



АРХИВ
**АКУШЕРСТВА
И
ГИНЕКОЛОГИИ**
ИМ.

В. Ф. СНЕГИРЕВА

V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2313-8726



ТОМ 9 **2** vol. 9

2022



Журнал основан в 2014 г.

Учредитель:

ОАО «Издательство "Медицина"»

ЛР № 010215 от 29.04.97 г.

Издатель:

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский
переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: https://eco-vector.com

Зав. редакцией С.Г. Матанцева

Адрес: 127349, Москва, Шенкурский проезд,
д. 3Б, офис 311

Тел.: +7(967)206-23-91

E-mail: arhiv.akuscherstva@yandex.ru

Все права защищены. Ни одна часть этого
издания не может быть занесена в память
компьютера либо воспроизведена любым
способом без предварительного письменного
разрешения издателя.

Ответственность за достоверность
информации, содержащейся в рекламных
материалах, несут рекламодатели.

Журнал индексируется:

– РИНЦ (eLibrary.ru)

– ВИНТИ

– ВАК

– Google Scholar

– WorldCat

– Ulrich's International Periodicals
Directory.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор), свидетельство о регистрации
СМИ ЭЛ № ФС 77-80633 от 15 марта 2021 г.

16+

Редактор С.Г. Матанцева

Сдано в набор 05.04.2022.

Подписано в печать 25.05.2022.

Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Заказ 2-4006-1v. Цена свободная.

Печ. л. 7,5. Уч.-изд. л. 6,9. Усл. печ. л. 4.

Тираж 500 экз.

Отпечатано

в ООО «Типография Фурсова».

196105, Санкт-Петербург,

ул. Благодатная, 69.

Тел.: (812) 646-33-77

ПОДПИСКА:

Подписка на печатную версию:

Объединенный каталог «Пресса России»

<https://www.pressa-rf.ru>

Подписные индексы:

81646 — полугодие

81577 — год

Подписка на электронную версию:

<https://archivog.com/>

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

adv@eco-vector.com

Тел.: +7(495)308-8389

Архив акушерства и гинекологии
им. В.Ф. Снегирева. 2022. Т. 9.
№ 2.

АРХИВ

ISSN 2313-8726 (Print)
ISSN 2687-1386 (Online)

АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

им. В. Ф. СНЕГИРЁВА

Квартальный рецензируемый научно-практический журнал

Том 9 • № 2 • 2022

В журнале представлены достижения отечественной и зарубежной медицины в области акушерства и гинекологии, приведены клинические случаи, дискуссионные вопросы терминологии, диагностики, тактики ведения пациенток. Особый акцент сделан на разностороннем влиянии лекарственных препаратов на репродуктивную сферу, органы и системы женщины, плод и дальнейшее развитие новорожденного. Обзоры и лекции по актуальным проблемам акушерства, гинекологии и смежных дисциплин знакомят читателей с методикой и практикой преподавания акушерства и гинекологии. Журнал информирует о съездах, конференциях, симпозиумах в России и за рубежом, публикует рефераты наиболее значимых сообщений, появившихся в других журналах, и рецензии на вышедшие из печати монографии. Журнал входит в Перечень ВАК рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **СОСНОВА Елена Алексеевна** —
доктор медицинских наук, профессор

Заместитель главного редактора **МУРАШКО Андрей Владимирович** —
доктор медицинских наук, профессор

АЛЕКСАНДРОВ Леонид Семёнович, доктор медицинских наук, профессор;
КАПТИЛЬНЫЙ Виталий Александрович, кандидат медицинских наук
(ответственный секретарь);

ДОННИКОВ Андрей Евгеньевич, кандидат медицинских наук;

ИЩЕНКО Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор;

КОЗЛОВСКАЯ Наталья Львовна, доктор медицинских наук, профессор;

КУЧЕРОВ Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор;

НАПАЛКОВ Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор;

ФАДЕЕВ Валентин Викторович, доктор медицинских наук, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.В. БАШМАКОВА (Екатеринбург), В.Ф. БЕЖЕНАРЬ (Санкт-Петербург),
J.-M. BERAUD (Франция), В.Ю. БОГАЧЁВ (Москва), Е. DELORME (Франция),
J.-C. di RENZO (Италия), Н.А. ЖАРКИН (Волгоград), С.Н. ЗАНЬКО
(Республика Беларусь), В.М. ЗУЕВ (Москва), М.И. КОВАЛЕВ (Москва),
Ф.Ю. КОПЫЛОВ (Москва), И.В. КУЗНЕЦОВА (Москва), М.А. КУРЦЕР (Москва),
Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО (Москва), С.Р. МРАВЯН (Москва), А.П. НИКОНОВ (Москва),
Л.А. ОЗОЛИНЯ (Москва), Н.С.-М. ОМАРОВ (Махачкала),
В.А. ПЕТРУХИН (Москва), И.А. САЛОВ (Саратов), И.Ф. ФАТКУЛЛИН (Казань),
М.Е. ЧАЛЫЙ (Москва), Е.М. ШИФМАН (Москва), М. ШТАРК (Германия)

Founder:

Izdatel'stvo «Meditsina»

Publisher:

Eco-Vector

Address: office 1H, 3 liter A, Aptekarsky pereulok, 191186 Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

Advertisement contact:

adv2@eco-vector.com

The journal indexing in:

– Russian Science Citation Index

– VINITI

– Google Scholar

– Ulrich's International Periodical Directory

– WorldCat

Subscription:

<https://archivog.com/>

V. F. Snegirev

ISSN 2313-8726 (Print)
ISSN 2687-1386 (Online)

ARCHIVES
**of OBSTETRICS
and GYNECOLOGY**

Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova

Peer-review Medical Journal

Volume 9 • Issue 2 • 2022

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief **Elena A. SOSNOVA** —
Doctor of Medical Sciences, Professor

Deputy Editor-in-Chief **Andrei V. MURASHKO** —
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leonid S. ALEKSANDROV — Doctor of Medical Sciences, Professor

Vitaliy A. KAPTILNYY — Candidate of Medical Sciences (Secretary)

Andrei Ye. DONNIKOV — Candidate of Medical Sciences

Anatoly I. ISHCENKO — Doctor of Medical Sciences, Professor

Natalya L. KOZLOVSKAYA — Doctor of Medical Sciences, Professor

Yury I. KUCHEROV — Doctor of Medical Sciences, Professor

Dmitry A. NAPALCOV — Doctor of Medical Sciences, Professor

Valentin V. FADEEV — Doctor of Medical Sciences, Professor

EDITORIAL COUNCIL:

N.V. BASHMAKOVA (Ekaterinburg), V.F. BEZHENAR (St. Petersburg),

J.-M. BERAUD (France), V.Yu. BOGACHEV (Moscow),

E. DELORME (France), J.-C. di RENZO (Italy), N.A. ZHARKIN

(Volgograd), S.N. ZANKO (Belarus Republic), V.M. ZUEV (Moscow),

M.I. KOVALEV (Moscow), F.Yu. KOPYLOV (Moscow),

I.V. KUZNETSOVA (Moscow), M.A. KURTSEV (Moscow),

G.A. MELNICHENKO (Moscow), S.R. MRVYAN (Moscow),

A.P. NIKONOV (Moscow), L.A. OZOLINYA (Moscow),

N.S.-M. OMAROV (Makhachkala), V.A. PETRUKHIN (Moscow),

I.A. SALOV (Saratov), I.F. FATKULLIN (Kazan),

M.E. CHALYI (Moscow), E.M. SCHIFMAN (Moscow), M. STARK (Germany)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ



Л.А. Клюкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко

Стимуляция овуляции и канцерогенез эндометрия: возможная взаимосвязь и перспективы изучения (обзор литературы) 73



Л.А. Озолина, А.О. Белоусова, С.Э. Усеинова

Особенности состояния свёртывающей системы крови у больных с миомой матки (обзор литературы) 83



Е.А. Свидинская, М.Б. Агеев, Н.В. Палеева, В.А. Мухаева, Е.А. Соснова

Нарушение менструальной функции у девочек-подростков с избыточной массой тела (обзор литературы). 93



А.Л. Унанян, Л.Г. Пивазян, А.В. Чугунова, А.А. Сиordia, А.И. Ищенко

Применение комбинации метформина и статинов у женщин с синдромом поликистозных яичников: современный взгляд на проблему 103

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О.А. Данилина, В.Г. Волков

Факторы риска пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста 111

Ю.Н. Фаткуллина, А.Г. Ящук, А.Ю. Лазарева

Современные подходы к терапии ургентных состояний (*placenta praevia*). 121



— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

LITERATURE REVIEWS



L.A. Klyukina, E.A. Sosnova, A.A. Ishchenko

The stimulation of ovulation and endometrial carcinogenesis: possible relationship and study prospects (literature review) 73



L.A. Ozolinyaya, A.O. Belousova, S.E. Useinova

Features of the blood coagulation system status in patients with uterine fibroids: a literature review 83



E.A. Svidinskaya, M.B. Ageev, N.V. Paleeva, V.A. Mukhaeva, E.A. Sosnova

Menstrual dysfunction in adolescent girls who are overweight: a literature review 93



A.L. Unanyan, L.G. Pivazyan, A.V. Chugunova, A.A. Siordiya, A.I. Ishchenko

The use of a combination of metformin and statins in women with polycystic ovary syndrome: a modern view of the problem 103

ORIGINAL STUDY ARTICLES

O.A. Danilina, V.G. Volkov

Risk factors for pelvic prolapse in women of reproductive age 111

Yu.N. Fatkullina, A.G. Yashchuk, A.Yu. Lazareva

Modern approaches to the therapy of urgent conditions (*placenta praevia*) 121



DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-73-81

Стимуляция овуляции и канцерогенез эндометрия: возможная взаимосвязь и перспективы изучения (обзор литературы)

Л.А. Ключкина¹, Е.А. Соснова¹, А.А. Ищенко²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

² Лечебно-реабилитационный центр, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В настоящее время бесплодие по-прежнему остаётся проблемой мирового масштаба, в связи с чем врачи-репродуктологи всего мира активно изучают новые и совершенствуют уже существующие методики преодоления женского бесплодия. За последние годы арсенал лекарственных препаратов, способных стимулировать функцию яичников, значительно расширился. Необходимое условие для применения препаратов данной группы — наличие фолликулярного аппарата в яичниках. Индукторы овуляции способствуют созреванию сразу нескольких фолликулов, а их способность влиять на процесс стероидогенеза не вызывает сомнений. Но, несмотря на многолетнее использование данной группы препаратов, малоизученной остаётся оценка долгосрочных рисков при их использовании, а именно риска развития злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Данная проблема многогранна и достаточно сложна для изучения, так как этиологические причины бесплодия сами по себе рассматриваются как фактор риска развития злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Онкологические заболевания диагностируются по прошествии несколько лет после лечения бесплодия, что затрудняет доказательство причинно-следственной связи, с одной стороны, а с другой — диктует необходимость длительного периода наблюдения в группе женщин, которым проводилось лечение бесплодия, с учётом особенностей каждого конкретного метода. В данном обзоре авторы провели анализ результатов опубликованных исследований о возможной взаимосвязи индукции овуляции и риска развития рака тела матки.

Ключевые слова: стимуляция овуляции; рак эндометрия; кломифен цитрат; вспомогательные репродуктивные технологии; обзор.

Как цитировать:

Ключкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А. Стимуляция овуляции и канцерогенез эндометрия: возможная взаимосвязь и перспективы изучения (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 2. С. 73–81. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-73-81

DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-73-81

The stimulation of ovulation and endometrial carcinogenesis: possible relationship and study prospects (literature review)

Lidiya A. Klyukina¹, Elena A. Sosnova¹, Anton A. Ishchenko²¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;² Medical and Rehabilitation Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, infertility is still a global problem; therefore, reproductive doctors worldwide are actively studying new and improving existing methods of overcoming female infertility. In recent years, the arsenal of drugs that can stimulate ovarian function has significantly expanded. A prerequisite for the use of drugs in this group is the presence of a follicular apparatus in the ovaries. Ovulation inducers contribute to the maturation of several follicles at once, and their ability to influence the process of steroidogenesis is beyond doubt. However, the long-term risk assessment when using these drugs, namely the risk of developing malignant female reproductive system neoplasm, remains poorly understood despite their long-term use. This problem is multifaceted and quite difficult to study since the etiological causes of infertility are considered a risk factor for developing malignant female reproductive system neoplasms. Oncological diseases are diagnosed several years after infertility treatment, thus proving a causal relationship is difficult, on the one hand, and dictating the need for a long period of observation in the group of women who underwent infertility treatment, considering the characteristics of each specific method, on the other hand. Herein, the authors analyzed the results of published studies on the possible relationship between ovulation induction and the risk of developing cancer in the uterine body.

Keywords: stimulation of ovulation; endometrial cancer; clomiphene citrate; assisted reproductive technologies; review.

To cite this article:

Klyukina LA, Sosnova EA, Ishchenko AA. The stimulation of ovulation and endometrial carcinogenesis: possible relationship and study prospects (literature review). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(2):73–81. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-73-81

Received: 07.02.2022

Accepted: 12.03.2022

Published: 25.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ключевой проблемой для современного общества во всём мире по-прежнему остаётся проблема репродуктивного здоровья и бесплодия. В развитых странах бесплодие затрагивает около 15–20% супружеских пар, на долю женского бесплодия приходится около 40% [1]. В связи с этим частота использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а вместе с тем и индукторов овуляции неуклонно растёт, что подтверждается статистическими данными. Так, среди 4 022 510 младенцев, родившихся в США в 2014 году, в общей сложности 65 296 (1,6%) зачаты с применением методов ВРТ [2].

