эндометрий и синдром поликистозных яичников // Ж. акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 4. – С. 60–66.
Yakovlev P. P., Kogan I. Yu. Endometrii i sindrom polikistoznykh yaichnikov. *Zh. akusherstva i zhenskikh bolezney.* – 2018. – Т. 67, № 4. – С. 60–66 (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD67460-66>
42. Kara M., Ozcan S. S., Aran T., Kara O., Yilmaz N. Evaluation of Endometrial Receptivity by Measuring HOXA-10, HOXA-11, and Leukemia Inhibitory Factor Expression in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* – 2019. – Vol. 8 (3). – P. 118–122. https://doi.org/10.4103/GMIT.112_18
43. Díaz-Gimeno P., Ruiz-Alonso M., Blesa D., Bosch N., Martínez-Conejero J. A., Alamá P., Garrido N., Pellicer A., Simón C. The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity. *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99 (2). – P. 508–517. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.046>
44. Ruiz-Alonso M., Blesa D., Díaz-Gimeno P., Gómez E., Fernández-Sánchez M., Carranza F., Carrera J., Vilella F., Pellicer A., Simón C. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 100 (3). – P. 818–824. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.004>
45. Hashimoto T., Koizumi M., Doshida M., Toya M., Sagara E., Oka N., Nakajo Y., Aono N., Igarashi H., Kyono K. Efficacy of the endometrial receptivity array for repeated implantation failure in Japan: A retrospective, two-centers study. *Reprod. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 16 (3). – P. 290–296. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12041>
46. Hromádová L., Tokareva I., Veselá K., Trávník P., Veselý J. Endometrial Receptivity Analysis – a tool to increase an implantation rate in assisted reproduction. *Ceska gynekol.* – 2019. – Vol. 84 (3). – P. 177–183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324106/>
47. Neves A. R., Devesa M., Martínez F., García-Martínez S., Rodríguez I., Polyzos N. P., Coroleu B. What is the clinical impact of the endometrial receptivity array in PGTA and oocyte donation cycles? *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2019. – Vol. 36 (9). – P. 1901–1908. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01535-5>
48. Cozzolino M., Díaz-Gimeno P., Pellicer A., Garrido N. Evaluation of the endometrial receptivity assay and the preimplantation genetic test for aneuploidy in overcoming recurrent implantation failure. *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2020. – Vol. 37 (12). – P. 2989–2997. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01948-7>
49. Arian S. E., Hessami K., Khatibi A., To AK, Shamsheir AA, Gibbons W. Endometrial Receptivity Array Before Frozen Embryo Transfer Cycles: A Systematic Review and Meta-analysis. *Fertil. Steril.* – 2022. – Vol. 119 (2). – P. 229–238. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.11.012>
50. Tran H. P., Tran T. T. T., Le L. T., Pham B. T., Vu S. N. T., Ly L. T., Hoang T. T. D. The impact of endometrial receptivity array on personalizing embryo transfer for patients with infertility: a meta-analysis. *F&S Rev.* – 2022. – Vol. 3 (3). – P. 157–173. <https://doi.org/10.1016/j.xfr.2022.06.002>

Статья поступила / Received 22.02.23
Получена после рецензирования / Revised 28.02.23
Принята в печать / Accepted 01.03.23

Сведения об авторах

Подзолкова Наталия Михайловна, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета. E-mail: podzolkova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8991-1369

Шамугия Нато Ливтеровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета. E-mail: doctor.nls@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0771-6090

Варлакова Полина Михайловна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета. E-mail: varlakova24@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4340-3953

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Автор для переписки: Варлакова Полина Михайловна.
E-mail: varlakova24@gmail.com

About authors

Podzolkova Natalia M., DM Sci (habil.), professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Pediatric Faculty. E-mail: podzolkova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8991-1369

Shamugia Nato L., PhD Med, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Pediatric Faculty. E-mail: doctor.nls@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0771-6090

Varlakova Polina M., resident of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Pediatric Faculty, resident at the Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty. E-mail: varlakova24@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4340-3953

'Russian Medical Academy of Continuous Professional Education' of the Ministry of Healthcare of the Russia

Corresponding author: Varlakova Polina M. E-mail: varlakova24@gmail.com.

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Шамугия Н.Л., Варлакова П.М. Роль фактора эндометрия в повторных неудачах имплантации (обзор литературы). *Медицинский алфавит.* 2023; (3): 30–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-30-36>

For citation: Podzolkova N.M., Shamugia N.L., Varlakova P.M. The role of endometrial factor in recurrent implantation failure (literature review). *Medical alphabet.* 2023; (3): 30–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-30-36>



Антимюллеровский гормон предиктор менопаузы?

Я.З. Зайдиева

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области, Россия

РЕЗЮМЕ

В течение последних трех десятилетий считается, что в качестве потенциального маркера количества фолликулов в яичниках человека, известного как овариальный резерв, является антимюллеровский гормон (АМГ), который вырабатывается антральными фолликулами. Эта количественная мера, учитывая ее постепенное снижение с течением времени и ее невосполнимость, может быть предполагаемым маркером для предсказания окончательного истощения запасов яичников: постменопаузы. Во введении обобщаются современные знания о значении уровня АМГ в сыворотке в прогнозирование возраста нормальной менопаузы. Кроме того, обсуждается его прогностическая роль в контексте менопаузы в связи с несколькими часто встречающимися причинами нарушения фертильности, такими как преждевременная менопауза, синдром поликистозных яичников и эндометриоз. В целом маркеры овариального резерва, включая АМГ, безошибочно связаны с возрастом наступления менопаузы, но они недостаточно точны, чтобы информировать об индивидуальном пути старения яичников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АМГ, менопауза, прогноз, старение яичников, репродукция.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Is AMH Prediction of Menopause?

Ya.Z. Zaydieva

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Russia

SUMMARY

Anti-Müllerian Hormone (AMH) is produced by small antral follicles and has evolved over the past three decades as an assumed potential marker of the number of follicles in the human ovaries, also known as ovarian reserve. This quantitative measure, given the gradual decline over time and its non-replenishable feature, could be the dreamed marker for predicting the final exhaustion of ovarian storage: the post-menopause. This introductory chapter summarizes current knowledge with regard to the contribution of serum AMH measurements to predict age of normal menopause and critically discuss its potential in this regard. Furthermore, its predictive role in the context of menopause in association with several frequently occurring fertility disorders such as premature menopause, polycystic ovarian syndrome and endometriosis are discussed. Overall, while ovarian reserve markers including AMH are unmistakably related to age at menopause, they are insufficiently precise to inform on an individual's journey of ovarian aging.

KEYWORDS: AMH, menopause, prediction, ovarian aging, reproduction.

CONFLICT OF INTEREST. The author reports that there is no conflict of interest.

Введение

Для каждой женщины наступление менопаузы является неизбежным событием, но возраст, в котором она вступает в менопаузу, обычно широко варьирует между возрастными от 40 до 60 лет [1]. На начало менопаузального перехода указывает то, что пул покоящихся и развивающихся фолликулов в яичниках, известный как овариальный резерв, почти истощен. Таким образом, измерение остаточного овариального резерва до этого события теоретически может обеспечить оценку риска для времени наступления менопаузы.

Истинный овариальный резерв, то есть количество покоящихся примордиальных фолликулов, можно измерить только с помощью гистологического анализа ткани. Таким образом, доступные тесты для оценки овариального резерва служат косвенным показателем истинного овариального резерва. Подсчет антральных фолликулов (AFC) позволяет определить количество развивающихся антральных фолликулов с помощью ультразвука, которое коррелирует с размером пула покоящихся фолликулов [2]. Уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) начинают повышаться позже по отношению к возрастному снижению числа эстрогенпродуцирующих развивающихся

фолликулов. Антимюллеровский гормон (АМГ) вырабатывается небольшими развивающимися, преимущественно антральными фолликулами. Поскольку эти фолликулы еще не реагируют на ФСГ, уровень АМГ остается относительно стабильным в течение всего менструального цикла. В сравнительных исследованиях было обнаружено, что АМГ является наиболее важным маркером овариального резерва для прогнозирования возраста наступления менопаузы [3, 4].

Большинство исследований, направленных на прогнозирование менопаузы, связано с желанием предсказать продолжительность репродуктивной жизни. Обоснование обычно состоит в том, что это позволяет женщине получить информацию об оставшемся периоде времени, который ей может понадобиться, чтобы забеременеть. Другая цель может состоять в том, чтобы определить лечебную стратегию, такую как операция на яичниках у женщины в перименопаузе, испытывающей изнурительные симптомы и обильные менструальные кровотечения, а также прогнозировать время начала приливов до наступления менопаузы. Какой бы ни была цель, исследования по теме прогнозирования менопаузы требуют оценки предикторов

(таких как возраст и АМГ) на данный момент времени или период длительного наблюдения, в течение которого регистрируется менопауза. Статистический анализ предсказания менопаузы осуществляется путем разработки прогностических моделей и анализа времени до события с бинарным исходом (менопауза или отсутствие менопаузы во время наблюдения) или прогнозирования возраста менопаузы как неизбежного результата.

Оба статистических подхода ранее использовались в исследованиях по прогнозированию менопаузы. Во всех исследованиях, проведенных на сегодняшний день, АМГ оказался значимым предиктором времени или возраста наступления менопаузы [3, 5–12]. Эффективность АМГ была представлена по-разному. Например, снижение $\log$ АМГ на одну единицу было связано с более ранней менопаузой на 1,75 года [13], повышение АМГ на каждую единицу было связано со снижением вероятности наступления постменопаузы во время последующего наблюдения, что иллюстрируется отношением рисков (HR) 0,092 [95 % ДИ 0,025–0,340] [7]. Женщины в самом низком квартиле АМГ имели в 8,39 раза более высокий риск ранней постменопаузы во время наблюдения по сравнению с женщинами в самом высоком квартиле [14]. Прогнозирование индивидуально-го возраста наступления менопаузы с включением АМГ в модель прогнозирования, кроме того, привело к сходному распределению прогнозируемого и наблюдаемого возраста наступления менопаузы [6, 9]. Очевидно, что женщины с низким перцентилем по возрасту АМГ обычно достигают менопаузы в более раннем возрасте, чем у женщины с высокими возрастными перцентилями АМГ [7, 10].

Как и следовало ожидать, эти результаты породили большие надежды на перспективность АМГ как детерминанты репродуктивного возраста. Действительно, литературный обзор прогнозирования менопаузы пришел к выводу, что АМГ был наиболее многообещающим доступным предиктором [4]. Однако, как отмечают ученые, этот вывод может быть несколько изменен при дальнейшем изучении статистического анализа этих исследований. Помимо статистической значимости включенной переменной-предиктора при их интерпретации следует также учитывать эффективность моделей прогнозирования. С-статистика показывает, насколько часто модель прогнозирования правильно определяет, у какой из двух женщин раньше наступит постменопауза в течение заданного периода времени, на основе их уровней АМГ (и других дополнительных предикторов в модели). В целом С-статистика в вышеупомянутых прогнозных исследованиях была высокой (все выше 80 %), что свидетельствует о высокой степени дискриминации модели. Добавление АМГ к аналогичной модели с возрастом привело к общему улучшению С-статистики, в частности, с 84 до 92 % [6], от 87 до 90 % [7], от 85 до 92 % [3] и от 84 до 86 % [10]. Хотя это улучшение следует признать, добавленный прогностический эффект АМГ к уже хорошо работающей модели на самом деле скромнен [5, 8].

Другим фактором, который следует учитывать, является непропорциональный прогностический эффект АМГ с возрастом. С возрастом прогностическая способ-

ность АМГ помимо возраста снижается [10]. Это можно интерпретировать в том смысле, что регулярно ездящая на велосипеде женщина в возрасте 43 лет, основываясь только на этих характеристиках, уже имеет гораздо более низкий априорный шанс ранней менопаузы по сравнению с женщиной в возрасте 30 лет. Недостатком прогноза менопаузы для более молодых женщин является то, что прогностическая точность АМГ ниже для женщин более молодого возраста. Таким образом, в то время как АМГ вносит больший вклад в модель прогнозирования для более молодой женщины, стремящейся узнать, может ли она войти в менопаузу в относительно раннем возрасте, прогнозируемый возрастной диапазон, в котором она войдет в менопаузу, шире. Еще одной методологической проблемой является относительное отсутствие включения женщин в возрасте до 30 лет в когорты, использованные в вышеупомянутых исследованиях. Таким образом, на широкие интервалы прогнозирования может, по крайней мере частично, влиять недостаточная статистическая мощность.

Один из потенциальных способов обойти ограничение предсказания менопаузы с помощью одного измерения АМГ – это получить представление о скорости снижения АМГ. Таким образом, это может предоставить информацию о траектории снижения овариального резерва у женщины, причем быстрое снижение теоретически ведет к более раннему наступлению менопаузы. В анализе 5 измерений АМГ, охватывающих период времени в 20 лет, скорость снижения АМГ была связана с уровнями АМГ и варьировалась с возрастом [15]. Это говорит о том, что универсальный подход к снижению АМГ может быть ошибочным. После 25 лет знание скорости снижения АМГ за предшествующие 5 лет не приводило к улучшению статистики по сравнению с уровнем АМГ только в той же когорте [11]. В соответствии с предыдущими выводами измерение АМГ в 20 и 25 лет было связано с более низкими статистическими данными по сравнению с измерением АМГ в 30 лет (62, 64 и 70 % соответственно). В более позднем когортном исследовании было обнаружено улучшение результатов статистики в прогнозировании менопаузы с добавлением скорости снижения АМГ, рассчитанной в течение примерно 18 лет: с 70 до 78 % [12]. Однако последний вывод имеет ограниченное клиническое применение, поскольку его нельзя экстраполировать на краткосрочную скорость снижения из-за больших колебаний скорости снижения АМГ с течением времени. Маловероятно, что у женщины, ищущей информацию о своем будущем менопаузальном возрасте, особенно с целью планирования семьи, хватит терпения ждать 18 лет улучшенной модели прогнозирования.