Первоначально индукторы овуляции применялись для стимуляции овуляции у женщин с ановуляторным бесплодием, и первым препаратом, с помощью которого достигалась стимуляция суперовуляции, стал кломифенцитрат, и именно данный препарат наиболее широко используется в настоящее время (Roy S. et al., 1963). Принимая во внимание, с одной стороны, достаточно длительную историю применения данных препаратов, а с другой — их способность вызывать суперовуляцию и влиять на течение стероидогенеза, закономерным становится вопрос о долгосрочных рисках метода, а именно риске развития злокачественных новообразований женских репродуктивных органов, в частности рака эндометрия, в результате применения препаратов данной группы. Изучение риска развития злокачественных новообразований женских репродуктивных органов в группе инфертильных женщин предполагает несколько задач, так как причины, которые привели к развитию бесплодия, сами по себе способны повышать риск канцерогенеза, кроме того, онкологические заболевания диагностируют по прошествии нескольких лет после лечения бесплодия, что затрудняет доказательство причинно-следственной связи, а также диктует необходимость длительного периода наблюдения в группе женщин, которым проводилось лечение бесплодия, с учётом особенностей каждого конкретного метода. Результаты проведённых на сегодняшний день эпидемиологических исследований достаточно противоречивы и часто характеризуются небольшой выборкой, отсутствием поправки на этиологическую причину бесплодия, сопутствующие факторы канцерогенного риска, дозу вводимого препарата и количество циклов стимуляции, а также коротким периодом наблюдения, что только подтверждает актуальность проведения исследований в данном направлении.

В данной статье обсуждаются особенности влияния индукторов овуляции на риск развития рака эндометрия у женщин с диагнозом бесплодия на основании результатов исследований, опубликованных к настоящему моменту.

Авторы проводили поиск оригинальных исследований за 2010–2021 гг. в базах данных PubMed, Cochrane Library, MEDLINE, CyberLeninka. В результате анализа

мы обнаружили 13 исследований (11 ретроспективных когортных исследований и 2 исследования случай–контроль).

БЕСПЛОДИЕ КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Опасения по поводу того, что женщины, страдающие бесплодием, могут подвергаться повышенному риску развития рака эндометрия, появились достаточно давно и связаны прежде всего с этиологическими причинами бесплодия [3–5]. Развитие бесплодия может быть обусловлено рядом причин или их совокупностью, среди них пороки развития женских половых органов и генетические аномалии, эндокринные нарушения, аутоиммунные причины и инфекционные агенты, а также психоэмоциональные составляющие. Среди наиболее частых причин ановуляторного бесплодия выявляют синдром поликистозных яичников (СПКЯ), который диагностируют в 55–91% всех случаев [6, 7]. Для диагностики данного синдрома Европейским обществом репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology — ESHRE) и Американским обществом репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine — ASRM) (Роттердам, 2003) были определены основные критерии: олиго- или ановуляция, гиперандрогения (клиническая или биохимическая), поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ); наличие любых двух из трёх основных критериев определяет наличие СПКЯ, а точнее, его определённого фенотипа [8, 9]. Поскольку СПКЯ повышает вероятность развития бесплодия у женщин в 10 раз, крайне важно изучить особенности влияния данного синдрома на состояние женского организма в целом [10]. На клеточном уровне существует множество потенциальных механизмов, которые могут быть триггерами канцерогенеза у женщин с СПКЯ. В отличие от здоровых женщин у пациенток при СПКЯ наблюдается гипоталамическая гиперсекреция лютеинизирующего гормона (ЛГ), приводящая к чрезмерной стимуляции тека-клеток яичников и развитию гиперандрогении [11]. Прежде всего, хроническая ановуляция приводит к избыточной стимуляции эндометрия эстрогенами в условиях дефицита прогестерона, обуславливает тем самым стойкую пролиферацию эндометрия и предположительно является основным патогенетическим фактором канцерогенеза эндометрия [4, 12]. Эстрогены обеспечивают повышение концентрации трансформирующего фактора роста (ТФР) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1), которые рассматриваются как дополнительные факторы риска и способствуют опухолевой трансформации клеток эндометрия [13]. Дополнительным фактором риска рака эндометрия (РЭ) является также гиперинсулинемия, которая наблюдается при СПКЯ вне зависимости от наличия

ожирения. Распространённость инсулинорезистентности (ИР) при СПКЯ колеблется около 50–70% [14]. Гиперинсулинемия также обуславливает повышение концентрации эстрогена за счёт прямого воздействия инсулина на выработку андрогенов в яичниках. Непосредственно инсулин способствует клеточной пролиферации эндометрия и активирует ферментные системы протеинкиназ (фосфатидилинозитол-3-киназы) и активированные митогеном протеинкиназы (MAPKs), которые обладают митогенными и антиапоптотическими эффектами и вносят значительный вклад в клеточную трансформацию и развитие рака эндометрия [15]. В экспериментальных исследованиях выявлено, что в эндометрии женщин с СПКЯ наблюдается повышенная экспрессия рецепторов андрогенов по сравнению с женщинами с нормальной фертильностью [16] и более высокая концентрация рецепторов эстрогенов [17]. Нарушение гомеостаза эндометрия при СПКЯ характеризуется несколькими особенностями, например более высокой экспрессией белка Cug61 [18]. Cug61 — ассоциированный с внеклеточным матриксом (ECM) сигнальный белок семейства CCN, мощный ангиогенный индуктор *in vivo*, влияет на клеточный апоптоз, может способствовать пролиферации, инвазии, эпителиально-мезенхимальному переходу и метастазированию [19]. Также доказано, что у женщин с данным синдромом наблюдаются изменение экспрессии Ki-67, снижение образования p53, более высокая экспрессия циклина D1, а также более высокое соотношение Bcl-2/Bax [20, 21]. Многочисленные исследования о влиянии бесплодия на риск развития рака эндометрия, проводимые до настоящего времени, отличаются по дизайну, а их результаты нельзя назвать однозначными, поскольку не все авторы указывают, соблюдались ли Роттердамские критерии (2003) при включении в исследования женщин с СПКЯ, проводилась ли оценка других факторов риска гиперэстрогении и рака эндометрия. О повышении риска развития рака тела матки у женщин с ановуляторным бесплодием сообщалось в исследовании I. Dos Santos Silva и соавт., 2009 (ОР=2,02; 95% ДИ 1,37–2,87); В.С. Fauser и соавт. (2012) тоже сделали вывод о возможном повышении в 3 раза риска развития рака эндометрия у женщин с ановуляторным бесплодием, в частности при наличии СПКЯ [22, 23]. Изучая влияние бесплодия и нулевого паритета на риск развития рака эндометрия, А. Benschushan и соавт. (2001) построили многомерную логистическую модель и обнаружили, что нулевой паритет и бесплодие оказались независимыми факторами риска развития рака эндометрия (отношение шансов ОШ=2,7; 95% ДИ 1,1–6,5; $p=0,03$ и ОШ=1,8; 95% ДИ 1,0–3,3; $p=0,05$, соответственно) [24].

В 2005 году коллективом авторов (Brinton L.A., et al.) проведено одно из крупных ретроспективных когортных исследований, включивших 12 193 женщины с диагнозом бесплодия, из них у 581 женщины выявлено онкологическое заболевание (стандартизированный коэффициент

заболеваемости SIR=1,23; 95% ДИ 1,1–1,3), причём наибольший онкологический риск выявлен у женщин именно с первичным бесплодием (SIR=1,43; 95% ДИ 1,3–1,6) [25]. Дальнейший детальный анализ показал, что женщины с первичным бесплодием вследствие хронической ановуляции в большей степени предрасположены к раку тела матки (SIR=2,42; 95% ДИ 1,0–5,8), в то время как у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия выявлен высокий риск рака яичников (SIR=1,61; 95% ДИ 0,7–3,8). Интересно, что среди женщин с первичным бесплодием, обусловленным мужским фактором, выявлено повышение риска развития рака толстой кишки (SIR=2,85; 95% ДИ 0,9–9,5) и тела матки (SIR=3,15; 95% ДИ 1,0–9,5) [25]. Однако повышение риска развития рака эндометрия при женском бесплодии демонстрируют не все исследования. В 2015 году В. Luke опубликовал результаты исследования об отсутствии увеличения риска рака эндометрия у женщин с бесплодием [26]. По дизайну оно было сформировано как продольное когортное исследование, которое показало снижение риска развития рака эндометрия у бесплодных женщин, проходивших лечение с помощью методов ВРТ, по сравнению с бесплодными женщинами, которые этого лечения не получали, но это снижение риска не было статистически значимым [26].

Таким образом, принимая во внимание всю сложность механизма канцерогенеза эндометрия при бесплодии, отметим, что данная область исследований остаётся весьма актуальной для клинической практики и сегодня, несмотря на то что первые случаи развития рака эндометрия у женщин с ановуляторным бесплодием, обусловленным СПКЯ, были выявлены ещё в 1940-х годах (Legro R.S., 2007).

ВЛИЯНИЕ ИНДУКТОРОВ ОВУЛЯЦИИ НА КАНЦЕРОГЕНЕЗ ЭНДОМЕТРИЯ

В то время как бесплодие в целом — хорошо известный фактор риска развития онкологических заболеваний молочной железы, эндометрия и яичников, роль лечения бесплодия как потенциального фактора риска развития онкологических заболеваний женской репродуктивной системы сегодня менее изучена [27].

Результаты анализа опубликованных к настоящему моменту исследований о возможной взаимосвязи лечения бесплодия и риска рака тела матки представлены в таблице.

Результаты проведённых к настоящему времени исследований не позволяют сделать однозначных выводов о повышении риска развития рака эндометрия при приёме индукторов овуляции или при отсутствии такового. Однако в ретроспективном когортном исследовании М.Д. Althuis и соавт. [31] сообщалось, что использование кломифена цитрата (КЦ) было ассоциировано с повышенным риском развития РЭ (ОР=1,79; 95% ДИ 0,9; 3,4)

Таблица. Риск развития рака тела матки и индукция овуляции**Table.** Risk of uterine body cancer and ovulation induction

Исследование	Дизайн исследования	Размер когорты	Индуктор овуляции	Морфологический тип рака тела матки	Оценка риска	Статистические результаты
Venn A., et al. (2001) [28]	Ретроспективное когортное	29 700	–	Эндометриоидная аденокарцинома, стромальная саркома, лейомиосаркома	Повышение риска развития саркомы матки	–
Benshushan A., et al. (2001) [24]	Случай–контроль	128	Кломифен цитрат (КЦ)	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск не повышен	Отношение шансов (ОШ) 1,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,47–4,2
Doyle P., et al. (2002) [29]	Ретроспективное когортное	5556 Индукция овуляции — 4188	Человеческий менопаузальный гонадотропин (ЧМГТ) Хорионический гонадотропин (ХГЧ) Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ)	–	Риск не повышен	Стандартизированный коэффициент заболеваемости (СКЗ, или SIR)=121 (ДИ 25–353)
Dor J., et al. (2002) [30]	Ретроспективное когортное	5026	КЦ ЧМГТ Аналоги ГнРГ	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск не повышен	SIR=2,25 (ДИ 0,25–8,11)
Althuis M.D., et al. (2005) [31]	Ретроспективное когортное	8431	КЦ Гонадотропины (ГТ)	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск повышен при использовании КЦ	Относительный риск (ОР) 1,79 (ДИ 0,9–3,4)
Calderon-Margalit R., et al. (2008) [32]	Ретроспективное когортное	15 030 Индукция овуляции — 567	КЦ ЧМГТ	–	Риск повышен при использовании КЦ	Коэффициент риска (КР) 3,32; (ДИ 1,31–8,42) КЦ: КР 4,56 (ДИ 1,56–13,34) $p=0,006$
Dos Santos Silva I., et al. (2009) [22]	Ретроспективное когортное	7355 Индукция овуляции — 3196	КЦ ГТ	–	Риск повышен при использовании КЦ	ОР 2,62; (ДИ 0,94–6,82)
Jensen A., et al. (2009) [33]	Ретроспективное когортное	54 362 Индукция овуляции — 42 (из 83 женщин с РЗ)	КЦ ГТ (ФСГ, ЧМГТ) ХГЧ Аналоги ГнРГ	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск повышен при использовании КЦ, ФСГ, ЧМГТ, ХГЧ	ФСГ, ЧМГТ: ОР 2,21 (ДИ 1,08–4,50) КЦ: ОР 1,96 (ДИ 1,03–3,72) ХГЧ: ОР 2,18 (ДИ 1,16–4,08)
Parazzini F., et al. (2010) [34]	Случай–контроль	Основная: 454 Контроль: 908	КЦ	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск повышен при использовании КЦ	ОШ 6,10 (ДИ 0,96–38,6)

Окончание таблицы / End of Table

Исследование	Дизайн исследования	Размер когорты	Индуктор овуляции	Морфологический тип рака тела матки	Оценка риска	Статистические результаты
Lerner-Geva L., et al. (2012) [35]	Ретроспективное когортное	2431	КЦ ЧМГТ	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск повышен при использовании схемы КЦ + ЧМГТ	SIR=5,0 (ДИ 2,15–9,85)
Kessous R., et al. (2016) [36]	Ретроспективное когортное	106031	КЦ Индукция овуляции 4363	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск повышен	ОР 4,6 (ДИ 1,4–14,9) $p=0,011$
Reigstad M.M., et al. (2017) [37]	Ретроспективное когортное	1353724	КЦ ГТ (ФСГ, ЧМГТ) ХГЧ Аналоги ГнРГ	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск повышен при использовании КЦ	ОР 4,59 (ДИ 2,68–7,84)
Williams C.L., et al. (2018) [38]	Ретроспективное когортное	255786	–	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск не повышен	SIR=1,12 (ДИ 0,95–1,30)

Примечание. РЭ — рак эндометрия; КЦ — кломифен цитрат; ЧМГТ — человеческий менопаузальный гонадотропин; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ГТ — гонадотропины; КР — коэффициент риска; ОР — относительный риск; СКЗ, или SIR — стандартизированный коэффициент заболеваемости; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

и данный риск увеличивался по мере увеличения дозы препарата (ОР=1,93; 95% ДИ 0,9–4,0 при дозе препарата более 900 мг), а также количества циклов стимуляции от 6 циклов и более (ОР = 2,16; 95% ДИ 0,9–5,2). Повышение риска развития рака эндометрия, связанное с использованием КЦ с целью стимуляции овуляции, также обнаружено по результатам других исследований [32–37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ ряда проведенных за последнее время исследований не позволяет исключить потенциального клинически значимого побочного канцерогенного эффекта индукторов овуляции. Однако при оценке риска развития рака эндометрия у женщин, которым проводилась индукция овуляции, крайне важно учитывать патогенетические факторы риска, обуславливающие состояние гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. Дальнейшее проведение масштабных, длительных проспективных исследований с тщательно отобранными когортами пациенток с поправкой на имеющиеся факторы риска, патогенетические особенности каждого конкретного случая бесплодия, а также специфику протокола индукции овуляции и длительность периода наблюдения, будет способствовать достоверной оценке возможной взаимосвязи

стимуляции овуляции и риска рака эндометрия, а также разработке безопасной дозы препарата и продолжительности проведения индукции овуляции для женщин с диагнозом бесплодия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cetin I., Cozzi V., Antonazzo P., et al. Infertility as a cancer risk factor — a review // *Placenta*. 2008. Vol. 29, Suppl. B. P. 169–177. doi: 10.1016/j.placenta.2008.08.007
2. Sunderam S., Kissin D.M., Crawford S.B., et al. Assisted reproductive technology surveillance — United States, 2011 // *MMWR Surveill Summ*. 2014. Vol. 63, N 10. P. 1–28.
3. Jensen A., Sharif H., Olsen J.H., Kruger Kjaer S. Risk of breast cancer and gynecologic cancers in a large population of nearly 50,000 infertile Danish women // *Am J Epidemiol*. 2008. Vol. 168, N 1. P. 49–57. doi: 10.1093/aje/kwn094
4. Giudice L.C. Endometrium in PCOS: implantation and predisposition to endocrine CA // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006. Vol. 20, N 2. P. 235–244. doi: 10.1016/j.beem.2006.03.005
5. Hardiman P., Pillay O.C., Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma // *Lancet*. 2003. Vol. 361. P. 1810–1812. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13409-5
6. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report // *Fertil Steril*. 2009. Vol. 91, N 2. P. 456–488. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
7. Михайлова Н.Д., Мишиева Н.Г., Кириллова А.О., Джинчарадзе Л.Г. Современные методы лечения бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников // *Акушерство и гинекология*. 2021. № 7. С. 37–44. doi: 10.18565/aig.2021.7.37-44
8. Carmina E., Guastella E., Longo R.A. Advances in the Diagnosis and Treatment of PCOS // *Curr Pharm Des*. 2016. Vol. 22, N 36. P. 5508–5514. doi: 10.2174/1381612822666160719105808
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum Reprod*. 2004. Vol. 19, N 1. P. 41–47. doi: 10.1093/humrep/deh098
10. El Hayek S., Bitar L., Hamdar L.H., Mirza F.G., Daoud G. Polycystic ovarian syndrome: an updated overview // *Front Physiol*. 2016. Vol. 7. P. 124. doi: 10.3389/fphys.2016.00124
11. Livadas S., Pappas C., Karachalios A., et al. Prevalence and impact of hyperandrogenemia in 1,218 women with polycystic ovary syndrome // *Endocrine*. 2014. Vol. 47, N 2. P. 631–638. doi: 10.1007/s12020-014-0200-7
12. Catrall F.R., Healy D.L. Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004. Vol. 18, N 5. P. 803–812. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.05.005
13. Barrett-Lee P.J. Growth factor signalling in clinical breast cancer and its impact on response to conventional therapies: a review of chemotherapy // *Endocr Relat Cancer*. 2005. Vol. 12, Suppl. 1. P. S125–S133. doi: 10.1677/erc.1.01024
14. Tokmak A., Kokanali M.K., Guzel A.I., et al. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Endometrial Cancer: a Mini-Review // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014. Vol. 15, N 17. P. 7011–7014. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.17.7011
15. Subramaniam K.S., Tham S.T., Mohamed Z., et al. Cancer-associated fibroblasts promote proliferation of endometrial cancer cells // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 7. P. e68923. doi: 10.1371/journal.pone.0068923
16. Apparao K.B., Lovely L.P., Gui Y., Lininger R.A., Lessey B.A. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome // *Biol Reprod*. 2002. Vol. 66, N 2. P. 297–304. doi: 10.1095/biolreprod66.2.297
17. Villavicencio A., Bacallao K., Avellaira C., et al. Androgen and estrogen receptors and co-regulators levels in endometria from patients with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia // *Gynecol Oncol*. 2006. Vol. 103, N 1. P. 307–314. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.029
18. MacLaughlan S.D., Palomino W.A., Mo B., et al. Endometrial expression of Cyr61: a marker of estrogenic activity in normal and abnormal endometrium // *Obstet Gynecol*. 2007. Vol. 110, N 1. P. 146–154. doi: 10.1097/01.AOG.0000269047.46078.28
19. Chien W., Kumagai T., Miller C.W., et al. Cyr61 suppresses growth of human endometrial cancer cells // *J Biol Chem*. 2004. Vol. 279, N 51. P. 53087–53096. doi: 10.1074/jbc.M410254200
20. Pillay O.C., Te Fong L.F., Crow J.C., et al. The association between polycystic ovaries and endometrial cancer // *Hum Reprod*. 2006. Vol. 21, N 4. P. 924–929. doi: 10.1093/humrep/dei420
21. Villavicencio A., Bacallao K., Gabler F., et al. Deregulation of tissue homeostasis in endometria from patients with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia // *Gynecol Oncol*. 2007. Vol. 104, N 2. P. 290–295. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.09.003
22. Dos Santos Silva I., Wark P.A., McCormack V.A., et al. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort // *Br J Cancer*. 2009. Vol. 100, N 11. P. 1824–1831. doi: 10.1038/sj.bjc.6605086
23. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group // *Fertil Steril*. 2012. Vol. 97, N 1. P. 28–38. e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
24. Benschushan A., Paltiel O., Brzezinski A., et al. Ovulation induction and risk of endometrial cancer: a pilot study // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001. Vol. 98, N 1. P. 53–57. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00344-x
25. Brinton L.A., Westhoff C.L., Scoccia B., et al. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk // *Epidemiology*. 2005. Vol. 16, N 4. P. 500–507. doi: 10.1097/01.ede.0000164812.02181.d5
26. Luke B., Brown M.B., Spector L.G., et al. Cancer in women after assisted reproductive technology // *Fertil Steril*. 2015. Vol. 104, N 5. P. 1218–1226. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1135
27. Hanson B., Johnstone E., Dorais J., et al. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review // *J Assist Reprod Genet*. 2017. Vol. 34, N 2. P. 167–177. doi: 10.1007/s10815-016-0836-8
28. Venn A., Jones P., Quinn M., Healy D. Characteristics of ovarian and uterine cancers in a cohort of in vitro fertilization patients // *Gynecol Oncol*. 2001. Vol. 82, N 1. P. 64–68. doi: 10.1006/gyno.2001.6209
29. Doyle P., Maconochie N., Beral V., Swerdlow A.J., Tan S.L. Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK // *Hum Reprod*. 2002. Vol. 17, N 8. P. 2209–2213. doi: 10.1093/humrep/17.8.2209

- 30.** Dor J., Lerner-Geva L., Rabinovici J., et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization // *Fertil Steril*. 2002. Vol. 77, N 2. P. 324–327. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02986-7
- 31.** Althuis M.D., Moghissi K.S., Westhoff C.L., et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation // *Am J Epidemiol*. 2005. Vol. 161, N 7. P. 607–615. doi: 10.1093/aje/kwi084
- 32.** Calderon-Margalit R., Friedlander Y., Yanetz R., et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction // *Am J Epidemiol*. 2009. Vol. 169, N 3. P. 365–375. doi: 10.1093/aje/kwn318
- 33.** Jensen A., Sharif H., Kjaer S.K. Use of fertility drugs and risk of uterine cancer: results from a large Danish population-based cohort study // *Am J Epidemiol*. 2009. Vol. 170, N 11. P. 1408–1414. doi: 10.1093/aje/kwp290
- 34.** Parazzini F., Pelucchi C., Talamini R., Montella M., La Vecchia C. Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study // *Eur J Cancer Prev*. 2010. Vol. 19, N 6. P. 428–430. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32833d9388
- 35.** Lerner-Geva L., Rabinovici J., Olmer L., et al. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up // *Gynecol Endocrinol*. 2012. Vol. 28, N 10. P. 809–814. doi: 10.3109/09513590.2012.671391
- 36.** Kessous R., Davidson E., Meirovitz M., Sergienko R., Sheiner E. The risk of female malignancies after fertility treatments: a cohort study with 25-year follow-up // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016. Vol. 142, N 1. P. 287–293. doi: 10.1007/s00432-015-2035-x
- 37.** Reigstad M.M., Storeng R., Myklebust T.Å., et al. Cancer risk in women treated with fertility drugs according to parity status — a registry-based cohort study // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017. Vol. 26, N 6. P. 953–962. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0809
- 38.** Williams C.L., Jones M.E., Swerdlow A.J., et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991–2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation // *BMJ*. 2018. Vol. 362. P. k2644. doi: 10.1136/bmj.k2644

REFERENCES

- 1.** Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P, et al. Infertility as a cancer risk factor — a review. *Placenta*. 2008;29 Suppl. B:169–177. doi: 10.1016/j.placenta.2008.08.007
- 2.** Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, et al. Assisted reproductive technology surveillance — United States, 2011. *MMWR Surveill Summ*. 2014;63(10):1–28.
- 3.** Jensen A, Sharif H, Olsen JH, Kruger Kjaer S. Risk of breast cancer and gynecologic cancers in a large population of nearly 50,000 infertile Danish women. *Am J Epidemiol*. 2008;168(1):49–57. doi: 10.1093/aje/kwn094
- 4.** Giudice LC. Endometrium in PCOS: implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(2):235–244. doi: 10.1016/j.beem.2006.03.005
- 5.** Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet*. 2003;361:1810–1812. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13409-5
- 6.** Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456–488. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
- 7.** Mikhailova ND, Mishieva NG, Kirillova AO, Dzhincharadze LG. Modern methods of infertility treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;(7):37–44. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2021.7.37-44
- 8.** Carmina E, Guastella E, Longo RA. Advances in the Diagnosis and Treatment of PCOS. *Curr Pharm Des*. 2016;22(36):5508–5514. doi: 10.2174/1381612822666160719105808
- 9.** Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41–47. doi: 10.1093/humrep/deh098
- 10.** El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. Polycystic ovarian syndrome: an updated overview. *Front Physiol*. 2016;7:124. doi: 10.3389/fphys.2016.00124
- 11.** Livadas S, Pappas C, Karachalios A, et al. Prevalence and impact of hyperandrogenemia in 1,218 women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2014;47(2):631–638. doi: 10.1007/s12020-014-0200-7
- 12.** Cattrall FR, Healy DL. Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(5):803–812. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.05.005
- 13.** Barrett-Lee PJ. Growth factor signalling in clinical breast cancer and its impact on response to conventional therapies: a review of chemotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12 Suppl. 1:S125–133. doi: 10.1677/erc.1.01024
- 14.** Tokmak A, Kokanali MK, Guzel AI, et al. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Endometrial Cancer: a Mini-Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(17):7011–7014. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.17.7011
- 15.** Subramaniam KS, Tham ST, Mohamed Z, et al. Cancer-associated fibroblasts promote proliferation of endometrial cancer cells. *PLoS One*. 2013;8(7):e68923. doi: 10.1371/journal.pone.0068923
- 16.** Apparao KB, Lovely LP, Gui Y, Lininger RA, Lessey BA. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod*. 2002;66(2):297–304. doi: 10.1095/biolreprod66.2.297
- 17.** Villavicencio A, Bacallao K, Avellaira C, et al. Androgen and estrogen receptors and co-regulators levels in endometria from patients with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 2006;103(1):307–314. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.029
- 18.** MacLaughlan SD, Palomino WA, Mo B, et al. Endometrial expression of Cyr61: a marker of estrogenic activity in normal and abnormal endometrium. *Obstet Gynecol*. 2007;110(1):146–154. doi: 10.1097/01.AOG.0000269047.46078.28
- 19.** Chien W, Kumagai T, Miller CW, et al. Cyr61 suppresses growth of human endometrial cancer cells. *J Biol Chem*. 2004;279(51):53087–53096. doi: 10.1074/jbc.M410254200