Наконец, в настоящее время существует несколько анализов АМГ, доступных для клинического использования. К ним относятся Gen II (Beckman Coulter), picoAMH (AnshLabs), AMH ELISA (AnshLabs), Elecsys (Roche) и Access (Beckman Coulter). Каждый анализ имеет разный диапазон обнаружения и чувствительности, что затрудняет прямое сравнение и определение пороговых значений абсолютных уровней АМГ в сыворотке, измеренных разными анализами [16]. Естественно, это означает, что

если для АМГ будет разработана хорошо работающая модель, ее результаты будут непосредственно применяться только к измерениям АМГ, выполненным с помощью того же анализа, или потребуют применения поправочного коэффициента с дополнительным риском неточности.

Первичная яичниковая недостаточность и гормоны

Первичная яичниковая недостаточность (ПНЯ) определяется стойким прекращением менструаций в возрасте до 40 лет при значительном повышении уровня ФСГ. Ситуация, когда менструальный цикл еще продолжается, но уровень ФСГ уже повышен в раннюю фолликулярную фазу, называется неминуемой недостаточностью яичников с повышенным уровнем ФСГ в результате ограниченной обратной связи ингибина В с яичником [17]. Повышенный уровень ФСГ является неопровержимым гормональным признаком репродуктивного старения. К сожалению, научные исследования показали, что заметно повышенный уровень ФСГ является относительно поздним предиктором менопаузального перехода, поскольку его повышение происходит примерно за 10 лет до наступления менопаузы [18]. Исследования показали, что ингибин В коррелирует с возрастом только в течение относительно короткого периода до наступления менопаузы [19]. Снижение уровня ингибина В кажется наиболее важным и самым ранним фактором, играющим роль в повышении уровня ФСГ в ранней фолликулярной фазе. Низкий или не поддающийся измерению уровень ингибина В теоретически можно использовать для указания на то, что менопауза неизбежна. К сожалению, его роль в качестве раннего предиктора также ограничена. Таким образом, как повышенный уровень ФСГ, так и сниженный уровень ингибина В кажутся подходящими предикторами, но только непосредственно перед наступлением менопаузы.

Последние данные показывают, что измерение АМГ является более точным индикатором ПНЯ во многих ситуациях с диагностической достоверностью и, возможно, может способствовать более своевременной диагностике, хотя данных относительно заблаговременного прогнозирования ПНЯ недостаточно. В когорте проспективного исследования здоровья медсестер (Nurses' Health Study II) каждое снижение АМГ на 0,10 нг/мл было связано с повышением риска ранней менопаузы на 14%, что подтверждает потенциальную полезность АМГ в качестве клинического маркера ранней менопаузы у здоровых в остальном женщин [20]. Однако из-за недостаточной точности способность АМГ точно предсказать отдаленное начало ПНЯ кажется столь же ненадежной, как и для любого возраста наступления менопаузы [21].

Синдром поликистозных яичников и АМГ

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является широко распространенным репродуктивным эндокринным заболеванием, характеризующимся различной степенью гиперандрогении, поликистозными яичниками и ановуляцией, которое имеет некоторые примечательные особенности в отношении репродуктивного старения. Как правило, почти у всех женщин с предшествующей

ановуляцией овуляция наступает к 40 годам [22]. Имеются указания на то, что СПЯ связан со значительной задержкой наступления менопаузы более чем на 4 года по сравнению с женщинами с регулярным овуляторным циклом. Прогноз возраста наступления [23] менопаузы с использованием АМГ у женщин с СПЯ будет соответствовать среднему увеличению продолжительности репродуктивной жизни на два года [24]. Предполагая, что более высокие уровни АМГ связаны с более поздней менопаузой, вполне разумно интерпретировать значительно более высокие уровни АМГ в сыворотке у женщин с СПЯ как прелюдию к более позднему возрасту наступления менопаузы. Это подтверждает представление о том, что более высокие уровни АМГ связаны с ранее существовавшим большим пулом фолликулов, который истощается в более позднем возрасте, помимо биохимических механизмов, которые способствуют секреции АМГ. В настоящее время отсутствуют масштабные долгосрочные исследования, связывающие ранее измеренный АМГ в более молодом возрасте с фактическим возрастом наступления менопаузы через несколько лет у женщин с СПЯ.

Эндометриоз и АМГ

Еще одним заболеванием репродуктивной системы, вызывающим озабоченность в отношении фертильности и возраста менопаузы, является эндометриоз и, в частности, эндометриоз яичников. Интуитивно понятно, что эндометриоз яичника потенциально может влиять на овариальный резерв ткани яичника. На сегодняшний день этому вопросу посвящено лишь несколько исследований [25, 26]. Согласно Streuli et al. [25], эндометриоз и эндометриомы яичников не связаны исключительно с более низкими уровнями АМГ. Напротив, Uncu et al. [26] обнаружили, что по сравнению с контрольной группой женщины с эндометриомами имели более низкие уровни АМГ до операции. Таким образом, здесь до сих пор ведутся споры. Недавний систематический обзор, в котором сравнивались уровни АМГ у женщин с одно- и двусторонней эндометриомой, не выявил различий, что ставит под сомнение концепцию повреждения овариального резерва эндометриомами. Хирургическое вмешательство более последовательно связано с устойчивым снижением маркеров овариального резерва [27]. Предсказывают ли эти более низкие уровни АМГ после операции более раннюю менопаузу, как можно было бы ожидать, еще предстоит установить. Есть признаки того, что это может быть так [28].

Ятрогенное нарушение овариального резерва

Женщины, прошедшие лечение, которое может повлиять на пул спящих примордиальных фолликулов, представляют собой другую категорию в отношении измерения овариального резерва. У людей, перенесших рак, уровни АМГ, по-видимому, адекватно отражают потенциал овариального резерва после гонадотоксической химиотерапии [23]. У женщин с признаками сохраненного овариального резерва после завершения химиотерапии сохранялся пропорционально аналогичный статус овариального резерва через 10 лет наблюдения, что позволяет пред-

положить, что снижение овариального резерва не может быть существенно изменено [29]. Действительно, в популяционном исследовании выживших после рака молодых женщин с определяемыми уровнями АМГ после лечения скорость снижения АМГ была очень сопоставима с таковой в контрольной популяции [30]. Остается определить, может ли предсказание возраста наступления менопаузы, хотя и с диапазоном, охватывающим несколько лет, быть в конечном счете осуществимым для этой группы женщин, сталкивающихся с репродуктивными решениями в относительно раннем возрасте. Следует отметить, что уровни АМГ снижаются у девочек с недавно диагностированным раком даже до начала лечения рака, и предполагается, что, возможно, в связи с этим задействованы механизмы репарации ДНК, которые, по-видимому, также частично участвуют в определении возраста при менопаузе [31–33].

Менопауза и АМГ

В клинической практике существует множество дискуссий о том, можно ли и для кого применять предсказание менопаузы. Как подчеркивалось ранее, существует несколько групп женщин, которым может быть полезна персонализированная оценка продолжительности их репродуктивной жизни. Например, молодая женщина, раздумывая над тем, следует ли ей в первую очередь сделать выбор в пользу семьи или карьеры, может основывать свое решение на потенциальных биологических ограничениях. Действительно, по сообщениям, молодые женщины, которые в будущем планируют семью, были заинтересованы в тестировании на преждевременную менопаузу [34]. На этой готовности извлекают выгоду компании, предлагающие тесты на «фертильность», которые часто включают оценку овариального резерва. Как уже говорилось, хотя маркеры овариального резерва безошибочно связаны с возрастом наступления менопаузы, они недостаточно показательны для индивидуального пути старения яичников. Таким образом, использование маркеров овариального резерва для долгосрочного прогнозирования может привести либо к ложному чувству безопасности, либо к ненужной тревоге. Точно так же женщина с семейным риском ПНЯ может не получить пользы от измерения АМГ в долгосрочной перспективе, хотя обнаружение почти истощенного пула фолликулов может побудить ее принять меры в краткосрочной перспективе. Тем не менее уровень знаний молодых женщин о своей текущей и будущей фертильности и влиянии возраста остается низким. Тесты на фертильность могут привлечь внимание к этим темам, в результате чего женщины получают информацию по этим темам и будут осведомлены о потенциальных рисках. Кроме того, необходимо понять и исследовать, как молодые женщины будут обращаться с результатами тестов на фертильность: если риск ранней менопаузы (до 45 лет) составляет 25 вместо 5%, исходя из теста АМГ, что будут делать молодые женщины с таким результатом? Это должно сопровождаться информацией о другом игроке в этой важной области: среднем качестве ооцитов, которое в настоящее время может быть получено только по возрасту женского пола, но в то же время может сильно варьироваться в пределах возрастных категорий. Понимание взаимосвязи

между количеством фолликулов и качеством ооцитов поможет понять, что для того, чтобы шансы на создание семьи из двух детей естественным образом составляли не менее 90%, пары должны начинать попытки зачать ребенка, когда партнерше-женщине исполнится 27 лет или моложе [35, 36]. Роль АМГ как маркера старения яичников у женщин с СПЯ и эндометриозом требует дальнейшего выяснения, поскольку существует множество процессов, которые могут влиять или находиться под влиянием овариального резерва при этих гетерогенных заболеваниях.

Список литературы / References

- Weinstein M., Gorindo T., Riley A., Mormino J., Niedfeldt J., Singer B. Timing of Menopause and Patterns of Menstrual Bleeding. *Am. J. Epidemiol.* (2003). 158:782–91. DOI: 10.1093/aje/kwg223
- Broekmans F. J., Kwee J., Hendriks D. J., Mol B. W., Lambalk C. B. A Systematic Review of Tests Predicting Ovarian Reserve and IVF Outcome. *Hum. Reprod. Update* (2006). 12:685–718. DOI: 10.1093/humupd/dml034
- Dolleman M., Depmann M., Eijkemans M. J., Heijmense M., Broer S. L., van der Stroom E. M. Anti-Müllerian Hormone Is a More Accurate Predictor of Individual Time to Menopause Than Mother's Age at Menopause. *Hum. Reprod.* (2014). 29:584–91. DOI: 10.1093/humrep/det446
- Depmann M., Broer S. L., van der Schouw Y. T., Tehrani F. R., Eijkemans M. J., Mol B. W. Can We Predict Age at Natural Menopause Using Ovarian Reserve Tests or Mother's Age at Menopause? A Systematic Literature Review. *Menopause* (2016). 23(2):224–32. DOI: 10.1097/GME.0000000000000509
- Sowers M. R., McConnell D., Yosef M., Jannausch M. L., Harlow S. D., Randolph J. F. Relating Smoking, Obesity, Insulin Resistance, and Ovarian Biomarker Changes to the Final Menstrual Period. *Ann. NY Acad. Sci.* (2010). 1204:95–103. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05523.x
- Tehrani F. R., Shakeri N., Soleymani-Dodaran M., Azizi F. Predicting Age at Menopause From Serum Antimüllerian Hormone Concentration. *Menopause* (2011). 18:766–70. DOI: 10.1097/gme.0b013e318205e2ac
- Broer S. L., Eijkemans M. J., Scheffer G. J., van Rooij I. A., de Vet A., Themmen A. P. Anti-Müllerian Hormone Predicts Menopause: A Long-Term Follow-Up Study in Normoovulatory Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2011). 96:2532–9. DOI: 10.1210/jc.2010-2776
- Freeman E. W., Sammel M. D., Lin H., Boorman D. W., Gracia C. R. Contribution of the Rate of Change of Antimüllerian Hormone in Estimating Time to Menopause for Late Reproductive-Age Women. *Fertil. Steril.* (2012). 98:1254–9.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1139
- Tehrani F. R., Soleymani-Dodaran M., Tohidi M., Gohari M. R., Azizi F. Modeling Age at Menopause Using Serum Concentration of Anti-Müllerian Hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2013). 98:729–35. DOI: 10.1210/jc.2012-3176
- Depmann M., Eijkemans M. J. C., Broer S. L., Tehrani F. R., Soleymani-Dodaran M., Azizi F. Does AMH Relate to Timing of Menopause? Results of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2018). 103(10):3593–600. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.03.325
- de Kat A. C., van der Schouw Y. T., Eijkemans M. J. C., Broer S. L., Verschuren W. M. M., Broekmans F. J. M. Can Menopause Prediction Be Improved With Multiple AMH Measurements? Results From the Prospective Doelfinchem Cohort Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2019). 104:5024–31. DOI: 10.1210/clinem/dgaa083
- Ramezani Tehrani F., Bidhendi Yareandi R., Soleymani-Dodaran M., Tohidi M., Firooz F., Azizi F. Improving Prediction of Age at Menopause Using Multiple Anti-Müllerian Hormone Measurements: The Tehran Lipid-Glucose Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2020). 105:dgaa083. DOI: 10.1210/clinem/dgaa083
- Sowers M., Zheng H., Tomey K., Karvonen-Gutierrez C., Jannausch M., Li X. Changes in Body Composition in Women Over Six Years at Midlife: Ovarian and Chronological Aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2007). 92:895–901. DOI: 10.1210/jc.2006-1393
- Freeman E. W., Sammel M. D., Lin H., Gracia C. R. Anti-Müllerian Hormone as a Predictor of Time to Menopause in Late Reproductive Age Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2012). 97:1673–80. DOI: 10.1210/jc.2011-3032
- de Kat A. C., van der Schouw Y. T., Eijkemans M. J., Herber-Gast G. C., Visser J. A., Verschuren W. M. Back to the Basics of Ovarian Aging: A Population-Based Study on Longitudinal Anti-Müllerian Hormone Decline. *BMC Med.* (2016). 14:151. DOI: 10.1186/s12916-016-0699-y
- Moolhuijsen L. E., Visser J. A. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2020). 105:3361–73. DOI: 10.1210/clinem/dgaa513
- Harlow S. D., Gass M., Hall J. E., Lobo R., Maki P., Rebar R. W. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2012). 97:1159–68. DOI: 10.1210/jc.2011-3362
- Lambalk C. B., van Disseldorp J., de Koning C. H., Broekmans F. J. Testing Ovarian Reserve to Predict Age at Menopause. *Maturitas* (2009). 63:280–91. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.06.007
- van Rooij I. A., Broekmans F. J., Scheffer G. J., Looman C. W., Habbema J. D., de Jong F. H. Serum Antimüllerian Hormone Levels Best Reflect the Reproductive Decline With Age in Normal Women With Proven Fertility: A Longitudinal Study. *Fertil. Steril.* (2005). 83:979–87. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.029
- Bertone-Johnson E. R., Manson J. E., Purdie-Smithe A. C., Steiner A. Z., Eliassen A. H., Hankinson S. E. Anti-Müllerian Hormone Levels and Incidence of Early Natural Menopause in a Prospective Study. *Hum. Reprod.* (2018). 33:1175–82. DOI: 10.1093/humrep/dey077