20. Pillay OC, Te Fong LF, Crow JC, et al. The association between polycystic ovaries and endometrial cancer. *Hum Reprod*. 2006;21(4):924–929. doi: 10.1093/humrep/dei420
21. Villavicencio A, Bacallao K, Gabler F, et al. Deregulation of tissue homeostasis in endometria from patients with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 2007;104(2):290–295. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.09.003
22. Dos Santos Silva I., Wark PA, McCormack VA, et al. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. *Br J Cancer*. 2009;100(11):1824–1831. doi: 10.1038/sj.bjc.6605086
23. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28–38. e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
24. Benshushan A, Paltiel O, Brzezinski A, et al. Ovulation induction and risk of endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;98(1):53–57. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00344-x
25. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, et al. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. *Epidemiology*. 2005;16(4):500–507. doi: 10.1097/01.ede.0000164812.02181.d5
26. Luke B, Brown MB, Spector LG, et al. Cancer in women after assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1218–1226. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.113
27. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, et al. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(2):167–177. doi: 10.1007/s10815-016-0836-8
28. Venn A, Jones P, Quinn M, Healy D. Characteristics of ovarian and uterine cancers in a cohort of in vitro fertilization patients. *Gynecol Oncol*. 2001;82(1):64–68. doi: 10.1006/gyno.2001.6209
29. Doyle P, Maconochie N, Beral V, Swerdlow AJ, Tan SL. Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK. *Hum Reprod*. 2002;17(8):2209–2213. doi: 10.1093/humrep/17.8.2209
30. Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002;77(2):324–327. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02986-7
31. Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol*. 2005;161(7):607–615. doi: 10.1093/aje/kwi084
32. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol*. 2009;169(3):365–375. doi: 10.1093/aje/kwn318
33. Jensen A, Sharif H, Kjaer SK. Use of fertility drugs and risk of uterine cancer: results from a large Danish population-based cohort study. *Am J Epidemiol*. 2009;170(11):1408–1414. doi: 10.1093/aje/kwp290
34. Parazzini F, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, La Vecchia C. Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19(6):428–430. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32833d9388
35. Lerner-Geva L, Rabinovici J, Olmer L, et al. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(10):809–814. doi: 10.3109/09513590.2012.671391
36. Kessous R, Davidson E, Meirovitz M, Sergienko R, Sheiner E. The risk of female malignancies after fertility treatments: a cohort study with 25-year follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(1):287–293. doi: 10.1007/s00432-015-2035-x
37. Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TÅ, et al. Cancer risk in women treated with fertility drugs according to parity status — a registry-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(6):953–962. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0809
38. Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991–2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. *BMJ*. 2018;362:k2644. doi: 10.1136/bmj.k2644

ОБ АВТОРАХ

*Клюкина Лидия Александровна, аспирант;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
Российская Федерация;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-4584>;
e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Соснова Елена Алексеевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Ищенко Антон Анатольевич, к.м.н.,
руководитель Центра гинекологии и новых
репродуктивных технологий;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4476-49>;
e-mail: ra2001_2001@mail.ru

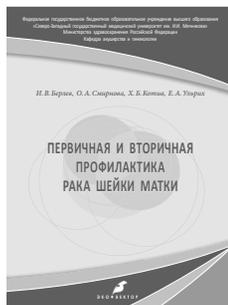
* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

*Lidiya A. Klyukina, post-graduate student;
address: 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow,
119991, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-4584>;
e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Elena A. Sosnova, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Anton A. Ishchenko, MD, PhD, Head of the Center
for Gynecology and New Reproductive Technologies;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4476-49>;
e-mail: ra2001_2001@mail.ru



И. В. Берлев, О. А. Смирнова, Х. Б. Котив, Е. А. Ульрих.
ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ. 2020

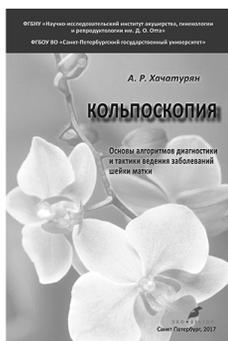
В учебном пособии представлен обзор современных данных по эпидемиологии рака шейки матки, применению профилактических вакцин против вируса папилломы человека, схемам скрининга в мире и Российской Федерации. Авторами проанализированы существующие ранее схемы скрининга и предложена на их основе современная модификация программы скрининга рака шейки матки.

Учебное пособие предназначено для обучающихся 4–6 курса по специальности «Лечебное дело», врачей акушеров-гинекологов, онкологов, врачей общей практики.



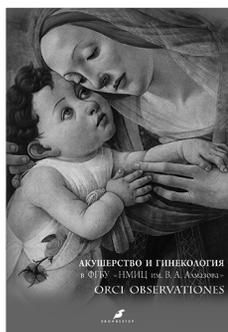
М. И. Ярмолинская, Э. К. Айламазян.
ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ. Различные грани проблемы. 2017

В книге рассматриваются современные взгляды о роли генетических, эндокринных и иммунологических факторов в патогенезе генитального эндометриоза, обсуждаются вопросы классификации, морфологических и молекулярных характеристик эндометриозных гетеротопий. Авторы подробно останавливаются на таких темах, как создание экспериментальных моделей, диагностика заболевания, тактика выбора хирургического и медикаментозного лечения, преодоление бесплодия, ведение беременности, особенности подросткового эндометриоза, принципы назначения менопаузальной гормональной терапии. В монографии систематизированы и обобщены результаты многолетних исследований коллектива ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д. О. Отта».



А. Р. Хачатурян.
КОЛЬПОСКОПИЯ. Основы алгоритмов диагностики и тактики ведения заболеваний шейки матки. 2017

В издании представлены основы методики кольпоскопии, а также современные принципы диагностики и алгоритмы ведения пациенток с патологическими состояниями шейки матки, обобщены существовавшие ранее и разработанные на их основе современные модификации кольпоскопической и морфологической классификации заболеваний шейки матки. В учебном пособии также отражены вопросы вакцинопрофилактики рака шейки матки.



Акушерство и гинекология в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». ORCI OBSERVATIONES. 2018

В настоящее время важнейшими причинами материнской смертности являются кровотечение, преэклампсия, сепсис, заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические процессы. Венозные тромбозы как причина неблагоприятных исходов занимают лидирующие позиции в акушерско-гинекологической практике. Данным видам акушерской патологии посвящены клинические наблюдения, в которых отражены вопросы диагностики, тактики ведения и профилактики возможных осложнений.



И. В. Берлев, Л. М. Берштейн, А. Ф. Урманчиева и др.
РАК ЭНДОМЕТРИЯ. 2017

Книга освещает различные аспекты патогенеза, диагностики и лечения рака эндометрия на основе новых фактов, полученных в последние 25 лет на рубеже XX–XXI вв. Учитывая мультидисциплинарный подход, представленный материал может быть полезен для онкологов, гинекологов, терапевтов, врачей общей практики, врачей радиационной диагностики, студентов медицинских университетов.

DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-83-92

Особенности состояния свёртывающей системы крови у больных с миомой матки (обзор литературы)

Л.А. Озолина, А.О. Белоусова, С.Э. Усеинова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В настоящее время одно из наиболее часто встречаемых гинекологических заболеваний — это миома матки, лечение которой во многих случаях проводится хирургическим путём, вместе с тем широко используется и гормональная терапия. Гинекологам обязательно нужно учитывать все аспекты состояния пациенток во время лечения, в том числе и состояние свёртывающей системы крови. Особенности гемостаза влияют на развитие заболевания, особенности и исход самой операции, течение послеоперационного периода, а также на возможность проведения необходимой медикаментозной терапии и её результаты. В данном обзоре литературы отражены результаты исследований отечественных и зарубежных авторов, касающиеся состояния системы гемостаза у больных с миомой матки, включая влияние проводимой у них гормональной, антиоксидантной и дезагрегантной терапии. Проведённые исследования позволили авторам прогнозировать у больных возможность кровотечений и тромбоэмболических осложнений, а также роста миомы матки, чтобы своевременно провести коррекцию гемостаза и улучшить результаты лечения больных с данной патологией.

Ключевые слова: миома матки; гемостаз; свёртывающая система крови; аномальное маточное кровотечение.

Как цитировать:

Озолина Л.А., Белоусова А.О., Усеинова С.Э. Особенности состояния свёртывающей системы крови у больных с миомой матки (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 2. С. 83–92. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-83-92

DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-83-92

Features of the blood coagulation system status in patients with uterine fibroids: a literature review

Lyudmila A. Ozolinya, Alina O. Belousova, Sofiya E. Useinova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, uterine fibroids are one of the most common gynecological diseases, with surgical treatments provided in many cases, but hormone therapy is widely used. Gynecologists must consider all aspects of the patient's condition during treatment, including the blood coagulation system status. Features of hemostasis affect the disease development, features and outcomes of the operation, and the postoperative period course, as well as the possibility of carrying out the necessary drug therapy and its results. This literature review reflects the results of research by domestic and foreign authors regarding the hemostasis system status in patients with uterine fibroids, including the effect of hormonal, antioxidant, and disaggregate therapy. The studies conducted allowed the authors to predict the possibility of bleeding and thromboembolic complications in patients, as well as the growth of uterine fibroids, to timely correct hemostasis and improve the treatment results in patients with this pathology.

Keywords: uterine fibroids; hemostasis; blood coagulation system; abnormal uterine bleeding.

To cite this article:

Ozolinya LA, Belousova AO, Useinova SE. Features of the blood coagulation system status in patients with uterine fibroids: a literature review. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(2):83–92. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-83-92

Received: 21.12.2021

Accepted: 19.02.2022

Published: 25.06.2022

Миома матки — одно из самых распространённых гинекологических заболеваний у женщин, оно занимает второе место по встречаемости среди всех гинекологических заболеваний [1] и является одной из возможных причин нарушений репродуктивного здоровья у 35–70% женщин [2]. Не вызывает сомнений тот факт, что миома матки — это гормонозависимая опухоль, подверженная воздействию изменений гормонального статуса организма, а нарушения в секреции половых гормонов могут быть также и причиной гемостазиологических сдвигов [3]. Наличие миомы матки и изменения в системе гемостаза предрасполагают к развитию аномальных маточных кровотечений (АМК), а также к возникновению тромбоза сосудов, известны даже случаи тромбоза лёгочных артерий (ТЭЛА). Имеющиеся изменения в состоянии свёртывающей системы крови усугубляются при назначении пациенткам гормональной терапии, при хирургическом лечении, воспалительных процессах, тяжёлой хронической экстрагенитальной патологии.

К настоящему времени проведено большое количество исследований состояния свёртывающей системы крови у больных с миомой матки. Так, по данным Е.А. Винокуровой (2004), у пациенток с миомой матки, по сравнению со здоровыми женщинами, выявлена активация свёртывания крови по целому ряду тестов, и изменения касались всех звеньев системы гемостаза. Активация тромбоцитов у больных с миомой матки проявлялась в увеличении (в 7 раз) числа тромбоцитарных агрегатов, состоящих из 4-х клеток и более, с одновременным уменьшением (в 2 раза) числа малых тромбоцитарных агрегатов и увеличением концентрации тромбоцитарного фактора 3. По сравнению со здоровыми женщинами, у больных с миомой матки число дискоцитов было увеличено в 2 раза, а число активированных форм тромбоцитов (сфероцитов и сферозхиноцитов) уменьшено в 2 и 3 раза соответственно, что, возможно, связано с участием их во внутрисосудистом свёртывании. Заслуживают внимания и выявленные изменения в коагуляционном звене гемостаза на фоне лечения. У большинства пациенток отмечено увеличение тромбинового времени (ТВ) и международного нормализованного соотношения (МНО), а также удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что свидетельствовало о снижении коагуляционного потенциала, возможно, вызванного начинающейся коагулопатией потребления. Учитывая изначально имевшуюся повышенную активность сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звена, возникала и повышенная активность фибринолитического звена, и результатом этого стали снижение индекса резерва плазминогена, уменьшение уровня анти-тромбина III, увеличение в 1,5 раза содержания продуктов деградации фибрина (ПДФ) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) [1].

Заслуживает также внимания исследование, проведённое И.Е. Рогожиной и соавт. (2011), в котором

выполнено сравнительное исследование состояния системы гемостаза у пациенток с миомой матки на фоне различных методов лечения. В исследовании участвовали 192 пациентки: 48 — с миомой матки и АМК, у которых осуществляли эмболизацию маточных артерий (ЭМА) (основная группа); 65 — с миомой матки и АМК, которым выполняли гистерэктомию абдоминальным доступом (АГ) (группа сравнения), 49 пациенток с миомой матки без кровотечения, которые практически не получали лечения (1-я контрольная группа), и 30 женщин без выраженной генитальной патологии (2-я контрольная группа). Всем пациенткам проводили стандартное клинико-лабораторное обследование. Изучение вязкости крови в обследуемых группах не показало каких-либо достоверно значимых различий в показателях [2]. Анализ тромбоцитарного звена системы гемостаза основывался на оценке количества и агрегационной способности тромбоцитов и показал, что у большинства больных с миомой матки количество тромбоцитов несколько понижено по сравнению со 2-й контрольной группой. Вместе с тем отмечено повышение агрегационной способности тромбоцитов при стимуляции её АДФ.

Нельзя не отметить, что снижение уровня тромбоцитов при сниженных показателях гематокрита авторы рассматривали как положительное изменение, так как оно способствовало сохранению текучести крови. При исследовании показателей прокоагулянтного звена системы гемостаза в группах обследуемых обнаружены незначительные колебания концентрации фибриногена до начала лечения — от 2,4 до 4,0 г/л, но средняя величина этого показателя не отличалась от нормы. В то же время по коагуляционным тестам, характеризующим суммарную активность факторов прокоагулянтного звена системы гемостаза — таких, как АЧТВ, до начала лечения наблюдалось достоверное его укорочение у больных с миомой матки по сравнению с данным параметром во 2-й контрольной группе. Аналогичная ситуация прослежена и с изменением протромбинового индекса (ПТИ) у пациенток с миомой матки. В послеоперационном периоде в основной группе и группе сравнения отмечено некоторое повышение концентрации фибриногена, удлинение АЧТВ, повышение ПТИ, однако достоверной разницы между показателями до и после хирургического вмешательства, а также между показателями пациенток в основной группе, группе сравнения и в 1-й контрольной группе не выявлено ($p > 0,05$). Вместе с тем у всех пациенток, кроме 2-й контрольной группы, констатирована активация фибринолиза, так как у всех больных с миомой матки зафиксировано значительное повышение (в 4,0 раза) содержания в крови РФМК [2].