21. Anderson R.A., Nelson S.M. Anti-Müllerian Hormone in the Diagnosis and Prediction of Premature Ovarian Insufficiency. *Semin. Reprod. Med.* (2020). 38:263–9. DOI: 10.1055/s-0040-1722319
22. Elting M.W., Karsen T.J., Rekers-Mombarg L.T., Schoemaker J. Women With Polycystic Ovary Syndrome Gain Regular Menstrual Cycles When Ageing. *Hum. Reprod.* (2000). 15:24–8. DOI: 10.1093/humrep/15.1.24
23. van den Berg M.H., Overbeek A., Lambalk C.B., Kaspers G.J.L., Bresters D., van den Heuvel-Eibrink M.M. Long-Term Effects of Childhood Cancer Treatment on Hormonal and Ultrasound Markers of Ovarian Reserve. *Hum. Reprod.* (2018). 33:1474–88. DOI: 10.1093/humrep/dey229
24. Minooee S., Ramezani Tehrani F., Rahmati M., Mansournia M.A., Azizi F. Prediction of Age at Menopause in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Climacteric.* (2018). 21:29–34. DOI: 10.1080/13697137.2017.1392501
25. Streuli I., de Ziegler D., Gayet V., Santulli P., Bijaoui G., de Mouzon J. In Women With Endometriosis Anti-Müllerian Hormone Levels are Decreased Only in Those With Previous Endometrioma Surgery. *Hum. Reprod.* (2012). 27:3294–303. DOI: 10.1093/humrep/des274
26. Uncu G., Kasapoglu I., Ozerkan K., Seyhan A., Oral Yilmaztepe A., Ata B. Prospective Assessment of the Impact of Endometriomas and Their Removal on Ovarian Reserve and Determinants of the Rate of Decline in Ovarian Reserve. *Hum. Reprod.* (2013). 28:2140–5. DOI: 10.1093/humrep/det123
27. Younis J.S., Shapso N., Fleming R., Ben-Shlomo I., Izhaki I. Impact of Unilateral Versus Bilateral Ovarian Endometriotic Cystectomy on Ovarian Reserve: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hum. Reprod. Update.* (2019). 25:375–91. DOI: 10.1093/humupd/dmy049
28. Coccia M.E., Rizzello F., Mariani G., Bulletti C., Palagiano A., Scarselli G. Ovarian Surgery for Bilateral Endometriomas Influences Age at Menopause. *Hum. Reprod.* (2011). 26:3000–7. DOI: 10.1093/humrep/der286
29. Nielsen S.N., Andersen A.N., Schmidt K.T., Rechnitzer C., Schmiegelow K., Bentzen J.G. A 10-Year Follow Up of Reproductive Function in Women Treated for Childhood Cancer. *Reprod BioMed Online* (2013). 27:192–200. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.04.003
30. van der Kooi A.L., van den Heuvel-Eibrink M.M., van Noordwijk A., Neggers S.J., Pluijm S.M., van Dulmen-den Broeder E. Longitudinal Follow-Up in Female Childhood Cancer Survivors: No Signs of Accelerated Ovarian Function Loss. *Hum. Reprod.* (2017). 32:193–200. DOI: 10.1093/humrep/dew278
31. van Dorp W., van den Heuvel-Eibrink M.M., de Vries A.C., Pluijm S.M., Vissers J.A., Pieters R. Decreased Serum Anti-Müllerian Hormone Levels in Girls With Newly Diagnosed Cancer. *Hum. Reprod.* (2014). 29:337–42. DOI: 10.1093/humrep/det442
32. Ruth K.S., Day F.R., Hussain J., Martínez-Marchal A., Aiken C.E., Azad A. Genetic Insights Into Biological Mechanisms Governing Human Ovarian Ageing. *Nature* (2021). 596(7872):393–7. DOI: 10.1038/s41586-021-03779-7
33. Laven J.S.E. Genetics of Menopause and Primary Ovarian Insufficiency: Time for a Paradigm Shift? *Semin. Reprod. Med.* (2020). 38:256–62. DOI: 10.1055/s-0040-1721796
34. Grootenhuys A., van den Hoogen A., Broekmans F., Torrance H., van Os-Meden-dorp H., Ockhuijsen H. Young Women's Opinions on the Use of a Blood Test to Predict the Possibility of Premature Ovarian Failure: A Qualitative Study. *Hum. Fertil. (Camb)* (2019). 1–11. DOI: 10.1080/14647273.2019.1665198
35. Habbema J.D., Eijkemans M.J., Leridon H., te Velde E.R. Realizing a Desired Family Size: When Should Couples Start? *Hum. Reprod.* (2015). 30:2215–21. DOI: 10.1093/humrep/dev148
36. de Kat A.C., Broekmans F.J.M., Lambalk C.B. Role of AMH in Prediction of Menopause. *Front Endocrinol (Lausanne)*. Published online 2021 Sep 14. DOI: 10.3389/fendo.2021.733731

Статья поступила / Received 27.02.23
Получена после рецензирования / Revised 06.03.23
Принята в печать / Accepted 09.03.23

Сведения об авторе

Зайдиева Яна Зайдилаевна, д.м.н., проф., в.н.с. E-mail: 7726101@rambler.ru.
ORCID: 0000-0003-4911-719X

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Россия

Для переписки: Зайдиева Яна Зайдилаевна. E-mail: 7726101@rambler.ru

About author

Zaydieva Yana Z., DM Sci (habil.), professor. E-mail: 7726101@rambler.ru.
ORCID: 0000-0003-4911-719X

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Russia

For correspondence: Zaydieva Yana Z. E-mail: 7726101@rambler.ru

Для цитирования: Зайдиева Я. З. Антимюллеровский гормон предиктор менопаузы? Медицинский алфавит. 2023; (3): 37–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-37-41>

For citation: Zaydieva Ya. Z. Is AMH Prediction of Menopause? *Medical alphabet*. 2023; (3): 37–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-37-41>



Оценка риска развития синдрома задержки развития плода у беременных в Республике Мордовия

Н. А. Тюрина^{1, 2}, Е. А. Давыдова^{1, 2}, К. И. Плешкова¹, Е. М. Шиндакова¹, Е. А. Панкратова¹

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, Россия

² ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница», Саранск, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Имеется значительное количество исследований, описывающих морфологические особенности плаценты по синдрому задержки развития плода (СЗРП) [4]. Различные патоморфологические изменения в плаценте, как правило, коррелируют с исходами беременности. Изучение морфоструктуры плаценты у пациентов с СЗРП позволяет найти патофизиологическое объяснение возникновения этой патологии для выбора рациональной тактики антенатального наблюдения при последующих беременностях в связи с тем, что данное осложнение может иметь место и при следующей беременности [1, 2]. В то же время СЗРП является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, ожирения во взрослой жизни. Множественные исследования, проведенные в популяциях, проживающих на различных территориях, в разных этнических группах, доказали, что рождение детей с СЗРП увеличивает риск патологических состояний во взрослой жизни [3, 4]. В связи с этим научные исследования, посвященные СЗРП, являются актуальными.

Цель. Изучить особенности соматического анамнеза беременных, течения процесса гестации, родов, состояние новорожденных, морфологическую структуру плаценты доношенных детей с СЗРП (основная группа – 200 беременных) в сравнении с пациентами, отобранными случайно, родившими детей с нормальной массой тела (группа сравнения – 200 беременных), наблюдавшихся и родоразрешавшихся в Республике Мордовия в период 2020–2021 гг.

Материалы и методы. В качестве основных методов исследования в статье применены сравнительный метод и метод анализа, позволяющие с наибольшей точностью установить причинно-следственные связи явлений и процессов.

В качестве материалов исследования выступают данные из источников [1–30].

Результаты и выводы. При анализе полученных данных достоверно выявлено, что беременные, гестационный процесс которых осложнялся СЗРП, имели более молодой возраст, вредные привычки, социально значимые заболевания (ВИЧ, туберкулез, сифилис).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, синдром задержки развития плода, плацента.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Assessment of the risk of developing fetal development delay syndrome pregnant women in the Republic of Mordovia

N. A. Tyurina^{1, 2}, E. A. Davydova^{1, 2}, K. I. Pleshkova¹, E. M. Shindakova¹, E. A. Pankratova¹

¹ National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

² GBUZ RM «Mordovian Republican central clinical hospital», Saransk, Russia

SUMMARY

Relevance. He has a significant number of studies describing the morphological features of the placenta according to SDRP [4]. Various pathomorphological changes in the placenta tend to correlate with pregnancy outcomes. The study of the placental morphostructure in patients with NWRP allows us to find a pathophysiological explanation for the occurrence of this pathology, for choosing a rational strategy of antenatal observation during subsequent pregnancies because this complication may occur during the next pregnancy [1, 2]. At the same time, NWRP is a risk factor for the development of cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, and obesity in adulthood. Multiple studies conducted in populations living in different territories, in different ethnic groups, have proved that the birth of children with SDRP increases the risk of pathological conditions in adulthood [3, 4]. In this regard, scientific research on the NWRP is relevant.

Purpose. To study the features of the somatic anamnesis of pregnant women, the course of the gestation process, childbirth, the condition of newborns, the morphological structure of the placenta of full-term infants with SDRP (main group – 200 pregnant women), in comparison with patients randomly selected who gave birth to children with normal body weight (comparison group – 200 pregnant women), observed and delivered in the Republic of Mordovia during from 2020–2021.

Materials and methods. As the main research methods, the comparative method and the method of analysis are used in the article, which make it possible to establish causal relationships of phenomena and processes with the greatest accuracy.

The research materials are data from sources [1–30].

Results and conclusions. When analyzing the data obtained, it was reliably revealed that pregnant women whose gestational process was complicated by SDRP had a younger age, bad habits, socially significant diseases (HIV, tuberculosis, and syphilis).

KEYWORDS: pregnancy, fetal development delay syndrome, placenta.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

С целью изучения особенностей соматического состояния беременных, течения беременности, родов, состояния новорожденных, морфологической структуры плаценты доношенных детей с СЗРП было обследовано 400 пациенток, основную группу составили 200 беременных, у которых наблюдался СЗРП, в группу сравнения были включены также 200 пациенток, отобранных случайно, родивших детей с нормальной массой тела. Обследование пациенток включало: подробный сбор анамнеза, особое внимание уделялось выявлению вредных привычек, а именно курению в предгравидарный период и во время беременности; производился анализ ИППП, а также воспалительных заболеваний женской половой системы; была выполнена оценка соматического статуса беременных женщин, выявлены сопутствующие хронические заболевания; проводилась оценка родового акта и возникающих осложнений во время родов, а также последующее морфологическое исследование плаценты; изучены перинатальные исходы и состояние новорожденных.

Имеется значительное количество исследований, описывающих морфологические особенности плаценты по СЗРП [4]. Различные патоморфологические изменения в плаценте, как правило, коррелируют с исходами беременности. Изучение морфоструктуры плаценты у пациентов с СЗРП позволяет найти патофизиологическое объяснение возникновения этой патологии для выбора рациональной тактики антенатального наблюдения при последующих беременностях в связи с тем, что данное осложнение может иметь место и при следующей беременности [1, 2]. В то же время СЗРП является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, ожирения во взрослой жизни. Множественные исследования, проведенные в популяциях, проживающих на различных территориях, в разных этнических группах, доказали, что рождение детей с СЗРП увеличивает риск патологических состояний во взрослой жизни [3, 4]. В связи с этим научные исследования, посвященные СЗРП, являются актуальными.