При сравнении результатов этих двух исследований можно констатировать, что комплексное изучение системы гемостаза показало изначально присутствующую у всех больных с миомой матки гиперкоагуляцию с одновременной активацией процессов фибринолиза.

Несмотря на выявленные изменения гемостазиограммы до начала лечения, состояние системы гемостаза расценили как компенсированное, и дополнительную терапию, направленную на коррекцию гемостаза, до начала лечения у больных с миомой матки не проводили. При динамическом исследовании показателей гемостазиограммы И.Е. Рогожина и соавт. (2011) отметили ещё большее прогрессирование активации коагуляционного потенциала у больных с миомой матки после ЭМА и АГ, что в послеоперационном периоде требовало особого наблюдения и назначения антикоагулянтной терапии для профилактики тромбозов [2]. Принимая во внимание тот факт, что миома матки — гормонозависимая опухоль, подверженная воздействию изменений гормонального статуса организма, авторы считают, что именно нарушения в секреции половых гормонов являются причиной выраженных гемостазиологических сдвигов у больных с миомой матки. Об этом свидетельствует повышение коагуляционной активности у больных с миомой матки даже при отсутствии клинических проявлений заболевания. Так, у большинства больных выявлена высокая агрегационная активность тромбоцитов, со стороны плазменного звена гемостаза — удлинение АЧТВ и ПТВ, кроме того, увеличение РФМК на фоне компенсированных показателей антикоагулянтного звена, а у больных с миомой матки в сочетании с анемией отмечали также дисбаланс между прокоагулянтным и антикоагулянтным звеньями гемостаза [3].

Немаловажно влияние гормональной терапии миомы матки и её осложнений на состояние свёртывающей системы крови. По данным Н.Ф. Хворостухиной и соавт. (2016), установлено превалирование гиперваскулярного типа опухоли (90,7%; $n=39$) при миоме матки, осложнённой геморрагическим синдромом на фоне гормонотерапии, с повышением систолического кровотока в маточных артериях (в 1,8 раза), увеличением индекса резистентности (в 1,6 раза) и снижением диастолического кровотока (в 2,5 раза). Возникновение геморрагического синдрома на фоне гормонотерапии миомы матки ассоциировалось с обострением хронических урогенитальных инфекций, способствующих развитию нарушений гемостатического потенциала крови (гиперкоагуляция, снижение числа тромбоцитов и их агрегационной способности, угнетение фибринолиза, повышение продуктов паракоагуляции) [4].

При отсутствии правильного лечения миомы матки её быстрый рост может приводить к серьёзным сосудистым осложнениям, вплоть до ТЭЛА. Известно немало случаев, когда больные с миомой матки поступали в стационар в тяжёлом состоянии, с массивной ТЭЛА. Недавно в литературе представлен клинический случай возникновения массивной ТЭЛА у больной с миомой матки больших размеров, имеющей также экстрагенитальную патологию: жёлчнокаменную болезнь, железодефицитную анемию и варикозную болезнь нижних конечностей. При обследовании больной установлено, что имеющаяся

множественная миома матки частично некротизирована. Во избежание рецидива ТЭЛА проведена имплантация кава-фильтра, выполнена эмболизация маточных артерий и произведено трансцервикальное удаление субмукозной некротизированной миомы. После хирургических вмешательств назначили антикоагулянтную терапию, а выполнение гистерэктомии решили отложить до стабилизации состояния больной [5].

Пациентки с венозными тромбозами и ТЭЛА на фоне миомы матки периодически поступают в многопрофильные больницы, а ранее перенесённые венозные тромбозы эмболические осложнения (ВТЭО) — доказанный фактор риска развития повторных ВТЭО. Согласно Клиническим рекомендациям (протоколу) «Профилактика венозных тромбозов эмболических осложнений в акушерстве и гинекологии» (2014), при наличии риска повторных ВТЭО во избежание их развития, например, в послеоперационном периоде, пациенткам следует назначать низкомолекулярные гепарины (НМГ) или нефракционированный гепарин (НФГ), а также механическую профилактику в виде компрессионного трикотажа или пневмокомпрессии нижних конечностей во время операции. Назначение НМГ в профилактических дозах не требует контроля состояния свёртывающей системы крови, но до назначения НМГ нужно исключить тромбоцитопению. НМГ противопоказан, если уровень тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Преимущество НМГ — более длительный период полураспада, поэтому НМГ достаточно назначать 1–2 раза в сутки, тогда как НФГ назначают 2–4 раза в сутки, кроме того, при назначении НМГ риск геморрагических осложнений существенно ниже, чем при назначении НФГ [6].

АМК — частые осложнения у больных с миомой матки, получающих антикоагулянтную терапию в связи с сердечно-сосудистой патологией. В ретроспективном исследовании А. Sjölander и соавт. (2020) [цит. по: 7] доля больных, предъявляющих жалобы на обильные менструальные кровотечения, среди всех обследуемых увеличилась с 17,8 до 29,5% после назначения им антикоагулянтной терапии. АМК усугубляются не только на фоне приёма антагонистов витамина К (непрямых антикоагулянтов), но и при комбинированной дезагрегантной терапии. Так, при назначении новых пероральных антикоагулянтов по поводу фибрилляции предсердий в перименопаузальном периоде не всегда оценивается их безопасность в отношении возникновения АМК. Последствия назначения моно- или двойной дезагрегантной терапии (ДДТ) часто игнорировались или недооценивались лечащими врачами. В частности, ДДТ, назначенная после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), у менструирующих пациенток приводит к обильному маточному кровотечению, увеличивает риск анемии, что нежелательно при ишемической болезни сердца (ИБС). Выявление у пациенток кардиологического профиля сопутствующих заболеваний, повышающих риск развития геморрагических осложнений, должно быть неотъемлемой частью первичного

обследования. В связи с ростом числа женщин, получающих антикоагулянтную и/или дезагрегантную терапию по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, распространённость АМК увеличивается. Лечение пациенток с ИБС и миомой матки должно проводиться совместно кардиологом и гинекологом, при этом на первом этапе лечения следует выполнить ЧКВ ввиду превалирующего значения ИБС как состояния, угрожающего жизни больной. Кардиолог должен оценить состояние пациентки перед началом ДДТ, гематологические параметры при АМК, возможность отмены ДДТ при возникновении патологических кровотечений, а также своевременно направить к гинекологу для дальнейшего обследования и лечения гинекологической патологии. Гинекологу следует провести оценку гинекологического анамнеза, выполнить УЗИ с цветовым доплеровским картированием органов малого таза, а также избегать назначения гормонального лечения, повышающего тромбогенный потенциал, при установленном диагнозе ИБС, перенесённом ишемическом инсульте или венозных тромбоэмболических осложнениях [7].

Исследования состояния системы гемостаза у больных с миомой матки, выполненные до и после хирургического лечения, показали, что проведение низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии (НПТЭГ) позволяет быстро и достоверно оценить кинетику тромбообразования от появления начальной вязкости до образования сгустка и его фибринолиза, а также выявить гемокоагуляционные расстройства у пациенток до, во время и после проведения хирургического вмешательства, что даёт возможность своевременно назначить и провести коррекцию системы гемостаза [8]. Принцип НПТЭГ заключается в регистрации вязкостных характеристик крови или плазмы в процессе её свёртывания путём измерения энергии затухания колебаний механического резонансного элемента (зонда), находящегося в исследуемой пробе крови, помещённой в специальную кювету. Установлено, что в динамике показателей НПТЭГ до и после операции наиболее достоверные изменения произошли с показателем интенсивности ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС). Исходный показатель ИРЛС составлял лишь 20,69% от его величины после операции ($p < 0,05$). Такие данные свидетельствуют о прогрессирующей активации сосудистотромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Гиперкоагуляция и активация фибринолиза — типичная модель реакции организма на операционный стресс [8]. Учитывая тот факт, что хирургическое лечение больных с миомой матки всегда сопровождается активацией коагуляционного звена гемостаза и степень активации зависит от объёма операции, у некоторых больных существует опасность развития гипокоагуляции вследствие коагулопатии потребления. Об ускорении потребления свидетельствует рост содержания в кровотоке продуктов взаимодействия тромбина с фибриногеном, отражающих ускорение непрерывного внутрисосудистого свёртывания крови. В связи с активацией системы гемостаза

при хирургических вмешательствах может также быть инициировано диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (ДВС) крови, которое приводит к массивному кровотечению. Наряду с коагуляционным гемостазом на фоне хирургического вмешательства у больных с миомой матки активируются и тромбоциты — растёт их способность к агрегатообразованию и к реакции высвобождения. Учитывая результаты исследований, в которых оценивали последовательность появления изменений гемокоагуляции и функции тромбоцитов при экстремальных ситуациях, можно считать, что инициирует гемокоагуляционные сдвиги изначально рост активности тромбоцитов. Через сутки после эндоскопической миомэктомии у пациенток с миомой матки отмечено нарастание изменений в системе гемостаза, что проявляется ростом уровня фибриногена, РФМК, числа сфероэритроцитов, малых и больших тромбоцитарных агрегатов, снижением активности антитромбина III по сравнению с предоперационным периодом [9]. После лапароскопической гистерэктомии с одно- или двусторонним удалением придатков матки по поводу миомы матки, у пациенток могут развиваться значительные изменения в системе гемостаза, выраженные признаки которых сохраняются в первые 5–7 суток послеоперационного периода: увеличено МНО (международное нормализованное отношение), ускорено взаимодействие тромбин–фибриноген, повышен уровень РФМК и ПДФ, выросла активность тромбоцитов [9].

Вместе с тем при дополнительном назначении в послеоперационном периоде поливитаминно-минеральных комплексов (ПВМК) отмечается уменьшение гемокоагуляционных сдвигов, возможно, в связи с ростом антиоксидантного потенциала и торможением перекисного окисления липидов (ПОЛ). Нарушения гемостаза, вызванные доброкачественными или злокачественными заболеваниями матки, а также их хирургическим лечением, значительно ослабляются, и показатели гемостаза быстрее восстанавливаются до исходных значений при назначении пациенткам в послеоперационном периоде ПВМК. Это подтверждает связь гемостазиологических сдвигов с интенсификацией ПОЛ, которое снижается на фоне повышения антиоксидантного потенциала, вызванного включением в комплекс обычной терапии антиоксидантов [9].

Артериальные и венозные тромбозы могут возникать у больных с миомой матки в послеоперационном периоде и вследствие развивающейся, особенно после удаления придатков матки, гипергомоцистеинемии (ГГЦ). Главная мера профилактики тромбозов при ГГЦ — снижение уровня гомоцистеина в крови, что может быть достигнуто назначением больших доз (3–5 мг/сут) фолиевой кислоты, с одновременным назначением витаминов B_6 и B_{12} на 2 нед. У некоторых больных ГГЦ может быть наследственной, и такие пациентки должны в обязательном порядке длительно (возможно — всю жизнь) проводить неспецифическую профилактику тромбозов и атеросклероза, не курить, не принимать комбинированные эстроген-гестагенные

препараты как с целью контрацепции, так и для лечения менопаузального синдрома. При наступлении беременности или необходимости хирургических вмешательств пациенткам с исходной ГГЦ показана профилактика тромботических осложнений в полном объёме (антикоагулянты, дезагреганты, фолиевая кислота, витамины В₆ и В₁₂). У пациенток с ГГЦ существует угроза инфаркта миокарда, инсульта головного мозга в раннем возрасте, артериальных и венозных тромбозов различной локализации, тромбозов эмболии. Правильно выбранная тактика профилактических мероприятий позволяет в значительной мере снизить риск возникновения тромбозов и тромбозов эмболии, сокращает сроки лечения, уменьшает заболеваемость и смертность, вызванные данной патологией [10].

В последние годы широкое распространение получило назначение транексамовой кислоты в дозировке 1000 мг за 35–40 минут до начала операции, что способствует уменьшению общей периперационной кровопотери при лапаротомической миомэктомии на 30,9%, а при лапароскопической миомэктомии — на 34%, с одновременным уменьшением продолжительности операций на 20% [11]. Транексамовую кислоту относят к синтетическим ингибиторам фибринолиза, и вследствие структурного сходства с лизином она способна по конкурентному типу блокировать процесс активации плазминогена, предупреждая лизис тромба в зоне повреждения сосуда, угнетать фибринолиз, оказывать системный гемостатический эффект при повышенной активности плазмы. Являясь мощным фибринолитическим агентом, транексамовая кислота связывается с плазминогеном, тем самым предотвращая формирование плазмина и активацию фибринолиза [12]. По данным исследования О.А. Тарабрина и соавт. (2012), применение транексамовой кислоты — безопасный метод для снижения периперационной кровопотери [8].

В исследованиях М. Engman и соавт. (2017) подтверждён тот факт, что приём антагониста гестагена мифепристона (по 50 мг через день) — эффективное предоперационное лечение АМК, вызванных миомой матки. Возможно, что введение антагониста гестагена способствует не только уменьшению размеров лейомиомы, но и нормализации состояния свёртывающей системы крови, что уменьшает кровопотерю. Назначение мифепристона позволяет индуцировать аменорею и повысить уровень гемоглобина наряду с уменьшением объёма лейомиомы. Зафиксировано снижение размеров лейомиомы без сопутствующего снижения интенсивности маточного кровотока. Эта кратковременная терапия хорошо переносилась, но у некоторых женщин отмечались приливы жара незначительной степени. При биопсии эндометрия, выполненной на фоне проводимого лечения, не выявлено предраковых изменений или изменений митотического индекса, а возникающие гиперпластические изменения эндометрия у этих больных были обратимы и исчезали после отмены препарата [13].

В качестве одного из вариантов лечения миомы матки в настоящее время используется эмболизация маточных артерий. Эффективность данного рентгенохирургического вмешательства не вызывает сомнений. Особенно актуальна эмболизация для лечения пациенток, отказывающихся от хирургического лечения или имеющих противопоказания к гормональному лечению [12].