Цель настоящего исследования

Изучить особенности соматического анамнеза беременных, течения процесса гестации, родов, состояние новорожденных, морфологическую структуру плаценты доношенных детей с СЗРП (основная группа – 200 беременных), в сравнении с пациентами, отобранными случайно, родившими детей с нормальной массой тела (группа сравнения – 200 беременных), наблюдавшихся и родоразрешавшихся в Республике Мордовия в период 2020–2021 гг.

Материалы и методы

В качестве основных методов исследования в статье применены сравнительный метод и метод анализа, позволяющие с наибольшей точностью установить причинно-следственные связи явлений и процессов.

В качестве материалов исследования выступают данные из источников [1–30].

Результаты и обсуждение

При оценке среднего возраста пациенток основной группы было выявлено, что они были значительно моложе: $25,1 \pm 5,4$ и $27,3 \pm 5,4$ года соответственно ($p=0,005$). Гестационный срок к моменту рождения в I группе составил $38,7 \pm 1,0$ нед., во II группе – $39,5 \pm 1,3$ нед. ($p=0,0003$).

Одной из распространенных вредных привычек, губительно влияющих на здоровье, является табакокурение. По данным специальных глобальных обследований населения различных стран на предмет распространения указанного явления, Россия занимает 4-е место в списке самых курящих стран и 1-е место по потреблению табака на душу населения. СЗРП является наиболее частым осложнением курения матери как в предгравидарный период, так и во время беременности. [24] Обращает внимание, что число курящих женщин в основной группе составило 15 % против 4,5 % в контрольной группе ($p=0,014$).

Количество носителей ВПГ, ЦМВ, токсоплазм, хламидий достоверных отличий в группах не имело и составило 15, 16,5, 4, 3,5 % в основной группе и 16,6, 17,1, 4, 1,5 % в контрольной группе соответственно ($p=0,662$; $p=0,873$, $p=0,056$; $p=0,202$) [5].

При оценке соматического статуса обследованных беременных было выявлено: заболевание почек (хронический пиелонефрит) наблюдалось в 9 и 9 % ($p=1,000$); ожирение – 8 и 3,5 % ($p=0,284$); гастрит – 4 и 6 % ($p=0,309$); варикозная болезнь – 3 и 4,5 % ($p=0,360$); пороки сердца – 3 и 2 % ($p=1,000$); бронхиальная астма – 2 и 0,5 % ($p=0,316$) соответственно по группам.

Необходимо отметить, что значимые в эпидемиологическом плане инфекции (ВИЧ, туберкулез) наблюдались только в группе пациенток, родивших детей с СЗРП, и встречались в 3 % случаев, соответственно ($p=0,013$; $p=0,013$), в то время как сифилис регистрировался в 4 % случаев только у женщин, родивших детей с СЗРП ($p=0,0046$). Инфекционные поражения печени (гепатит С) наблюдались с частотой, не имеющей достоверных отличий.

Среди осложнений беременности основную позицию занимали хроническая фетоплацентарная недостаточность, дистресс-синдром плода, которые выставлялись на основании клинических и параклинических данных у 78 % пациенток основной группы и 50,3 % контрольной группы ($p=0,001$). Необходимо отметить, что СЗРП у беременных основной группы антенатально был диагностирован в 18,5 % случаев [6]. Анемия при беременности встречалась в I группе достоверно чаще, чем во II группе: 27 и 10,1 % ($p=0,001$). Известно, что СЗРП может протекать патофизиологически параллельно с таким осложнением гестации, как преэклампсия: частота данного осложнения в основной группе составила 8,3 %, что значимо выше, чем в контрольной, – 2 % ($p=0,0014$), причем тяжелая преэклампсия регистрировалась только в 3,5 % случаев беременности в основной группе ($p=0,0026$) [8–11].

Неспецифический вульвовагинит и хламидиоз в основной группе встречались в одинаковом процентном соотношении – по 3 %, что значимо не отличалось от группы сравнения – 2 % ($p=0,412$; $p=0,412$; $p=0,412$), в то время как бактериальный вагиноз наблюдался только в I группе – 3,5 % ($p=0,025$), а кандидоз влагалища встречался только у беременных группы сравнения – 4 % ($p=0,014$). Маловодие чаще наблюдалось у женщин основной группы, чем контрольной (43,3 и 5 %; $p=0,0036$), а многоводие – в контрольной группе (2,5 и 8,1 %; $p=0,024$).

При анализе осложнений родового акта чаще диагностировалось родовое излитие околоплодных вод, которое встречалось в группах с частотой, не имеющей достоверных отличий: 16,4 и 17,6 % в I и II группах соответственно ($p=0,775$). Далее по частоте встречаемости имели место травмы мягких тканей родовых путей (разрывы шейки матки, влагалища, промежности). При этом частота травм шейки матки и влагалища в группах достоверных отличий не имела, в то время как травмы промежности регистрировались только в контрольной группе – 6 % ($p=0,0003$). Аномалии родовой деятельности встречались реже и составили в I группе 10 %, во II группе – 5 %, однако достоверных отличий не выявлено ($p=0,058$). В структуре аномалий родовой деятельности преобладала дискоординированная родовая деятельность, которая встречалась в 5 и 2 % случаев соответственно по группам ($p=0,149$). Длительный безводный период наблюдался чаще у пациенток I группы, чем II – 6 и 0,5 % ($p=0,006$) [11].

При анализе перинатальных исходов были получены следующие результаты: средняя оценка новорожденных по шкале Апгар на первой минуте значимых отличий в группах не имела, составив $6,74 \pm 1,2$ и $7,5 \pm 0,8$ балла соответственно ($p=0,086$), в то время как на пятой минуте средняя оценка по Апгар в основной группе была значительно меньше, чем в контрольной – $7,5 \pm 0,8$ и $8,0 \pm 0,5$ балла ($p=0,018$). Хотя количество детей, оцененных в 5 баллов и менее на первой и пятой минутах, в группах достоверных отличий не имело (6,5 и 5,5 %; $p=0,696$; 1,6 и 1,1 % соответственно; $p=0,653$), количество новорожденных, получивших оценку по Апгар 8–10 баллов на первой минуте, в основной группе было меньше, чем в контрольной – 21 и 30,2 % ($p=0,042$) [12].

Средние показатели массы новорожденного (диагноз СЗРП выставлялся врачами-неонатологами на основании росто-весовых характеристик при рождении), роста, окружности головы и груди в основной группе были достоверно меньше, чем в контрольной, и составили: $2658,0 \pm 121,7$ и $3383,4 \pm 6,8$ г ($p=0,0001$); $48,3 \pm 1,7$ и $52,4 \pm 1,6$ см ($p=0,0001$); $31,7 \pm 1,2$ и $34,5 \pm 1,8$ см ($p=0,00002$); $30,1 \pm 1,0$ и $32,9 \pm 1,8$ см ($p=0,0001$) соответственно [13–20].

Известно, что снижение массы плаценты меняет и ее размеры, поэтому в основной группе наблюдаем меньшие размеры (перпендикулярные диаметры) плацентарного диска по сравнению с показателями контрольной группы: 17×16 против 19×17 см ($p<0,01$) и $16,3 \times 15,7$ против $17,69 \times 16,72$ см ($p<0,001$). Тем не менее средние значе-

ния толщины плаценты не имели значимых различий: $19,1 \pm 6,0$ мм в наблюдениях в основной и $18,9 \pm 4,6$ мм в контрольной группе ($p=0,9$).

Также было замечено, что при СЗРП чаще наблюдается патологическое прикрепление пуповины. В норме для правильного и равномерного развития плаценты необходимо центральное прикрепление пуповины, в ситуациях, где наблюдается неравномерный рост (при трофотропизме) плаценты, отмечается эксцентричное, краевое или же оболочечное прикрепление пуповины, что относится к патологическим формам прикрепления. При анализе макропрепаратов плацент основной и контрольной групп было отмечено, что краевое и оболочечное прикрепление пуповины встречалось в 8,1 и 4,6 % наблюдений соответственно при СЗРП и отсутствовало в контрольной группе [21–23].

По данным морфологического исследования плацентарная недостаточность верифицирована в 48,5 % случаев в основной группе и в 46,7 % случаев в контрольной группе ($p=0,296$). В основной группе компенсированная форма встречалась реже, а субкомпенсированная форма чаще, чем в контрольной группе, – 78,5 и 92,3 % ($p=0,046$); 21,5 и 8,7 % ($p=0,046$). Среди морфологических вариантов преобладала гиперпластическая форма, которая в основной группе наблюдалась чаще, чем в контрольной: 78,7 и 85,7 % ($p=0,022$) [21, 22].

Воспалительные изменения в последях беременных основной группы наблюдались значимо реже, чем в контрольной: 17 и 34,2 % ($p=0,001$). При этом гематогенный путь инфицирования значимых отличий не имел, составив 8,5 и 11,5 % ($p=0,204$) в основной и контрольной группах соответственно, в то время как восходящее и смешанное инфицирование в I группе наблюдалось реже, чем во II группе: 6,8 и 16 % соответственно ($p=0,0019$); 0 и 2,8 % ($p=0,0079$). Такие воспалительные изменения, как децидуит, мембранит, виллизит, хориоамнионит, фунгикулит встречались в группах с частотой, не имеющей достоверных отличий, в то время как хориодецидуит и интервиллизит наблюдались реже в плацентах женщин, родивших детей с СЗРП – 6 и 19,5 % ($p=0,001$); 10 и 21,6 % ($p=0,001$) соответственно.

Заключение

При анализе полученных данных достоверно выявлено, что беременные, гестационный процесс которых осложнялся СЗРП, имели более молодой возраст, вредные привычки, социально значимые заболевания (ВИЧ, туберкулез, сифилис). Хроническая фетоплацентарная недостаточность, установленная на основании клинико-инструментальных данных, регистрировалась в данной группе беременных чаще, при этом лишь в каждом пятом случае до рождения ребенка диагностировался СЗРП. Сателлитными заболеваниями при СЗРП чаще являлись гестационная анемия, преэклампсия, бактериальный вагиноз. Среди осложнений родового акта преобладали длительный безводный период и разрывы вульвы и влагалища. Средняя оценка новорожденных по шкале Апгар на пятой минуте была ниже, количество детей с оценкой

8–10 баллов на первой минуте было меньше у женщин в основной группе. При морфологическом исследовании плацент выявлено, что у женщин с СЗРП чаще наблюдалась субкомпенсированная форма плацентарной недостаточности, а частота воспалительных изменений в последе наблюдалась значимо реже. Также задержка роста плода практически всегда сочетается с различными нарушениями строения плаценты и пуповины, что указывает на их роль в развитии данного осложнения. В наблюдениях СЗРП по сравнению с контрольной группой отмечаются более низкие значения массы, размеров и объема плаценты, а также гораздо высок процент аномального ее прикрепления.

Список литературы / References

- Ananth C. V., Peltier M. R., Chavez M. R., Kirby R. S., Getahun D., Vintzileos A. M. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet. Gynecol.* 2007;110(1):128–33.
- Kramer M. S., Platt R., Yang H., McNamara H., Usher R. H. Are all growth-restricted newborns created equally? *Pediatrics.* 1999;103(3):599–602.
- Gardener G., Weller M., Wallace E., East C., Oats J., Ellwood D. et al. PSANZ. Position Statement: Detection and Management of Fetal Growth Restriction in Singleton Pregnancies. In *Perinat Soc Aust new Zealand/Stillbirth Cent Res Excell.* 2018.
- Gestation Network Growth Charts [https://www.gestation.net/fetal_growth/download_grow.html].
- Leruez-Ville M., Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017;38:97–107.
- Prior T., Paramasivam G., Bennett P., Kumar S. Are fetuses that fail to achieve their growth potential at increased risk of intrapartum compromise? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015;46(4):460–4.
- Sherrell H., Dunn L., Clifton V., Kumar S. Systematic review of maternal Placental Growth Factor levels in late pregnancy as a predictor of adverse intrapartum and perinatal outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;225:26–34.
- Albu A. R., Anca A. F., Horhoianu V. V., Horhoianu I. A. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J. Med. Life.* 2014;7(2):165–71.
- Parker S. E., Werler M. M. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin. Perinatol.* 2014;38(3):133–8.
- Berlit S., Nickol J., Weiss C., Tuschy B., Temerinac D., Mayer J. et al. Zervixdilatation und Kürettage während eines primären Kaiserschnitts – eine retrospektive Analyse. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2013;217(S01).
- Levine T. A., Grunau R. E., McAuliffe F. M., Pinnamaneni R., Foran A., Alderdice F. A. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *30 Pediatrics.* 2015;135(1):126–41.
- Горбань Т. С., Дегтярева М. В., Бобак О. А. Особенности течения неонатального периода у недоношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // Вопросы практической педиатрии. 2011;6(6):8–13. Gorban T. S., Degtyareva M. V., Bobak O. A. Features of the course of the neonatal period in premature newborns with intrauterine development delay. *Questions of practical pediatrics.* 2011;6(6):8–13 (in Russia).

- Moraitis A. A., Wood A. M., Fleming M., Smith G. C. S. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death. *Obstet. Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):274–83.
- Vasak B., Koenen S. V., Koster M. P. H., Hukkelhoven C. W. P. M., Franx A., Hanson M. A., et al. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015;45(2):162–7.
- McIntire D. D., Bloom S. L., Casey B. M., Leveno K. J. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999;340(16):1234–8.
- Gardosi J., Madurasinghe V., Williams M., Malik A., Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ.* 2013;346.
- Flood K., Unterscheider J., Daly S., Geary M. P., Kennelly M. M., McAuliffe F. M., et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;211(3):288.
- Poon L. C. Y., Tan M. Y., Yerlikaya G., Syngelaki A., Nicolaides K. H. Birth weight in live births and stillbirths. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016;48(5):602–6.
- Prior T., Paramasivam G., Bennett P., Kumar S. Are fetuses that fail to achieve their growth potential at increased risk of intrapartum compromise? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015;46(4):460–4.
- Sherrell H., Dunn L., Clifton V., Kumar S. Systematic review of maternal Placental Growth Factor levels in late pregnancy as a predictor of adverse intrapartum and perinatal outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;225:26–34.
- Costa S. L., Proctor L., Dodd J. M., Toal M., Okun N., Johnson J. A. et al. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? *Placenta.* 2008;29(12):1034–40.
- Laurini R., Laurin J., Marsál K. Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1994;73(7):529–34.
- Salafia C. M., Minor V. K., Pezzullo J. C., Popek E. J., Rosenkrantz T. S., Vintzileos A. M. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995;173(4):1049–57.
- https://cyberleninka.ru/article/n/zaderzhka-razvitiya-ploda-pri-tabakokurenii-materey
- Пешев Л. П. Дисфункции плаценты / Л. П. Пешев, Н. А. Ляличкина // Научное обозрение. Реферативный журнал. 2015. № 1. С. 37–37. Peshev L. P. Placental dysfunction / L. P. Peshev, N. A. Lyalichkina. Scientific review. Abstract journal. 2015. No. 1. P. 37–37 (in Russia).
- Harris L. K. Placental bed research: II. Functional and immunological investigations of the placental bed / L. K. Harris, M. Benagiano, M. M. D'Ellos, I. Brosens, G. Benagiano. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019 Nov. No. 221(5). P. 457–469.
- Carter A. M. Placental Gas Exchange and the Oxygen Supply to the Fetus / A. M. Carter. *Compr Physiol.* 2015 Jul 1. No. 5(3). P. 1381–403.
- Erlach A. Quantifying the impact of tissue metabolism on solute transport in fetal-placental microvascular networks / A. Erlach, G. A. Nye, P. Brownbill, O. E. Jensen, I. L. Chernyavsky. *Interface Focus.* 2019 Oct 6. No. 9(5). P. 20190021.
- Стрижаков А. Н. Акушерство: учебник / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Давыдов А. И. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. Strizhakov A. N. Obstetrics: textbook / A. N. Strizhakov, I. V. Ignatko, Davydov A. I. – M.: GEOTAR-Media, 2020 (in Russia).
- Boss A. L. Placental formation in early pregnancy: how is the centre of the placenta made? / A. L. Boss, L. W. Chamley, J. L. James. *Hum Reprod Update.* 2018. Bd. 24. No. 6. P. 750–760.

Статья поступила / Received 20.02.23
Получена после рецензирования / Revised 27.02.23
Принята в печать / Accepted 01.03.23

Сведения об авторах

Тюрина Наталья Александровна, доцент кафедры акушерства и гинекологии¹, врач акушер-гинеколог². E-mail: Natali.bellee@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9100-497X

Давыдова Елена Александровна, аспирант кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии¹, врач акушер-гинеколог². E-mail: university11.05.1976@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5933-4089

Плешкова Ксения Игоревна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии¹. E-mail: mindrova_@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-8484-8671

Шиндакова Екатерина Михайловна, студентка VI курса, направление «Лечебное дело»¹. E-mail: ekaterinashindakova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7251-5220

Панкратова Екатерина Алексеевна, студентка VI курса, направление «Лечебное дело»¹. E-mail: Katecat_@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4393-5936

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, Россия

² ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница», Саранск, Россия

Автор для переписки: Давыдова Елена Александровна. E-mail: university11.05.1976@yandex.ru

About authors

Tyurina Natalia A., associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology¹, obstetrician-gynecologist². E-mail: Natali.bellee@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9100-497X

Davydova Elena A., postgraduate student of the Department of Faculty Surgery with courses in topographic anatomy and operative surgery, urology and pediatric surgery¹, obstetrician-gynecologist². E-mail: university11.05.1976@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5933-4089

Pleshkova Ksenia I., assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology¹. E-mail: mindrova_@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-8484-8671

Shindakova Ekaterina M., 6th year student of the direction «Medical business»¹. E-mail: ekaterinashindakova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7251-5220

Pankratova Ekaterina A., 6th year student of the direction «Medical business»¹. E-mail: Katecat_@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4393-5936

¹ National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

² GBUZ RM «Mordovian Republican central clinical hospital», Saransk, Russia

Corresponding author: Davydova Elena Aleksandrovna. E-mail: university11.05.1976@yandex.ru.

Для цитирования: Тюрина Н. А., Давыдова Е. А., Плешкова К. И., Шиндакова Е. М., Панкратова Е. А. Оценка риска развития синдрома задержки развития плода у беременных в Республике Мордовия. Медицинский алфавит. 2023; (3): 42–45. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-42-45

For citation: Tyurina N. A., Davydova E. A., Pleshkova K. I., Shindakova E. M., Pankratova E. A. Assessment of the risk of developing fetal development delay syndrome pregnant women in the Republic of Mordovia. *Medical alphabet.* 2023; (3): 42–45. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-42-45

Современные особенности течения родов при преждевременном излитии околоплодных вод при доношенной беременности

М. А. Каганова, Н. В. Спиридонова, Т. И. Каганова, С. В. Нестеренко

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилась оценка особенностей течения родов при доношенной беременности (в сроке 37,0–41,0 нед.), осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО).

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ течения родов и послеродового периода у 425 пациенток с одноплодной беременностью головным предлежанием, сроком беременности 37,0–41,0 нед., относящихся к низкой и умеренной группам риска, без противопоказаний к родам через естественные родовые пути. Как осложнение течения беременности 310 из них имели ПРПО (основная группа) и 115 рожениц вступили в роды с целым плодным пузырем (группа сравнения). Анализируются особенности течения родов и послеродовых осложнений.

Результаты. Особенности родов у пациенток с ПРПО являлась большая продолжительность безводного периода – в 4,7 раза выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$), второго периода родов – в основной группе в среднем на 7 минут ($p = 0,008$). Частота аномалий родовой деятельности в основной группе, а именно слабости родовой деятельности (первичной и вторичной), более чем в 2 раза превышала таковую в группе сравнения. Диагноз «дис托ия шейки матки» был выставлен в 27 случаях (8,7%) исключительно в группе с ПРПО. В основной группе окситоцин применялся у 165 пациенток (53,2%), что более чем в 2 раза выше по сравнению с группой сравнения – 25 (21,7%, $p < 0,001$), соответственно была выше и общая доза примененного окситоцина при родах через естественные родовые пути: 8,06 (0,44) ЕД и 1,06 (0,46) ЕД соответственно ($p < 0,001$), при родоразрешении путем операции кесарева сечения в группах по данному параметру различия были не значимы. Обезболивание родов в основной группе требовалось в 2 раза чаще, чем в группе контроля (83,5 и 43,5%; $< 0,001$). Проблема ПРПО при доношенной беременности состоит в более высоком проценте оперативных родоразрешений и акушерского травматизма. Так, в нашем исследовании частота кесарева сечения составила 54 случая (17,4%) по сравнению с контрольной группой – 2 случая (1,7%), влагалищных оперативных родов – 20 случаев (6,5%) и 3 (2,6%) соответственно ($\chi^2 = 21,88$; $Df = 2$; $p < 0,001$), разрывов шейки матки на 11,3% больше ($p = 0,002$), эпизиотомий на 8,3% больше ($p = 0,099$). Частота послеродовых септических осложнений была сопоставима в группах, а лейкоцитоза и антибактериальной терапии также выше у пациенток с ПРПО.

Заключение. Ведение родов у пациенток с ПРПО сопряжено с высоким процентом применения окситоцина, антибактериальных препаратов, различных методов медикаментозного обезболивания, а также частотой оперативного родоразрешения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преждевременный разрыв плодных оболочек, кесарево сечение, аномалии родовой деятельности, слабость родовой деятельности, окситоцин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Modern features of the delivery complicated premature rupture of membrane at term

M. A. Kaganova, N. V. Spiridonova, T. I. Kaganova, S. A. Nesterenko

Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

SUMMARY

Premature rupture of membranes (PROM) is diagnosed in 6–26.5% of full-term pregnancies. An analysis of the characteristics of labor and the frequency of complications in tPROM could allow us to identify «weak» points and optimize the managing this category of patients.

The aim of the study was to assess the characteristics of labor during full-term pregnancy (at 37.0–41.0 weeks), complicated by premature rupture of the membranes.

Materials and methods. A prospective analysis of the course of labor and the postpartum period was carried out in 425 patients with singleton pregnancy in cephalic presentation, 37.0–41.0 weeks of gestation, women of low and moderate risk groups, without contraindications to vaginal delivery. As a complication of the pregnancy, 310 of them had PPROM (main group) and 115 women in labor went into labor with intact fetal membrane (comparison group). The features of the delivery and postpartum complications were analyzed.

Results: The features of delivery patients with PROM was the longer duration of rupture – 4.7 times higher than in the comparison group ($p < 0.001$), the second stage of labor – in the main group more an average of 7 minutes ($p = 0.008$). The frequency of abnormally labor activity in the main group, such as abnormally slow or protracted labor (primary and secondary), was 2 times higher than it was in the comparison group. The diagnosis of «cervical dystocia» was observed in 27 cases (8.7%) only in the group with PROM. In the main group, oxytocin was used in 165 patients (53.2%), which is more than 2 times higher than in the comparison group – 25 (21.7%, $p < 0.001$), respectively, the total dose of oxytocin used was higher at vaginal delivery: 8.06 (0.44) U and 1.06 (0.46) U ($p < 0.001$). The differences in this parameter at patients of both group with C-section were not significant. Medical analgesia in the main group was required 2 times more often than in the comparison group (83.5 and 43.5%; < 0.001). The problem of tPROM is a higher percentage of operative delivery and obstetric trauma. Thus, in our study, the incidence of C-section was 54 cases (17.4%) compared with the another group – 2 cases (1.7%), vaginal operative delivery – 20 cases (6.5%) and 3 (2.6%) respectively ($\chi^2 = 21.88$; $Df = 2$; $p < 0.001$), cervical ruptures: 11.3% ($p = 0.002$), episiotomies: 8.3% ($p = 0.099$). The frequency of postpartum septic complications was comparable in groups, but high level of leukocytes and antibiotic therapy were more often in patients with PROM.

Conclusion: the management of labor in patients with PROM is associated with a high percentage of the use of oxytocin, antibacterial therapy, various methods of medical analgesia, and operative delivery.

KEYWORDS: term prelabour rupture of membrane, C-section, abnormally labor activity, labor dystocia, abnormally slow or protracted labor, oxytocin.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare that there is not conflict of interests.

Financial support. No financial support has been provided for this work.

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) определяется как самопроизвольный разрыв мембраны перед началом родовой деятельности и происходит в 6–26,5 % доношенных беременностей, по данным отечественных и зарубежных авторов [1–3]. Считается, что при доношенной беременности, осложненной ПРПО, обычно следует быстрое начало самопроизвольных родов и родоразрешения, однако так происходит далеко не всегда. ПРПО, не связанный с самопроизвольным началом родов, встречается лишь в 8 % случаев [4–6]. Большинство литературных источников свидетельствует об увеличении частоты материнских осложнений, таких как аномалии родовой деятельности, акушерский травматизм, интранатальный дистресс плода, которые, в свою очередь, влекут за собой увеличение оперативных вмешательств в родах, послеродовых осложнений (послеродовые кровотечения и септические осложнения) [5, 7]. Наиболее значимым осложнением ПРПО для матери является развитие внутриматочной инфекции, риск которой, согласно большинству данных, ассоциирован с увеличением продолжительности безводного периода [3], однако и этот постулат подвергается сомнению рядом работ [8, 9].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных ПРПО, не существует единого мнения по вопросу ведения родов с этим осложнением. Ряд авторов рекомендуют выполнение индукции родов с момента установления факта ПРПО, другие предлагают выжидательную тактику [2, 10–13]. Digusto С. (2020) наиболее безопасным считает время выжидания до 12 часов безводного периода [2]; на взгляд Pintucci А. и соавт. (2014), Mirkuzie А. Н. и соавт. (2016) и Gupta S. и соавт. (2020), увеличение продолжительности безводного периода до 48 часов не приводит к росту частоты клинического и гистологического хориоамнионита (ХА) [14–16], а по мнению Sibide J. (2020) и Болотских В. М. (2018), безопасной является выжидательная тактика до 72 часов без ухудшения материнских и перинатальных исходов [7, 17].

Таким образом, нет четкой статистики материнских осложнений и стратегии оптимальной тактики ведения родов при доношенной беременности и ПРПО.

Целью данного исследования явилась оценка особенностей течения родов при доношенной беременности (в сроке 37,0–41,0 нед.), осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.