В последнее время учёные обратили внимание на нарушения в параметрах коагуляции и фибринолиза, приводящие к гиперкоагуляции, у пациенток с миомой матки и раком эндометрия, вызванных воздействием кадмия (Cd). Кадмий — стойкий и широко распространённый загрязнитель окружающей среды, который может представлять собой потенциальный фактор риска развития гормонозависимых опухолей, например миомы матки или рака эндометрия. Мишенью для токсического действия кадмия служит эндотелий сосудов, а это в свою очередь может влиять на каскад свёртывания крови и фибринолитическую систему. У больных, подвергавшихся воздействию повышенных концентраций кадмия, обнаружены нарушения коагуляции и фибринолиза. Так, у пациенток с миомой матки отмечены значительные изменения протромбинового индекса (ПТИ), индекса фактора Виллебранда и уровня D-димера. В группе больных раком эндометрия наблюдались достоверные изменения ПТИ, уровня фибриногена, D-димера и тканевого активатора плазминогена (tPA) по сравнению с показателями контрольной группы. Средние концентрации кадмия в крови были достоверно (почти в 2 раза) выше у курящих пациенток по сравнению с некурящими [14].

Сравнительно недавно разработана технология иммуноферментного анализа «ЭЛИ-Тест» для ранней диагностики заболеваний и динамического мониторинга изменений в состоянии организма человека. Данный метод позволяет на основании определения уровня профилей аутоантител в сыворотке крови с высокой точностью прогнозировать вероятность развития кровотечений у пациенток с миомой матки, а также подобрать наиболее подходящий метод лечения для каждой конкретной пациентки. Н.В. Спиридонова и соавт. (2016) провели анализ содержания аутоантител к мембранному антигену тромбоцитов (TtM-03) у пациенток с миомой матки. По данным выполненных исследований установлено, что важным фактором возникновения маточных кровотечений у пациенток с миомой матки являются не количественные характеристики миомы матки, а качественные характеристики системы гемостаза [11]. Ранее проведённые исследования Е.Е. Marsh и соавт. (2013), С.Р. Stamatopoulos и соавт. (2012), Р. Ciarmela и соавт. (2013) также показали, что размеры и количество миоматозных узлов не коррелируют с частотой встречаемости и интенсивностью маточных кровотечений. Абсолютно достоверного влияния чисто механических факторов, таких, как нарушение контрактильной способности миометрия, увеличение размеров менструирующей поверхности эндометрия, а также

размеров, расположения и количества миоматозных узлов, на частоту встречаемости и интенсивность маточных кровотечений авторами данных исследований не выявлено [цит. по: 11]. Сущность преимущества иммуноферментного анализа «ЭЛИ-Тест» заключается в возможности прогнозирования клинической симптоматики миомы матки, а именно кровотечений, путём определения содержания антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (ANCA) и аутоантител к мембранному антигену тромбоцитов (ТгМ-03). ТгМ-03 — один из основных компонентов мембраны тромбоцитов, который усиленно продуцируется эндотелием повреждённых сосудов, а нарушение продукции аутоантител к нему — маркер тромбоцитопатии, сопровождающейся: 1) лизисом тромбоцитов, тромбоцитопенией и кровоточивостью; 2) агрегацией тромбоцитов и повышенной склонностью к тромбозам. Нарушение продукции ANCA свидетельствует о нарушении целостности стенок сосудов. Данный антиген также в повышенной концентрации продуцируется эндотелием повреждённых сосудов и избыток аутоантител к нему — признак васкулитов капиллярного русла. При значении уровня профилей аутоантител к ТгМ-03 в диапазонах от +11 до +20% или от -21 до -30% прогнозируют течение миомы матки с небольшой вероятностью развития маточных кровотечений, при этом возможна выжидательная тактика и гемостатическая терапия с динамическим контролем общего анализа крови и гемостазиограммы. При значении уровня профилей аутоантител к ТгМ-03 выше +20% и ниже -30% прогнозируют развитие кровотечений, что считается показанием к хирургическому лечению. В случае выполнения миомэктомии или ЭМА, в дальнейшем продолжают контроль показателей общего анализа крови, гемостазиограммы и уровня аутоантител в связи с возможностью рецидива АМК [11].

Аутоиммунитет и его влияние на гемостаз изучался также О.В. Клыковой (2019). Проведён многофакторный анализ клинических данных и данных ультразвукового сканирования, выполнены исследования методом энергетического доплера у больных с миомой матки больших размеров, требующей хирургического лечения. В результате исследований установлено, что избыток аутоантител к коллагену и дефицит аутоантител к бета-2-гликопротеину 1 вызывают повышенный риск маточных кровотечений при миоме матки в любом возрасте, а дефицит аутоантител к бета-2-гликопротеину 1 и ТгМ-03, а также избыток аутоантител к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ) служат фактором риска возникновения АМК в репродуктивном периоде. Автором установлено, что миома матки больших размеров развивается на фоне снижения концентрации аутоантител к двухспиральной ДНК, резкого повышения концентрации аутоантител к Fc-фрагменту IgG и увеличения концентрации аутоантител к антигену почечного эпителия KiM-05 [15].

Аналогичное исследование проводилось Р.Р. Хохловой (2020), в нём впервые установлена сильная

корреляционная связь между средним содержанием профилей аутоантител к двухспиральной ДНК при пролиферирующей миоме матки и миоме, не имеющей тенденции к быстрому росту ($r=0,764$; $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что определение содержания аутоантител к двухспиральной ДНК в сыворотке крови может быть использовано в качестве маркера прогнозирования роста миомы матки. В ходе исследования не выявлены различия уровней аутоантител к коллагену в когорте пациенток с миомой матки, которые ранее не имели хирургических операций ($2,21 \pm 0,44\%$), и женщинами группы контроля ($2,06 \pm 0,41\%$; $p > 0,05$). Однако уровень аутоантител к коллагену у пациенток с миомой матки, которым ранее были проведены хирургические операции, был значительно выше и составил $12,08 \pm 3,24\%$ ($p < 0,05$), что может быть также использовано в качестве биомолекулярного маркера рубцово-спаечного процесса у пациенток после миомэктомии [16].

Учитывая тот факт, что при миоме матки больших размеров в большинстве случаев увеличивается менструальная кровопотеря, заслуживают внимания исследования Т.Н. Погореловой и соавт. (2019), в которых предложен способ дифференциальной диагностики быстрорастущей лейомиомы матки путём исследования биологического материала. В биоптате эндометрия определяли содержание эпидермального фактора роста и при его значении 6 нг/мл и менее диагностировали «ложный» рост миомы матки, а при значении более 6 нг/мл — «истинный» рост миомы [17]. Известен также способ прогнозирования роста лейомиомы матки, предложенный Н.Ю. Сотниковой и соавт. (2008), с использованием иммунологического исследования периферической венозной крови, основанный на определении относительного содержания IL-8+ моноцитов: при его значениях 63% или больше прогнозируют быстрый рост лейомиомы матки в течение года [12]. Кроме того, предложен и способ дифференциальной диагностики типа роста лейомиомы матки (Сотникова Н.Ю. и соавт., 2008) путём иммунологического исследования периферической венозной крови с определением относительного количества CD4+IL-10+ лимфоцитов: при значении этого показателя, равном 5,8% или более, диагностировали «истинный», а при значении менее 5,8% — «ложный» рост лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста [18]. Более того, исследования А.И. Малышкиной и соавт. (2013) позволили предложить ещё один способ дифференциальной диагностики типов быстрого роста миомы матки путём иммунологического исследования периферической венозной крови у женщин репродуктивного возраста с определением относительного количества CD3+CD56+CD158i лимфоцитов, и при значении этого показателя, равном 0,8% или менее, диагностировали «истинный», а при значении более 0,8% — «ложный» рост лейомиомы [19]. Кроме того, по мнению авторов, рост миомы связан и с уровнем активности нейтральных и кислых протеиназ. При значении нейтральных

протеиназ выше 4,6 мкмоль/л и кислых протеиназ выше 3,3 мкмоль/л можно прогнозировать быстрый рост лейомиомы, что, возможно, обусловлено также их активным действием на уровень и структуру коллагена [19]. Все эти предложенные способы прогнозирования быстрого роста миомы позволяют также предвидеть повышение объёма кровопотери вследствие АМК.

Таким образом, анализ исследований особенностей свёртывающей системы крови у больных с миомой матки показал, что данное заболевание приводит к развитию гиперкоагуляции, но при этом состояние гемостаза часто расценивают как компенсированное и пациенткам не назначают коррекцию гемостаза. Вместе с тем нельзя не признать, что патогенез выявленных нарушений ещё не полностью изучен. Перед назначением консервативного или хирургического лечения миомы матки требуется тщательное обследование системы гемостаза, так как установлено, что гормонотерапия ассоциируется с возникновением гиперкоагуляционных нарушений, а хирургическое лечение — как с гипокоагуляционными, так и с гиперкоагуляционными осложнениями. Учитывая повышенный риск ВТЭО в послеоперационном периоде, необходимо проводить профилактику данных осложнений у всех оперированных больных. При выборе способа профилактики ВТЭО у пациенток с миомой матки нужно опираться на Клинические рекомендации «Миома матки:

диагностика, лечение и реабилитация», а также на Клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в акушерстве и гинекологии» [6, 20].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Винокурова Е.А. Гемостаз у больных миомой матки // Успехи современного естествознания. 2004. № 12. С. 38–39.
2. Хворостухина Н.Ф., Островская А.Е., Рогожина И.Е., Новичков Д.А., Степанова Н.Н. Особенности маточной гемодинамики и системы гемостаза при миоме, осложнённой геморрагическим синдромом // Акушерство и гинекология. 2016. № 9. С. 87–93. doi: 10.18565/aig.2016.6.87-93
3. Аймагамбетова Г.Н. Исследование гемостаза у больных миомой матки в сочетании с анемией // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2007. Т. 5, выпуск 3. С. 3–6.
4. Рогожина И.Е., Хворостухина Н.Ф. Малоинвазивные технологии и система гемостаза при миоме матки // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 3. С. 587–592.
5. Ослопов В.Н., Садыкова А.Р., Ахметзянова Е.Ф., и др. Трудности диагностики тромбозмболии легочной артерии у пациентки с гигантской миомой матки // Медицинская практика. 2010. № 5. С. 136–138.
6. Сухих Г.Т., Кириенко А.И., Долгушина Н.В., и др.; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова, и др. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол). Москва, 2014. 32 с. Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/025_2014.pdf
7. Шарафутдинов Б.М., Антропова Е.Ю., Абдульянов И.В., и др. Ишемическая болезнь сердца и миома тела матки: клиническое наблюдение пациентки с сочетанной патологией // Русский медицинский журнал. 2020. № 6. С. 34–37.
8. Тарабрин О.А., Галич С.Р., Гавриченко Д.Г., и др. Диагностика, профилактика и комплексная коррекция активации фибринолитического компонента системы гемостаза у больных миомой матки // Медицина неотложных состояний. 2012. № 7–8. С. 46–47.
9. Яскевич Н.Н. Нарушения гемостаза при раке и миоме матки, их коррекция витаминами-антиоксидантами : дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2009. 149 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16198580>. Дата обращения: 16.02.2022.
10. Озолина Л.А., Керчелаева С.Б., Лапина И.А., Макаров О.В. Венозные тромбозмболические осложнения в акушерстве и гинекологии. Издание 2-е, испр. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 288 с. doi:10.33029/9704-5651-4-VTO-2020-1-288
11. Патент РФ на изобретение № RU 2 592 374 C2/ 20.07.2016. Бюл. № 20. Спиридонова Н.В., Басина Е.И., Клыкова О.В., Щукин В.Ю. Способ прогнозирования развития кровотечений у женщин с миомой матки. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2592374C2>. Дата обращения: 16.02.2022.
12. Патент РФ на изобретение № RU 2 704 819 C1/ 09.07.2019. Бюл. № 31. Воскресенская Д.Л., Воронин Д.Н., Анциферова Ю.С., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И. Способ прогнозирования увеличения размеров лейомиомы матки. Режим доступа: <https://>

patents.s3.yandex.net/RU2704819C1_20191031.pdf. Дата обращения: 16.02.2022.

13. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Чирков А.В. Рациональный выбор тактики ведения пациенток с миомой матки. Обзор литературы // Гинекология. 2017. Т. 19, № 5. С. 15–19.

doi: 10.26442/2079-5696_19.5.15-19

14. Nasiadek M., Kilanowicz A., Darago A., Lazarenkow A., Michalska M. The effect of cadmium on the coagulation and fibrinolytic system in women with uterine endometrial cancer and myoma // Int J Occup Med Environ Health. 2013. Vol. 26, N 2. P. 291–301. doi: 10.2478/s13382-013-0089-z

15. Клыкова О.В. Клинико-иммунологические особенности миомы матки, требующей хирургического лечения в репродуктивном возрасте: дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2018. 133 с. Режим доступа: <https://samsmu.ru/files/referats/2018/klykova/dissertation.pdf>. Дата обращения: 17.02.2022.

16. Хохлова Р.Р. Оптимизация периоперационной профилактики осложнений при миомэктомии у женщин, планирующих беременность: дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2020. 158 с. Режим доступа: 9-935-1594039225_hohlova_regina_robertovna.pdf. Дата обращения: 17.02.2022.

17. Патент РФ на изобретение № RU 2 690 379 C1/ 03.06.2019. Бюл. № 16. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Ермолова Н.В., и др. Спо-

соб прогнозирования темпов роста лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2690379C1>. Дата обращения: 17.02.2022.