Материалы и методы

На базе ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова нами проведен проспективный анализ течения родов и послеродового периода у 425 пациенток, относящихся к низкой и умеренной группам риска согласно порядку оказания помощи по профилю: «Акушерство и гинекология» № 572 от 01.11.2012, № 1130н от 20 октября 2020 г. У всех пациенток планировалось ведение родов через естественные родовые пути, показаний к оперативному вмешательству на момент включения в исследование не было.

Критерии включения: доношенная беременность (37,0–41,0 нед.), головное предлежание, исходное отсутствие противопоказаний к родам через естественные родовые пути.

Критерии исключения: беременные группы высокого риска согласно порядку оказания помощи по профилю «Акушерство и гинекология» № 572 от 01.11.2012, приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»», меконияльное окрашивание вод, наличие клинических признаков воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, многоплодная беременность, наличие рубца на матке после оперативных вмешательств, аномалии плацентации, неправильное положение и предлежание плода.

Группы обследованных

В основную группу были включены 310 пациенток с доношенной беременностью (согласно критериям включения), осложненной ПРПО. Группу сравнения составили 115 пациенток с доношенной беременностью, вступивших в роды с интактным плодным пузырем. Проводился анализ особенностей течения родов и материнского акушерского травматизма.

Согласно клиническому протоколу «Преждевременный разрыв плодных оболочек. Преждевременное излитие вод» [18]: при преждевременном разрыве плодных оболочек при доношенной или близко к доношенной беременности и «зрелой» шейке матки (по Бишопу 8 и более баллов) рекомендована выжидательная тактика в течение 4–6 часов с дальнейшей оценкой ситуации и родовозбуждением окситоцином при необходимости. Что касается незрелой и недостаточно зрелой шейки матки (по Бишопу 7 и менее баллов), в исследуемой группе была принята активно-выжидательная тактика, которая в себя включала прием мифепристона 200 мг дважды: непосредственно при поступлении беременной и через 6 часов после первой таблетки. Перед второй дозой препарата и еще через 6 часов проводилась оценка состояния шейки матки. При наличии зрелой шейки матки начиналось родовозбуждение окситоцином, при возникновении спонтанной родовой деятельности роды велись через естественные родовые пути. В случае отсутствия динамики шейки матки вопрос вставал о родоразрешении путем операции кесарева сечения.

В качестве особенностей течения родов оценивались: время от момента отхождения околоплодных вод до развития регулярной родовой деятельности, общая продолжительность безводного периода, применение окситоцина с целью родоусиления/родовозбуждения, методы обезболивания в родах, число оперативных вмешательств в группах, частота акушерских травм (разрыв шейки матки, травмы промежности и влагалища, эпизиотомии). Согласно данным литературы, к немедленным осложнениям ПРПО относятся пролапс пуповины, компрессия пуповины, преждевременная отслойка плаценты [19]. Таких осложнений в нашем

Таблица 1
Клинико-антропометрические особенности обследованных групп

Показатель	Основная группа (n=310)	Группа сравнения (n=115)	Примечания
	М (SD)	М (SD)	
Возраст (лет)	28,54 (5,05)	27,49 (5,11)	T= -1,893; p=0,059
Рост (см)	164,62 (6,06)	164,77 (5,93)	T= -0,224; p=0,822
Вес (кг)	75,847 (12,19)	72,25 (10,77)	T= -2,780; p=0,005
ИМТ (кг/см ²)	28,00 (4,31)	26,30 (3,99)	T= -3,664; p=0,000
Срок беременности	39,10 (1,26)	39,35 (1,08)	T= -1,814; p=0,070

исследовании не наблюдалось, соответственно на них мы не останавливались. Из отсроченных осложнений были проанализированы частота послеродовых кровотечений, анемии, гематометры, инфекционно-воспалительных осложнений (хориоамнионит, лейкоцитоз, субинволюция матки, метроэндометрит) и применения антибактериальной профилактики/терапии.

Этические аспекты

При выполнении проспективного исследования пациентки давали письменное информированное согласие на участие в исследовании, в котором оговаривалась возможность использования деидентифицированных результатов клинического наблюдения, обследования в целях исследования. Проведение исследования было одобрено на заседании комитета по биоэтике (протокол № 207 от 20.05.2020).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 13.0 для операционной системы Windows 7 (IBM, США). Для описания количественных, соответствующих нормальному распределению данных использовано среднее (М), а в качестве интервальной оценки – стандартное отклонение (SD). При соответствии нормальному распределению средние сравнивались при помощи критерия Стьюдента, где Т – значение критерия Стьюдента. При несоответствии нормальному распределению средние в двух группах анализировались с помощью критерия Манна – Уитни, в трех и более группах – с помощью дисперсионного анализа. Качественные признаки приведены в абсолютных частотах и процентах. Для анализа качественных

признаков были построены таблицы сопряженности, для оценки статистической значимости различий применены критерий χ^2 либо двусторонний точный критерий Фишера для анализа таблиц вида 2×2. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты исследования

Основная характеристика пациенток в группах приведена в *табл. 1*, из которой видно, что женщины обеих групп были сопоставимы по возрасту и сроку беременности, обращает на себя внимание более высокий ИМТ пациенток основной группы, что может выступать как один из факторов риска ПРПО.

Среднее количество беременностей на 1 женщину было значимо выше в группе сравнения – 2,37 (1,35), в основной группе – 1,80 (1,16) ($p<0,001$). Число первобеременных пациенток в основной группе было выше на 24 %, при этом значимой разницы по количеству медицинских аборт и самопроизвольных выкидышей выявлено не было, большинству пациенток основной группы предстояли первые роды – 71,0 %, тогда как в группе сравнения число первородящих пациенток составило лишь 38,3 % ($p<0,001$). Это говорит о том, что ПРПО осложняет роды преимущественно у первородящих пациенток.

По объективным причинам продолжительность безводного периода в основной группе была в 4,7 раза выше ($p<0,001$), первого периода в группах – сопоставима, а второго периода была также выше в основной группе в среднем на 7 минут ($p=0,008$) (*табл. 2*).

В *таблице 3* представлены особенности ведения родов, а также осложнения родовой деятельности в группах. Частота аномалий родовой деятельности в основной группе, а именно слабости родовой деятельности (первичной и вторичной), в 2 раза превышала таковую в группе сравнения. Диагноз «дистоция шейки матки» был выставлен в 27 случаях (8,7 %) исключительно в группе с ПРПО. Соответственно, отсутствие эффекта от преиндукции и слабость родовой деятельности послужили показаниями к оперативному родоразрешению у 22 пациенток из 54 женщин, родоразрешенных путем операции кесарево сечение (41,5 %), тогда как в группе сравнения диагноз «слабость родовой деятельности» выставлен у 23 пациенток (20,0 %), а отсутствие эффекта от лечения слабости родовой деятельности послужило показанием к оперативному родоразрешению только в 1 случае.

ПРПО ассоциирован с большей частотой применения окситоцина в родах с целью индукции либо терапии

Таблица 2
Особенности течения родов в основной группе и группе сравнения

Признак	Основная группа (n=310)		Группа сравнения (n=115)		Примечания
	М	SD	М	SD	
Продолжительность от момента излития околоплодных вод до начала родовой деятельности (часы)	8,52	5,71	–	–	–
Безводный период (часы)	16,19	6,330	3,49	2,74	T= -20,76; p<0,001
Продолжительность 1-го периода (часы)	6,95	3,15	6,60	2,34	T= -1,06; p=0,289
Продолжительность 2-го периода (минуты)	44,60	22,89	37,43	24,60	T= -2,67; p=0,008

Таблица 3
Особенности ведения родов в основной группе и группе сравнения

Признак	Основная группа (n=310)		Группа сравнения (n=115)		Примечания
	n	%	n	%	
Мифепристон 200 мг	99	31,9	–	–	–
Мифепристон 400 мг	52	16,8	–	–	–
Частота родовозбуждения окситоцином	43	13,8	–	–	–
Частота родоусиления окситоцином	122	39,3	22	19,1	$\chi^2=15,3$; Df=1; $p<0,001$
Частота применения окситоцина	165	53,2	25	21,7	$\chi^2=33,6$; Df=1; $p<0,001$
Аномалии родовой деятельности	154	49,7	23	20,0	$\chi^2=29,2$; Df=1; $p<0,001$
Слабость родовой деятельности	127	40,9	23	20	$\chi^2=33,1$; Df=2; $p<0,001$
Дистония шейки матки	27	8,7	0	0	

Таблица 4
Особенности применения окситоцина в родах у пациенток в группах в зависимости от способа родоразрешения

Показатель	Основная группа (n=310)	Группа сравнения (n=115)	Критерий Манна – Уитни
	M (SD)	M (SD)	
Средняя скорость введения окситоцина (мЕД/минуту)	21,71 (0,72)	30,81 (2,98)	Z= -2,10; p=0,03
Роды через естественные родовые пути (мЕД/минуту)	22,19 (0,72)	24,13 (1,68)	Z= -1,50; p=0,13
Роды путем операции кесарево сечение (мЕД/минуту)	21,24 (1,26)	37,50 (5,71)	Z= -1,97; p=0,04
Средняя продолжительность введения окситоцина (часы)	5,13 (0,24)	2,53 (0,91)	Z=12,18; p=0,000
Роды через естественные родовые пути (часы)	5,69 (0,23)	0,73 (0,24)	Z=11,77; p=0,000
Роды путем операции кесарево сечение (часы)	4,57 (0,40)	4,33 (1,82)	Z= -0,05; p=0,951
Общее количество введенного окситоцина, ОДО (ЕД)	7,41 (0,44)	5,78 (1,77)	Z=11,51; p=0,000
Роды через естественные родовые пути, ОДО (ЕД)	8,06 (0,44)	1,06 (0,46)	Z=11,16; p=0,000
Роды путем операции кесарево сечение, ОДО (ЕД)	6,75 (0,77)	10,50 (3,51)	Z= -1,03; p=0,299

слабости родовой деятельности (табл. 4). Индукция родов осуществлялась по схеме (Клинический протокол: «Неудачная попытка индукции родов», 2021 г.): начало с 3 мЕД/минуту с шагом в 3 мЕД/минуту за 30 минут, увеличение скорости введения происходит до тех пор, пока не появятся регулярные схватки с частотой 3–4 за 10 минут либо не будет достигнута максимальная безопасная скорость введения окситоцина (32 мЕД/минуту). Данные схемы учитывают продолжительность введения окситоцина и скорость введения.

Для того чтобы рассчитать суммарный показатель введенного окситоцина пациентке, нами предложено понятие «общая доза окситоцина» (ОДО), которое характеризует не только скорость введения окситоцина, но и продолжительность введения, и представлено следующей формулой: ОДО (ЕД) = доза в мЕД/минуту × время введения (в мин.)/1000.

Частота использования окситоцина в основной группе – 165 (53,2%) – была более чем в 2 раза выше по сравнению с группой сравнения – 25 (21,7%, $p<0,001$). Средняя скорость введения окситоцина была значимо выше в группе сравнения, особенно у пациенток, родоразрешенных путем операции кесарева сечения (рис. 1). Средняя продолжительность введения окситоцина была значимо выше у пациенток основной группы ($p<0,001$) (рис. 2), а в группе сравнения наблюдался большой разброс скорости и продолжительности введения окситоцина, у которых роды закончились путем операции кесарево сечение, т.е. максимальная продолжительность введения окситоцина

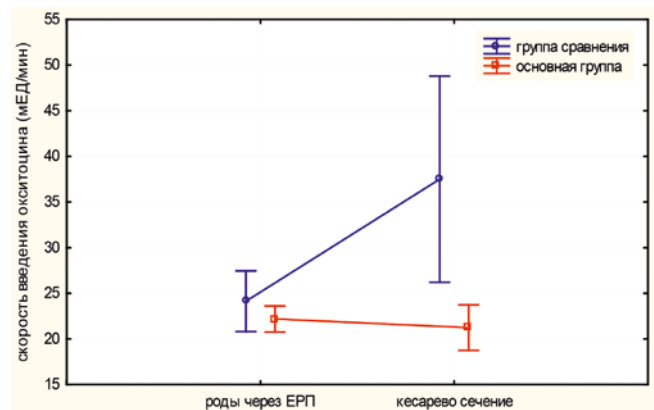


Рисунок 1. Средняя скорость введения окситоцина в группах в зависимости от способа родоразрешения (мЕД/минуту)

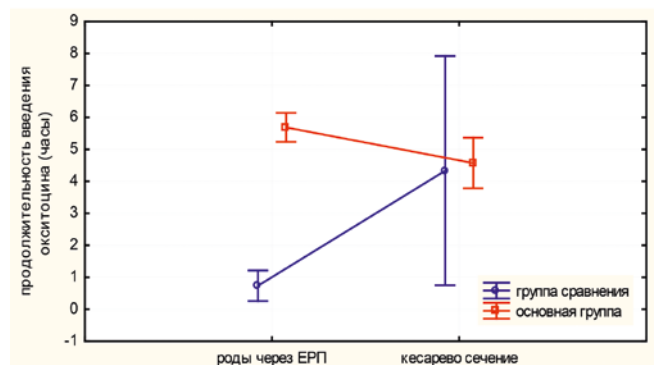


Рисунок 2. Средняя продолжительность введения окситоцина в родах (часы)

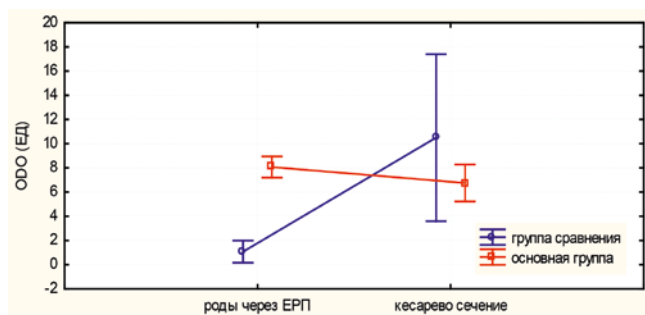


Рисунок 3. Общая доза окситоцина (ОДО) в группах (ЕД)

в этой группе значимо превышала пациенток с ПРПО. Это свидетельствует в пользу того, что решение о неэффективности родовозбуждения/родоусиления в основной группе принималось необоснованно рано.

ОДО, использованного в родах, максимально полно отражает тенденции вводимого окситоцина в родах. Из *рисунка 3* видно, что минимальная ОДО применима к родам через естественные родовые пути и максимальна при кесаревом сечении в группе сравнения. Однако значение последнего сопоставимо с ОДО как при кесаревом сечении, так и при родах через естественные родовые пути в основной группе.

Мы склонны связывать данные результаты с тем, что в случае группы сравнения мы имели дело с истинной слабостью родовой деятельности, для коррекции которой требуются более высокие дозы окситоцина. Отсутствие факторов, предрасполагающих к неудачному родоразрешению, психологически позволяет врачам применять более длительно и более высокую скорость введения окситоцина для достижения эффекта по сравнению с основной группой, где индукция родов в большинстве случаев начинается еще в латентной фазе, а большая продолжительность родов и мнимая «неперспективность» шейки способствуют также более раннему принятию решения об оперативном завершении родов. В случае ПРПО при исходно менее перспективной шейке матки открытие идет с меньшей скоростью и не укладывается в общепринятые нормативы, соответственно приводит к дополнительному родоусилению окситоцином, не всегда обоснованному.

Ведение родов при ПРПО чаще требует обезболивания. С учетом более продолжительной латентной фазы, которая при ПРПО сопровождается болезненными схватками, чем при своевременном отхождении околоплодных вод, необходимо применение анестетиков длительного действия, что должно учитываться при ведении родов у пациенток основной группы.

Из *таблицы 5* видно, что обезболивание родов в основной группе требовалось в 2 раза чаще, чем в группе контроля (83,5 и 43,5%). В силу организационных моментов предпочтение отдавалось наркотическим анальгетикам (50,0 и 28,7%), у 30,0% пациенток основной группы была выполнена эпидуральная анестезия, а в контрольной — только в 13,0% случаев.

В 11 случаях (3,5%) основной группы и 2 (1,7%) группы сравнения потребовалась после обезболивания наркотическими анальгетиками эпидуральная анестезия.

Особенности родоразрешения пациенток основной группы и группы сравнения представлены в *таблице 6*.

Проблема ПРПО при доношенной беременности состоит в более высоком проценте оперативных родоразрешений. Так, в нашем исследовании частота кесарева сечения составила 54 случая (17,4%) по сравнению с контрольной группой — 2 случая (1,8%), влагалищных оперативных родов — 20 случаев (6,5%) и 3 (2,6%) соответственно ($\chi^2=21,88$; $Df=2$; $p<0,001$).

Интранатальный дистресс плода по КТГ в основной группе послужил показанием к оперативному родоразрешению у 41 пациентки: экстренное кесарево сечение — 28 случаев (9,0%) и вакуум-экстракция плода — 13 случаев (4,2%). Эпизиотомия выполнена в 75 случаях (29,5%) в основной группе ($p=0,099$).

В группе сравнения частота интранатального дистресса составила лишь 4 случая (3,54%, $p=0,021$), в 1 случае было выполнено кесарево сечение, в оставшихся 3 случаях — вакуум-экстракция плода. Во втором случае в группе сравнения показанием к абдоминальному родоразрешению послужило отсутствие эффекта от лечения вторичной слабости родовой деятельности.

Таблица 5
Особенности медикаментозных методов обезболивания родов в основной группе и группе сравнения

Признак	Основная группа (n=310)		Группа сравнения (n=115)		Примечания
	n	%	n	%	
Обезболивание не требовалось	51	16,5	65	56,5	
Наркотические анальгетики (триметоприм)	155	50,0	33	28,7	$\chi^2=71,52$ $Df=4$ $p<0,001$
Эпидуральная анестезия	93	30,0	15	13,0	
Комбинация наркотических анальгетиков и эпидуральной анестезии	11	3,5	2	1,7	

Таблица 6
Особенности родоразрешения в группах

Признак	Основная группа (n=310)		Группа сравнения (n=115)		Примечания
	n	%	n	%	
Частота кесарева сечения	54	17,4	2	1,7	$\chi^2=21,88$ $Df=2$ $p=0,000$
Частота самопроизвольных родов через ЕРП	236	82,6	110	98,3	
Частота влагалищных оперативных родов	20	6,5	3	2,6	

Таблица 7
Частота осложнений в послеродовом периоде в группах

Признак	Основная группа (n=310)		Группа сравнения (n=115)		Примечания
	n	%	n	%	
Гематометра – консервативное лечение – вакуум-аспирация	36 0	11,6 0	14 2	12,2 1,7	$\chi^2=5,46$; Df=2; p=0,065
Лейкоцитоз свыше 15×10^9 в позднем послеродовом периоде	49	15,8	4	3,5	$\chi^2=11,68$; Df=1; p=0,001
Послеродовое кровотечение	2	0,6	5	4,3	$\chi^2=0,008$; Df=1; p=0,928
Субинволюция Метроэндометрит	2 10	2,9 0,6	1 0	0,9 0,0	$\chi^2=3,85$; Df=2; p=0,146
Анестезиологические осложнения	3	1,0	1	0,9	$\chi^2=0,009$; Df=1; p=0,926
Клинический ХА	10	3,2	0	0	$\chi^2=3,79$; Df=3; p=0,051
Назначение антибиотикопрофилактики	137	44,3	3	2,6	$\chi^2=65,98$; Df=1; p<0,001
Назначение антибактериальной терапии	139	44,8	2	1,7	$\chi^2=70,28$; Df=1; p<0,001
Роды через естественные родовые пути					
Признак	Основная группа (n=254)		Группа сравнения (n=113)		Примечания
	n	%	n	%	
Разрывы шейки	37	14,8	4	3,54	$\chi^2=9,92$; Df=1; p=0,002
Эпизиотомия	75	29,5	24	21,2	$\chi^2=2,73$; Df=1; p=0,099

В результате проведенного анализа выявлено, что лейкоцитоз наблюдался в основной группе в 3 раза чаще после родов (табл. 7). Это в сочетании с длительным безводным периодом (свыше 18 часов) послужило показанием к антибиотикопрофилактике ($p<0,001$). Клинический хориоамнионит наблюдался только в основной группе в 10 случаях, что составило 3,2%. Во всех остальных случаях применение антибиотиков основывалось на изменениях в анализах крови (повышение лейкоцитов $15 \times 10^9/\text{л}$ и СРБ свыше 5 мг/л) и продолжительности безводного периода более 18 часов, таких пациенток в нашем исследовании было 139 человек (44,8%). Нами не выявлено статистически значимых различий в группах по частоте таких осложнений, как гематометра, послеродовые кровотечения. Также частота разрывов шейки матки была практически в 3 раза выше: в основной группе – 40 случаев из 256 самопроизвольных родов (15,6%), в группе сравнения – 4 случая (3,54%, $p=0,021$).

Обсуждение

Вопрос тактики ведения пациенток при доношенной беременности, осложненной ПРПО, является краеугольным камнем в решении проблемы снижения частоты оперативного родоразрешения, особенно первого кесарева сечения у женщин, а также профилактики как материнских, так и перинатальных осложнений.

Во второй половине прошлого века была общепринята выжидательная тактика [20, 21], и соответственно исследования течения родов и состояния новорожденных у матерей с ПРПО наглядно демонстрировали увеличение перинатальной патологии при проведении родовозбуждения окситоцином на фоне отсутствия биологической готовности к родам и процента оперативного родоразрешения при всех прочих равных осложнениях. Затем

ряд исследований, доказывающих прямо пропорциональную зависимость частоты септических осложнений для матери и новорожденного от продолжительности безводного периода, привели к активной тактике ведения родов и родовозбуждения в течение 2–3 ч безводного промежутка при ПРПО и доношенной беременности [3, 22, 23]. В современном акушерстве продолжительность безводного промежутка, когда выжидательная тактика сопровождается минимумом осложнений, до конца не определена.

По данным Pintucci A. и соавт. (2014), частота самопроизвольных родов при ПРПО достигла 95,5% [16]. Особенностью ведения родов у этих пациенток была выжидательная тактика 48 часов, и у 84% пациенток роды начались самопроизвольно, при этом показаниями к индукции у остальных были: 57,5% – безводный период свыше 48 часов, 20,5% – окрашенные околоплодные воды или появление неприятного запаха, 11% – переношенная беременность (срок свыше 42 нед.). При этом антибактериальная терапия применена только у 41% женщин: безводный период свыше 24 часов (59%), положительный посев ВГС (39%) и ХА (2%). В нашем исследовании частота самопроизвольных родов при ПРПО составила 82,6%, а средняя продолжительность безводного периода – $16,2 \pm 6,3$ ч, тогда как в группе контроля – $3,5 \pm 2,7$ ч, т.е. у нас есть возможность за счет увеличения продолжительности выжидательной тактики снизить процент оперативного родоразрешения и применения окситоцина в родах.

Отдельной темой для обсуждения является вопрос обезболивания родов таких пациенток, т.к. процесс родов сам по себе затягивается за счет более длительного безводного промежутка и латентной фазы (период «созревания» и открытия шейки матки проходит

без участия плодного пузыря), которая при интактном плодном пузыре проходит, как правило, менее болезненно и психологически более приемлемо для роженицы [24]. Индукция родов окситоцином также повышает процент применения медикаментозной анальгезии. Методы эпидуральной анестезии у данной категории пациенток являются методом выбора, т.к. обеспечивают хороший длительный анальгезирующий эффект [25], корректируют различные виды аномалий родовой деятельности [26] и не оказывают отрицательного влияния на состояние плода [27] по сравнению с наркотическими анальгетиками.

При отдельном анализе рожениц, у которых в родах применялся окситоцин, дополнительным фактором увеличения частоты оперативного родоразрешения являлась продолжительность применения окситоцина, зависимость была обратно пропорциональна. Это свидетельствует в пользу того, что решение в группе оперативного родоразрешения о неэффективности родовозбуждения и родоусиления принималось слишком рано (как правило, в латентной фазе – до 5 см открытия маточного зева), как и постановка диагноза дистотии шейки матки. Следовательно, одной из рекомендаций в ведении родов с ПРПО является увеличение продолжительности применения окситоцина до 12–15 часов, что может соответствовать более продолжительной латентной фазе [28]. Полученные нами данные соответствуют консенсусу по профилактике первого кесарева сечения (2014) [29].

Согласно исследованию Ashwal E. и соавт. (2016), индукция родов при ПРПО приводила к увеличению частоты кесарева сечения в 8,27 раз (95%ДИ 1,30–52,36; $p=0,025$) по сравнению с выжидательной тактикой в течение 24 часов: 13,5 и 6,0%, причем увеличение происходило в основном за счет дистотии шейки матки – в 2,97 раза (95%ДИ 1,20–7,36; $p=0,018$) [30]. В нашей работе основным показанием к оперативному родоразрешению в основной группе был интранатальный дистресс. Также необходимо отметить, что нормативы, прилагаемые к скорости открытия шейки матки у пациенток с ПРПО, слишком завышены, соответственно окситоцин начинает вводиться преждевременно, что приводит к гиперстимуляции и изменению частоты сердечных сокращений плода на КТГ и последующему оперативному родоразрешению – кесареву сечению.

При ПРПО наблюдается повышение частоты родового травматизма (разрывы промежности, шейки матки) и эпизиотомий [7, 30, 31], что подтверждают результаты нашего исследования – частота разрывов шейки матки в основной группе была выше в 3 раза. Причиной разрывов шейки матки является более частое применение окситоцина в данной группе, и соответственно интенсивные схватки, вызванные экзогенным окситоцином, приводят к разрыву шейки матки. Наши данные подтверждают отечественные [1, 7] и зарубежные работы [3, 29, 32, 33].

Риск развития септических осложнений со стороны матери и плода лимитирует продолжительность безводного периода и является важным аргументом для

сторонников активной тактики ведения родов с ПРПО. Действительно, частота клинического ХА в родах, лейкоцитоза в раннем послеродовом периоде в группе с ПРПО была выше (3,2 и 0%, $p=0,05$ и 15,8 и 3,5%, $p=0,001$ соответственно), что в целом ниже, чем указано в источниках литературы (10% всех доношенных беременностей с ПРПО [33], или 1% от всех родов), и напрямую не зависела от продолжительности безводного периода. Частота субинволюции матки и метроэндометрита в группах значимо не различалась. Мы считаем, что вероятность реализации послеродового инфекционно-воспалительного процесса не столь высока, как принято считать, и зависит не от факта преждевременного излития околоплодных вод, а от исходного статуса роженицы и других факторов, влияющих на процесс родов.