18. Патент РФ на изобретение № RU 02361216 C1/ 10.07.2009. Бюл. № 19. Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Бойко О.М., Анциферова Ю.С., Малышкина А.И. Способ дифференциальной диагностики типа роста лейомиомы матки. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002361216_20090710_C1_RU/. Дата обращения: 17.02.2022.

19. Патент РФ на изобретение № RU 2 542 468 C1/ 20.02.2015. Бюл. № 5. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Перетятко Л.П., Воронин Д.Н., Лицова А.О. Способ дифференциальной диагностики типов роста лейомиомы матки. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002542468_20150220_C1_RU/. Дата обращения: 17.02.2022.

20. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., и др.; Российское общество акушеров-гинекологов, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). Москва, 2015. 74 с. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456019539>. Дата обращения: 17.02.2022.

REFERENCES

1. Vinokurova EA. Hemostasis in patients with uterine fibroids. *Advances in Current Natural Sciences*. 2004;(12):38–39. (In Russ).

2. Khvorostukhina NF, Ostrovskaya AE, Rogozhina IE, Novichkov DA, Stepanova NN. Features of uterine hemodynamics and hemostasis system in fibroids complicated by hemorrhagic syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(9):87–93. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2016.6.87-93

3. Aimagambetova GN. Research of hemostasis at patients with hysteromyoma in combination with anemia. *Vestnik NSU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2007;5(3):3–6. (In Russ).

4. Rogozhina IE, Khvorostukhina NF. Lowinvasive Technologies and Hemostasis System at a Hysteromyoma. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(3):587–592. (In Russ).

5. Oslopov VN, Sadykova AR, Akhmetzyanova EF, et al. Difficulties in diagnosis of pulmonary embolism at the patient with gigantic myoma of uterus. *Meditsinskaya praktika*. 2010;(5):136–138. (In Russ).

6. Sukhikh GT, Kirienko AI, Dolgushina NV, et al.; National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, et al. *Prevention of Venous Thromboembolic Complications in Obstetrics and Gynecology. Clinical Recommendations (Protocol)*. Moscow, 2014. 32 p. Available from: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/025_2014.pdf. (In Russ).

7. Sharafutdinov BM, Antropova EYu, Abdul'yanov IV, et al. Coronary heart disease and uterine fibroids: case history. *Russian Medical Journal*. 2020;(6):34–37. (In Russ).

8. Tarabrin OA, Galich SR, Gavrichenko DG, et al. Diagnosis, prevention and complex correction of activation of fibrinolytic component of hemostatic system in patients with hysteromyoma. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyanii*. 2012;(7–8):46–47. (In Russ).

9. Yaskevich NN. *Narusheniya gemostaza pri rake i miome matki, ikh korrektsiya vitaminami-antioksidantami* [dissertation]. Tyumen'; 2009. 149 p. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16198580>. (In Russ).

10. Ozoliny LA, Kerchelaeva SB, Lapina IA, Makarov OV. *Venous Thromboembolic Complications in Obstetrics and Gynecology*. 2nd edition, correct. and suppl. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 288 p. (In Russ). doi:10.33029/9704-5651-4-VTO-2020-1-288

11. Patent RUS № RU 2 592 374 C2/ 20.07.2016. Byul. № 20. Spiridonova NV, Basina EI, Klykova OV, Shchukin VYu. *Sposob prognozirovaniya razvitiya krovotechenii u zhenshchin s miomoi matki*. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2592374C2>. (In Russ).

12. Patent RUS № RU 2 704 819 C1/ 09.07.2019. Byul. № 31. Voskresenskaya DL, Voronin DN, Antsiferova YuS, Sotnikova NYu, Malyskhina AI. *A method for predicting an increase in the size of uterine leiomyoma*. Available from: https://patents.s3.yandex.net/RU2704819C1_20191031.pdf. (In Russ).

13. Pestrikova TYu, Yurasova EA, Yurasov IV, Chirkov AV. Rational choice of tactics in patients with uterine fibroids. *Gynecology*. 2017;19(5):15–19. (In Russ). doi: 10.26442/2079-5696_19.5.15-19

14. Nasiadek M, Kilanowicz A, Darago A, Lazarenkow A, Michalska M. The effect of cadmium on the coagulation and fibrinolytic system in women with uterine endometrial cancer and myoma. *Int J Occup Med Environ Health*. 2013;26(2):291–301. doi: 10.2478/s13382-013-0089-z

15. Klykova OV. *Kliniko-immunologicheskie osobennosti miomy matki, trebuyushchei khirurgicheskogo lecheniya v reproductivnom vozraste* [dissertation]. Samara; 2018. 133 p. Available from: <https://samsmu.ru/files/referats/2018/klykova/dissertation.pdf>. (In Russ).

16. Khokhlova RR. *Optimizatsiya perioperatsionnoi profilaktiki oslozhnenii pri miomektomii u zhenshchin, planiruyushchikh beremen-*

nost' [dissertation]. Volgograd; 2020. 158 p. Available from: 9-935-1594039225_hohlova_regina_robertovna.pdf. (In Russ).

17. Patent RUS № RU 2 690 379 C1/ 03.06.2019. Byul. № 16. Pogorelova TN, Gun'ko VO, Ermolova NV, et al. *Sposob prognozirovaniya tempov rosta leiomiomy matki u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta*. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2690379C1> (In Russ).

18. Patent RUS № RU 02361216 C1/ 10.07.2009. Byul. № 19. Sotnikova NYu, Posiseeva LV, Boiko OM, Antsiferova YuS, Malyshkina AI. *Sposob differentsial'noi diagnostiki tipa rosta leiomiomy matki*. Available from: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002361216_20090710_C1_RU/. (In Russ).

19. Patent RUS № RU 2 542 468 C1/ 20.02.2015. Byul. № 5. Malyshkina AI, Sotnikova NYu, Peretyatko LP, Voronin DN, Litsova AO. *Sposob differentsial'noi diagnostiki tipov rosta leiomiomy matki*. Available from: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002542468_20150220_C1_RU/. (In Russ).

20. Adamyant LV, Andreeva EN, Artymuk NV, et al.; Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, et al. *Uterine Fibroids: Diagnosis, Treatment and Rehabilitation. Clinical Recommendations (Treatment Protocol)*. Moscow; 2015. 74 p. Available from: <https://docs.cntd.ru/document/456019539>. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Озолия Людмила Анатольевна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии; адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>; eLibrary SPIN: 9407-9014; e-mail: ozolinya@yandex.ru

Белусова Алина Олеговна, студентка V курса; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1348-6754>; e-mail: belousova_ao@mail.ru

Усеинова София Эльдаровна, студентка V курса; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6511-8734>; e-mail: sofa_useinova00@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

***Lyudmila A. Ozolinya**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology; address: 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>; eLibrary SPIN: 9407-9014; e-mail: ozolinya@yandex.ru

Alina O. Belousova, V-year student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1348-6754>; e-mail: belousova_ao@mail.ru

Sofiya E. Useinova, V-year student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6511-8734>; e-mail: sofa_useinova00@mail.ru

DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-93-101

Нарушение менструальной функции у девочек-подростков с избыточной массой тела (обзор литературы)

Е.А. Свидинская, М.Б. Агеев, Н.В. Палеева, В.А. Мухаева, Е.А. Соснова

Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В работе представлен обзор современной литературы по проблемам подросткового ожирения, патогенезу нарушений менструальной функции при избыточной массе тела, как у подростков, так и у женщин репродуктивного возраста. В последние годы опубликовано большое число работ, посвящённых взаимосвязи гиперинсулинемии с яичниковой гиперандрогенией. Большинство авторов признают, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия способствуют формированию синдрома поликистозных яичников. В основе формирования нарушений менструального цикла у девочек с избыточной массой тела лежат нарушение секреции гонадотропинов, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, которые с течением времени приводят к гиперандрогении. Снижение уровня соматотропного гормона, инсулиноподобного ростового фактора и повышение уровня лептина приводят к сбоям в корректном функционировании гипоталамо-гипофизарной системы. Эти изменения могут вызывать нарушения овуляторной функции и, следовательно, репродуктивного здоровья подростков. Связь ожирения и депрессии активно обсуждается зарубежными авторами, а полученные результаты часто противоречат друг другу. Большинство исследований свидетельствуют о том, что чрезмерное увеличение массы тела в подростковом возрасте может обусловить депрессию, негативное настроение и низкую самооценку.

В работе проанализированы результаты исследований отечественных и зарубежных авторов по вопросам диагностики и лечения. Терапия нарушений менструального цикла на фоне избыточного веса у девочек-подростков — предмет спора среди клиницистов. При снижении веса у подростков отмечается значительное улучшение показателей углеводного и липидного обмена, снижение уровней печёночных трансаминаз, уменьшение выраженности синдрома obstructивного ночного апноэ.

Ключевые слова: ожирение у подростков; овуляторная дисфункция; гиперандрогения; обзор литературы.

Как цитировать:

Свидинская Е.А., Агеев М.Б., Палеева Н.В., Мухаева В.А., Соснова Е.А. Нарушение менструальной функции у девочек-подростков с избыточной массой тела (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 2. С. 93–101. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-93-101

DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-93-101

Menstrual dysfunction in adolescent girls who are overweight: a literature review

Evgeniya A. Svidinskaya, Mikhail B. Ageev, Natal'ya V. Paleeva,
Valeriya A. Mukhaeva, Elena A. Sosnova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This study aimed to review the modern literature on the problems of adolescent obesity and the pathogenesis of menstrual dysfunction in overweight adolescents and women of reproductive age. In recent years, a large number of works have been published on the relationship of hyperinsulinemia with ovarian hyperandrogenism. Most authors recognize that insulin resistance and hyperinsulinemia contribute to polycystic ovary syndrome formation. The formation of menstrual disorders in overweight girls is based on the violation of gonadotropin secretion, insulin resistance, and hyperinsulinemia, which over time lead to hyperandrogenism. A decreased level of somatotrophic hormone and insulin-like growth factor and an increased level of leptin leads to malfunctions in the correct functioning of the hypothalamic-pituitary system. These changes disturb the ovulatory function and, consequently, adolescent reproductive health. The relationship between obesity and depression is actively discussed by foreign authors, and the obtained results often contradict each other. Most studies suggest that excessive weight gain during adolescence can lead to depression, negative mood, and low self-esteem.

This study analyzes the results of research by domestic and foreign authors on the issues of diagnosis and treatment. Menstrual disorder therapy against the background of overweight adolescent girls is a matter of dispute among clinicians. With weight loss in adolescents, a significant improvement is found in carbohydrate and lipid metabolism, decreased levels of hepatic transaminases, and a decreased severity of obstructive sleep apnea syndrome.

Keywords: obesity in adolescents; ovulatory dysfunction; hyperandrogenism; literature review.

To cite this article:

Svidinskaya EA, Ageev MB, Paleeva NV, Mukhaeva VA, Sosnova EA. Menstrual dysfunction in adolescent girls who are overweight: a literature review. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(2):93–101. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-93-101

Received: 15.12.2021

Accepted: 12.02.2022

Published: 25.06.2022

Ожирение у подрастающего поколения — в настоящее время одна из самых актуальных медико-социальных проблем в современном мире, однако она мало освещается и становится всё более угрожающей. В последние десятилетия в мире прослеживается тенденция к быстрому росту числа детей и подростков с ожирением. Избыточная масса тела и ожирение стали одними из самых частых эндокринных нарушений у детей и подростков, среди школьников частота нарушений жирового обмена в настоящее время достигает 25–30% [1–6].

В Российской Федерации отмечен рост числа детей с ожирением. Для детского населения северо-запада европейской части России и Приуралья распространённость избыточной массы тела и ожирения в 1994–2005 гг. составляла 4–9%, тогда как в 2008–2018 гг. этот показатель увеличился до 12,9–26,1% [7].

По данным Росстата 2020 года избыточный вес в России есть у 31% детей от 3 до 13 лет, у каждого 9-го ребёнка этого возраста диагностировано ожирение. Среди подростков 14–18 лет избыточный вес отмечен у 15%.

H. Evans и K. Bishop в начале XX века активно изучали влияние жирной пищи на плодовитость животных. Многочисленные наблюдения привели к открытию витамина E, учёные также выявили связь ожирения и репродуктивного здоровья женщин и отмечали восстановление фертильности при нормализации веса. При описании синдрома поликистозных яичников в статье Штейна и Левентала подтверждена связь между ожирением и нарушением репродуктивной функции.

В основе формирования нарушений менструального цикла у девочек с избыточной массой тела лежит нарушение секреции гонадотропинов, инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия, которые с течением времени приводят к гиперандрогении. Снижение уровня соматотропного гормона, инсулиноподобного ростового фактора и повышение уровня лептина приводят к нарушению корректного функционирования гипоталамо-гипофизарной системы. Эти изменения могут объяснить нарушения овуляторной функции и, следовательно, репродуктивного здоровья подростков [8–11].

В последние годы активно обсуждается роль лептина в регуляции репродуктивной функции. Общеизвестно, что выраженное снижение веса, особенно за счёт жировой ткани, может приводить к аменорее или бесплодию. По мнению некоторых авторов, лептин может служить сигнальным гормоном для репродуктивной системы об адекватном запасе жировой ткани. Есть данные, что уровень лептина у животных повышается только перед началом полового созревания, а начало полового созревания можно ускорить назначением экзогенного лептина.

При нормальном течении пубертата увеличивается продукция лептина и происходит усиленное накопление жировой ткани. Около 10–11 лет у здоровых девочек наступает аденоархе — физиологический скачок роста, который совпадает с повышением уровня лептина. Это своего

рода сигнал о том, что в организме достигнут определённый уровень содержания жировой ткани и организм готов к менархе и завершению полового развития. Рецепторы к лептину удалось обнаружить на поверхности гранулёзных клеток, клеток теки и интерстициальных клеток яичников.