Таким образом, можно сделать вывод, что роды, осложнившиеся ПРПО, являются испытанием как для матери, так и для плода, и выбор наиболее оптимальной тактики ведения данной группы пациенток является актуальной задачей современного акушерства. Пролонгирование выжидательной тактики дает возможность снизить общую дозу вводимого окситоцина, а соответственно вероятность интранатального дистресса, акушерского травматизма и частоты оперативного родоразрешения. Обращает на себя внимание относительно низкий процент гнойно-септических осложнений у рожениц, из чего можно сделать вывод, что влияние длительности безводного периода на частоту септических осложнений преувеличено.

Список литературы / References

1. Князева Т.П. Причины и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек // Дальневосточный медицинский журнал. 2016;(2):128–135. Knyazeva T.P. Causes and risk factors for premature rupture of membranes. [Prichiny i faktory riska prezhdevremennogo razryva plodnykh obolochek]. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2016;2:128–135 (in Russ.).
2. Diguisto C. Term Prelabor Rupture of Membranes: CNGOF Guidelines for Clinical Practice – Definition, Epidemiology, Complications and Risk Factors. Gynecol. Obstet. Fert. Senol. 2020;48(1):19–23. DOI: 10.1080/14767058.2020.1810230
3. Mynarek M., Bjellmo S., Lydersen S. et al. Prelabor rupture of membranes and the association with cerebral palsy in term born children: a national registry-based cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2020;20(1):67. DOI: 10.1186/s12884-020-2751-3
4. ACOG Practice Bulletin, Number 21: Prelabor Rupture of Membranes. Obstet. Gynecol. 2020;135(3):e80–e97. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004142
5. Chacón K.M., Bryant Mantha A.S., Clapp M.A. Outpatient Expectant Management of Term Prelabor Rupture of Membranes: A Retrospective Cohort Study. Am. J. Perinatol. 2021;38(7):714–720. DOI: 10.1055/s-0039-3400997
6. Hannah M.E., Ohlsson A., Farine D. et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM study group. N. Engl. J. Med. 1996;334(16):1005–1010.
7. Болотских В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод: теория и практика / под ред. Э.К. Айламазяна. – Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2018. – 191 с. Bolotskikh V.M., Premature rupture of membranes: theory and practice. [Prezhdevremennoe izlitiye okoloплодных vod: teoriya i praktika]. St.-Petersburg: Eco-vector. 2018:191 (in Russ.).
8. Chaiyasit N., Romero R., Chaemsaihong P. et al. Clinical chorioamnionitis at term VIII: a rapid MMP-8 test for the identification of intra-amniotic inflammation. J. Perinat. Med. 2017;45(5):539–550. DOI: 10.1515/jpm-2016-0344
9. Ryu H.K., Moon J.H., Heo H.J. Maternal c-reactive protein and oxidative stress markers as predictors of delivery latency in patients experiencing preterm premature rupture of membranes. Int. J. Gynecol. Obstet. 2017;136(2):145–150.
10. Игнатко И.В., Чурганова А.А., Родионова А.М. Преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной беременности: спорные вопросы акушерской тактики // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(6):120–128. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-120-128 Ignatko I.V., Churganova A.A., Radionova A.M., Baybulatova Sh. Sh., Si-laeva T.M., Megrabyan A.D., Denisova Yu. V. Premature rupture of membranes in full-term pregnancy: controversial issues in obstetric management. Vopr. ginek. akus. perinatol. [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. 2021;20(6):120–128 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-120-128

11. Middleton P., Shepherd E., Crowther C.A. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;5(5). DOI: 10.1002/14651858. CD004945
12. Fankhauser C., Bürklin I., Hodel M. Vorzeitiger spontaner Blasensprung am Termin: Hospitalisation oder ambulantes Management? Eine Erhebung in Deutschschweizer Geburtsinstitutionen. *Zeitschrift Für Geburtshilfe Und Neonatologie*. 2016;220(05):207–214. DOI:10.1055/S-0042-111016
13. Yasmina A., Barakat A. Prelabour rupture of membranes (PROM) at term: prognostic factors and neonatal consequences. *Pan. Afr. Med. J.* 2017; 5(26) 68. DOI: 10.11604/pamj.2017.26.68.11568
14. Gupta S., Malik S., Gupta S. Neonatal complications in women with premature rupture of membranes (PROM) at term and near term and its correlation with time lapsed since PROM to delivery. *Trop. Doct.* 2020;50(1):8–11. DOI: 10.1177/0049475519886447
15. Mirkuzie A.H., Sisay M., Bedane M. High proportions of obstetric referrals in Addis Ababa: the case of term premature rupture of membranes. *BMC Res. Notes*. 2016;25(9):40. DOI: 10.1186/s13104-016-1852-6
16. Pintucci A., Meregalli V., Colombo P. et al. Premature rupture of membranes at term in low risk women: how long should we wait in the (latent phase)? *J. Perinat. Med.* 2014;42(2):189–196. DOI: 10.1515/jpm-2013-0017
17. Sibude J. Term Prelabour Rupture of Membranes: CNGOF Guidelines for Clinical Practice – Timing of Labor Induction. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2020;48(1):35–47. DOI: 10.1016/j.gofs.2019.10.015
18. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е., Клименченко Н.И., Митрохин С.Д., Тетрашвили Н.К., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Дегтярев Д.Н., Тютюнник В.Л., Адамьян Л.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Преждевременное излитие вод // *Акушерство и гинекология*. 2013. № 9. С. 1123–134.
Baev O.R., Vasilchenko O.N., Kan N.E., Klimenchenko N.I., Mitrokhin S.D., Tetraashvili N.K., Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G., Degtyarev D.N., Tyutyunnik V.L., Adamyan L.V. Premature rupture of membranes. Premature outflow of water. [Prezhdevremennyy razryv plodnykh obolochek. Prezhdevremennoe izlitiye vod]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;(9): 1123–134 (in Russ).
19. Delorme P., Lorthe E., Sibude J., Kayem G. Preterm and term prelabour rupture of membranes: A review of timing and methods of labour induction. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2021;77:27–41. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2021.08.009
20. Земляная В.П. Течение и исход родов, осложненных преждевременным излитием вод, в зависимости от метода их ведения: специальность 14.00.01 «Клиническая медицина»: автореф. дис. ... канд. мед. наук: Всесоюз. науч.-исслед. ин-т акушерства и гинекологии. М-ва здравоохранения СССР.– Москва, 1973.– 21 с.
Zemlyanaya V.P. The course and outcome of labor complicated by premature discharge of water, depending on the method of their management. [Teheniye i ishod rodov, oslozhnennykh prezhdevremennym izlitiem vod, v zavisimosti ot metoda ih vedeniya]. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk.– M., 1973 (in Russ).*
21. Лызики Н.Ф. Материалы к изучению причин и патогенеза преждевременного отхождения околоплодных вод и дифференцирование ведения беременности и родов при этом осложнении: автореф. дис. ... докт. мед. наук: Минский гос. мед. ин-т.– Минск, 1968.– 43 с.
Lyzikov N.F. Materials for the study of the causes and pathogenesis of premature discharge of amniotic fluid and differentiation of pregnancy and childbirth in this complication. [Materialy k izucheniju prichin i patogenezu prezhdevremennogo otkhazheniya okolooplodnykh vod i differencirovaniye vedeniya beremennosti i rodov pri etom oslozhnenii]. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk.– Minsk, 1968 (in Russ).*
22. Савицкий А.Г. Гипертоническая дисфункция матки в первом периоде родов: специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология»: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Савицкий Алексей Геннадиевич.– Санкт-Петербург, 2008.– 40 с.
Savitskiy A.G. Hypertonic dysfunction of the uterus at the first period of the labor. [Gipertonicheskaya disfunktsiya matki v pervom periode rodov]. *Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. SPb., 2008. 40 p. (in Russ).*
23. Wing D.A., Guberman C., Fassett M. A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabour rupture of membranes beyond 36 weeks' gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005;192(2):445–451.
24. Марочко Т.Ю., Артымук Н.В. Нефармакологические подходы к обезболиванию родов // *Женское здоровье и репродукция*. 2019;2(33):23–31. URL: <http://journal.gynecology.school/statyi/nefarmakologicheskie-podhody>.
Marochko T. Yu., Artyumuk N. V. Non-pharmacological approaches to labor analgesia. *Zhenskoye zdorov'ye i reproduktivnaya*. 2019;2(33):23–31 (in Russ.).
25. Неймарк М.И., Иванова О.С. Сравнительная оценка нейроокислительных методов обезболивания родов // *Акушерство и гинекология*. 2018;7:68–73. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.7.68-73>
Neimark M. I., Ivanova O. S. Comparative assessment of neuraxial labor analgesia techniques. *Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2018;(7):68–73 (in Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.7.68-73>
26. Письменский С.В., Пырегов А.В., Баев О.Р. и др. Модификация комбинированной спинально-эпидуральной анальгезии родов // *Акушерство и гинекология*. 2020;1:34–39. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.34-39>.
Pismenskiy S. V., Pyregov A. V., Baev O. R., Tsyachnyy O. V., Perevarova Yu. S. Modification of combined spinal-epidural analgesia in labor. *Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2020;1:34–39 (in Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.34-39>
27. Тысячин О.В., Баев О.Р., Евграфова А.В. и др. Кислотно-основное состояние и газовый состав пуповинной крови в зависимости от использования эпидуральной анальгезии в родах через естественные родовые пути // *Акушерство и гинекология*. 2019;5: 70–76. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.70-76>
Tsyachnyy O. V., Baev O. R., Evgrafova A. V., Prikhodko A. M., Pismenskiy S. V. Umbilical cord blood acid-base balance and gas composition in relation to the use of epidural analgesia in vaginal delivery. *Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2019;(5):70–76. (in Russ.) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.70-76>
28. Оказание медицинской помощи при одноплодных родах в затылочном предлежании (без осложнений) и в послеродовом периоде. Клинические рекомендации (протокол лечения) / Л.В. Адамьян, О.С. Филиппов, Н.В. Артымук и др.; утв.: Президент Рос. общества акушеров-гинекологов академии РАН, проф. Б.Н. Серов.– М., 2014.– 28 с.
Clinical recommendations (treatment protocol). The provision of medical care for single birth in the occipital presentation (without complications) and in the postpartum period. [Oказanie medicinskoj pomoshhi pri odnoplodnykh rodakh v zatylochnom predlezhanii (bez oslozhnenii) i v poslerodovom periode], 2014 (in Russ).
29. Caughey A.B., Cahill A.G., Guise J.M. et al. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *American College of Obstetricians and Gynecologists (College); Society for Maternal-Fetal Medicine. Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;210(3):179–193. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.01.026
30. Ashwal E., Krispin E., Aviram A. et al. Perinatal outcome in women with prolonged premature rupture of membranes at term undergoing labor induction. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 294(6):1125–1131. DOI: 10.1007/s00404-016-4126-6
31. Астафьев В.В., Назарова С.В., Ли А.Д. и др. Современное состояние проблемы преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности (обзор литературы) // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2017;4(4):187–193.
Astafiev V. V., Nazarova S. V., Lee A. D., Podzolkova N. M. The current state of the problem of premature outflow of amniotic fluid in full-term pregnancy (literature review). [Sovremennoe sostoyaniye problemy prezhdevremennogo izlitiya okolooplodnykh vod pri donoshennoy beremennosti (obzor literatury)]. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegirjova*. 2017;4(4):187–193 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-4-187-193>
32. Seaward P.G., Hannah M.E., Myhr T.L. et al. International multicentre term prelabour rupture of membranes study: evaluation of predictors of clinical chorioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabour rupture of membranes at term. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997;177(5):1024–1029.
33. Maki Y., Furukawa S., Nakayama T. et al. Clinical chorioamnionitis criteria are not sufficient for predicting intra-amniotic infection. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2022; 35(1):52–57. DOI: 10.1080/14767058.2020.1711725

Статья поступила / Received 17.02.23
Получена после рецензирования / Revised 27.02.23
Принята в печать / Accepted 06.03.23

Сведения об авторах

Каганова Мария Александровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: mkaganova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5879-418x
Спиридонова Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии. E-mail: nvspiridonova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3928-3784
Каганова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: t.kaganova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1559-3908
Нестеренко Светлана Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: nesterenko.sa@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1478-016x

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России

Автор для переписки: Каганова Мария Александровна.
E-mail: mkaganova@yandex.ru

Для цитирования: Каганова М.А., Спиридонова Н.В., Каганова Т.И., Нестеренко С.В. Современные особенности течения родов при преждевременном излитии околоплодных вод при доношенной беременности. *Медицинский алфавит*. 2023; (3): 46–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-46-53>

About authors

Kaganova Maria A., PhD Med, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology. E-mail: mkaganova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5879-418x
Spiridonova Natalia V., DM Sci (habil.), professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology. E-mail: nvspiridonova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3928-3784
Kaganova Tatyana I., DM Sci (habil.), professor of the Department of Obstetrics and Gynecology. E-mail: nvspiridonova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1559-3908
Nesterenko Svetlana A., PhD Med, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology. E-mail: nesterenko.sa@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1478-016x

Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Corresponding author: Kaganova Maria A. E-mail: mkaganova@yandex.ru

For citation: Kaganova M.A., Spiridonova N.V., Kaganova T.I., Nesterenko S.A. Modern features of the delivery complicated premature rupture of membrane at term. *Medical alphabet*. 2023; (3): 46–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-46-53>