Нейропептид касспептин также играет важную роль в корректной работе репродуктивной системы. Касспептин влияет на рецепторы GPR54 в мозге, активируя нейроны, выделяющие гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), который управляет секрецией лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [2–4].

Многие авторы всё чаще рассматривают жировую ткань как эндокринную железу, активно участвующую в метаболизме половых гормонов, кроме того, получены данные о синтезе жировой тканью определённого набора цитокинов. Установлено, что при ожирении лейкоциты и макрофаги инфильтрируют жировую ткань, что получило название «феномен воспаления жировой ткани». Такое асептическое воспаление со временем приводит к ИР путём активации рецепторов распознавания образов (Toll-like receptors, или TLRs). TLRs обнаружены на поверхности макрофагов, дендритных и тучных клеток, нейтрофилов, базофилов и неиммунных клеток (фибробласты, эпителиальные клетки, кератиноциты). Клетки жировой ткани также участвуют в экспрессии TLRs, приводя к хроническому воспалительному ответу жировой ткани. Наличие TLR2 и/или TLR4 — необходимое условие инфильтрации жировой ткани макрофагами. У девочек-подростков с олигоменореей и ожирением выявлена связь увеличения массы тела и повышения количества моноцитов, экспрессирующих TLR2, TLR4 и TLR6. Носители аллеля Gly гена *TLR4* имеют повышенный риск развития менструальной дисфункции и ИР, тогда как генотип Asp/Asp — защитный, так как у пациенток с ожирением и олигоменореей встречается реже, чем у здоровых девочек и пациенток с ожирением и регулярным менструальным циклом. Активация TLR4 приводит к ИР. Аллельные варианты гена *TLR4* в точках полиморфизма Asp299Gly можно рассматривать в качестве генетического маркера нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением [12–16].

Исследователи сделали вывод, что нарушения менструального цикла у девочек-подростков с ожирением сопровождались значительными изменениями цитокинового статуса. Один из цитокинов, TNF- α , синтезируется главным образом моноцитами и макрофагами. Данный цитокин является многофункциональным: приводит к формированию ИР, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, а также нарушает нормальное функционирование яичников, приводя к ановуляции и недостаточности лютеиновой фазы [17]. Повышение уровня sTNF- α -R1 (растворимый рецептор фактора некроза опухоли α) у пациенток можно считать защитной реакцией против развития ИР, то есть sTNF- α -R1 путём ингибирования активности TNF- α обеспечивает субкомпенсацию

в прогрессировании ИР и развитии стойких нарушений менструального цикла [18].

Ещё один значимый цитокин, который образуется при избыточном весе, это IL-6, его концентрация напрямую зависит от содержания жировой ткани в организме. Установлено, что интерлейкин-6 оказывает непосредственное влияние на метаболические процессы в печени, снижая чувствительность рецепторов инсулина, а также выступает в роли ауто- и паракринного регулятора функции адипоцитов. Повышение концентрации IL-6 приводит к нарастанию ИР, нарушению работы гипоталамо-гипофизарной системы, усилению гиперандрогении и, как следствие, к нарушениям менструального цикла. Одним из основных источников IL-6 (вторым по величине после иммунной системы) служит жировая ткань, продуцирующая до 10–35% циркулирующего цитокина [19–22], который образуется не только в клетках жировой ткани, но и в макрофагах. К увеличению продукции IL-6 может также приводить типичная для воспаления гипертрофия адипоцитов. Известно о способности IL-6 блокировать инсулин-индуцируемый синтез гликогена, тормозить метаболические эффекты инсулина и оказывать прямое действие на формирование ИР на уровне клеток печени через продукцию SOCS-протеинов (suppressor of cytokine signaling). Кроме того, IL-6 способен тормозить секрецию адипонектина в жировых клетках, опосредованно влияя на развитие ИР. Доказано, что уровень повышения IL-6 коррелирует с выраженностью ИР, причём степень повышения концентрации IL-6 в крови — более весомый индикатор увеличения массы жировой ткани в организме по сравнению с выраженностью ИР [19–23].

В последние годы активно обсуждается развитие яичниковой гиперандрогении на фоне гиперинсулинемии. Большинство исследователей признают, что ИР и гиперинсулинемия могут приводить к развитию синдрома поликистозных яичников.

Хорошо известно, что гиперандрогенная дисфункция яичников приводит к хронической ановуляции [24–27]. В одном из исследований выявлено, что у девочек с ожирением частота гиперандрогенных состояний составляет 4–18%. Также было доказано, что при формировании гиперандрогеной дисфункции яичников дополнительным фактором является ожирение, которое отягощает течение и прогноз данной патологии [24]. Андрогены нарушают нормальное развитие фолликулов, приводя к множественной атрезии. Возрастающая концентрация андрогенов в яичнике вызывает постепенную элиминацию эстрогенпродуцирующих клеток гранулёзы с последующей гиперплазией текальных клеток и лютеинизацией интерстициальной ткани яичника, которые являются местом продукции андрогенов. Этим объясняется то, что стимуляция яичникового стероидогенеза инсулином проявляется преимущественно в виде гиперандрогении.

По данным исследования, в которое входили 130 девочек-подростков с ожирением, установлено, что из-за

ожирения у девочек могут формироваться психопатологические нарушения, на которые влияют личностные особенности пациенток. Оказалось, что состояние эмоционального неблагополучия у подростков вызывает нейрогормональный сбой, и это приводит к нарушению менструального цикла [25].

Связь ожирения и депрессии активно обсуждается зарубежными авторами, а полученные результаты часто противоречат друг другу. Большинство исследований свидетельствуют о том, что чрезмерное увеличение массы тела в подростковом возрасте может быть связано с депрессией, негативным настроением и низкой самооценкой [26–30]. В то же время в других работах обнаружена отрицательная связь ИМТ и ожирения с показателями депрессии, тревоги. Это означает, что чем выше вес, тем ниже уровень депрессии, тревоги и воспринимаемого стресса. Вероятно, избыточная масса тела больше не является той чертой, которая кого-либо клеймит, особенно если вся семья страдает ожирением или избыточным весом, а всё большее число сверстников имеют избыточную массу тела. Возможным объяснением также является субъективная позитивная самооценка образа собственного тела, которая могла бы нейтрализовать негативную самооценку [31–33]. Ожирение длительное, с раннего детства, может привести также к ощущению «привыкания» к этому образу тела, не влияющему на самооценку.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — одна из наиболее распространённых эндокринопатий у взрослых женщин с характерными признаками ановуляции, клинической и биохимической гиперандрогении. СПКЯ начинается в подростковом возрасте, однако у девочек-подростков клинические особенности синдрома могут быть менее выражены или находиться на границе с подростковой физиологией. Тем не менее у подростков на качество жизни, по-видимому, влияют такие же признаки и симптомы СПКЯ, как и у взрослых женщин: избыточный вес, клинический гиперандрогенизм, нарушения менструального цикла и бесплодие [33–35]. Риски нарушения менструального цикла и развития СПКЯ значительно выше у женщин с постоянной избыточной массой тела/ожирением с детства. Считается, что избыточный вес на этом этапе жизни является основным фактором риска развития кардиометаболических заболеваний в зрелом возрасте. Некоторые исследователи обнаружили, что раннее менархе связано с развитием кардиометаболических факторов риска; у таких женщин наблюдался высокий уровень триацилглицеридов (ТАГ) и низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), они были в 1,55 раза более подвержены риску развития метаболического синдрома.

ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА

Начало полового созревания у девочек приходится на возраст 8–9 лет и зависит от многих факторов, включая

наследственность, особенности питания и физической нагрузки. Средний возраст менархе на территории России — 12–13 лет, но у девочек-подростков с избыточной массой тела половое созревание начинается раньше, чем у девушек с нормальной массой тела, возможно изолированное телархе, раньше наступает менархе. В работе Ю.В. Ковалёвой при анализе менструальной функции у подростков отмечено, что при избыточной массе тела менархе начинается на $1,4 \pm 0,2$ года раньше, чем у девочек с нормальной массой тела, то есть возраст наступления менархе снижается до 9–11 лет. Ускорение темпов полового созревания не коррелирует с развитием матки и яичников. Автор рассматривает ранний возраст менархе как независимый прогностический фактор нарастания ИМТ и других осложнений ожирения [32].

В другом исследовании девочек-подростков 11–15 лет с ожирением половое развитие характеризовалось ранним его началом (в среднем в $10,8 \pm 0,8$ года), средний рост составил 171 ± 3 см, ИМТ колебался от 31,2 до 43 кг/м^2 (в среднем $37,1 \pm 5,9 \text{ кг/м}^2$). Возраст менархе — от 9,9 до 13,5 года. Нарушения менструального цикла обнаружены у 70% обследуемых девочек, наиболее часто (60%) — по типу олигоменореи. Доля пациенток с вторичной аменореей и ациклическими маточными кровотечениями пубертатного периода была одинаковой (20% и 20% соответственно) [2]. Кроме того, у девочек с избыточной массой тела наблюдались отклонения в порядке появления половых признаков: частота изолированного пубархе — 33%, в то время как в популяции этот показатель составляет 15%. Эндокринной основой несвоевременной манифестации полового оволосения является чрезмерное адренархе.

Примерно половина симптоматических нарушений менструального цикла обусловлена нейроэндокринной незрелостью, а половина связана с повышенным уровнем андрогенов. Первая проявляется в виде лютеиновых или коротких/недостаточных циклов лютеиновой фазы и обычно проходит спонтанно. Последний, по-видимому, связан с СПКЯ, потому что уровни андрогенов у подростков связаны со взрослыми андрогенами и овуляторной дисфункцией.

Среди девушек с избыточной массой тела чаще, чем в популяции, встречаются нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, вторичной аменореи и аномальных маточных кровотечений. Часть авторов отметили проявления гиперкортицизма в виде наличия стрий, повышения АД, фолликулярного гиперкератоза, чёрного акантоза.

ОБСЛЕДОВАНИЯ

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, всем детям с ожирением и избыточной массой тела рекомендовано проводить измерения роста, веса с расчётом стандартных отклонений

ИМТ (SDS — standard deviation score), окружности талии, оценивать характер распределения подкожной жировой клетчатки, проводить измерение артериального давления и оценивать его с учётом пола, возраста и роста, определять наличие и характер стрий, фолликулярного кератоза, чёрного акантоза, андрогензависимой дерматитии, оценивать стадию полового развития, выявлять специфические фенотипические особенности.

В работе Н.В. Болотовой и соавт. [2] описаны характерные изменения органов малого таза, выявляемые у девушек с ожирением: уплотнение стромы и белочной оболочки яичников, мелкокистозные включения, отсутствие доминантного фолликула (отмечены у 52,5% пациенток с ожирением). При анализе гормонального профиля отмечалось снижение содержания ФСГ и повышение уровня других тропных гормонов (ЛГ, индекса ЛГ/ФСГ, андрогенов, эстрогенов, инсулина и ИР), что свидетельствует об активации нейроэндокринной системы.

ЛЕЧЕНИЕ

Традиционно терапия нарушений менструального цикла у девочек-подростков вызывает много споров. Большинство врачей ограничиваются применением циклической витаминотерапии или растительных препаратов для коррекции олигоменореи и других нарушений. Как правило, врачи избегают назначения гормональной терапии или других лекарственных средств при возрастных функциональных расстройствах менструальной функции и склоняются к использованию немедикаментозных методов лечения.

В работе Н.В. Болотовой и соавт. применение транскраниальной магнитотерапии (ТКМТ) в комплексном лечении больных с гипоталамическим синдромом пубертатного периода дало существенные положительные результаты — привело к улучшению клинико-гормонального статуса у девочек-подростков с ожирением [2].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ожирения у детей, использование лекарственных средств (в комбинации с изменением образа жизни) у детей и подростков с ожирением целесообразно после 12-летнего возраста при неэффективности мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, длительность которых составляла не менее 1 года. Единственным препаратом, разрешённым для лечения ожирения у детей, является орлистат. Широко используемый препарат метформин для лечения инсулинорезистентности у пациенток с СПКЯ не одобрен для лечения ожирения как у детей, так и у взрослых; он относится к первой линии терапии сахарного диабета (СД) 2-го типа. В связи с этим назначение метформина в педиатрической практике разрешено в возрастной группе старше 10 лет только у пациентов с диагнозом СД 2-го типа.

Этот препарат отлично зарекомендовал себя при лечении пациенток с СПКЯ как с ожирением, так

и с нормальной массой тела, метформин снижает частоту ановуляции и уровень тестостерона. «Терапия метформином «офф-лейбл» наиболее целесообразна в группе пациенток с гиперандрогенией и нарушениями менструального цикла, входящих в группу риска развития синдрома поликистозных яичников» [1]. В последние годы всё большее распространение в мире получают хирургические методы лечения морбидного ожирения (бариатрическая хирургия) у подростков. Главное преимущество данного метода — быстрое снижение веса, улучшение метаболических показателей, снижение психологического дискомфорта у пациентов и существенное повышение качества жизни пациентов с морбидным ожирением. «Согласно клиническим рекомендациям Международного эндокринологического общества, бариатрическая хирургия является методом выбора для лечения морбидного ожирения у подростков» [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Избыточный вес и ожирение в подростковом возрасте не только отражаются на внешнем виде и приводят к развитию многих заболеваний, но и пагубно влияют на правильную работу всей репродуктивной системы, что не может не сказаться на здоровье женщины в зрелом возрасте. Ожирение в детском возрасте повышает вероятность лишнего веса или ожирения во взрослом возрасте, инвалидности или преждевременной смерти. Кроме проблем с регулярностью менструального цикла, девочки-подростки с ожирением могут страдать от гипертонии, одышки, ограничены в своей физической активности и часто испытывают психологические проблемы.

Развивающаяся со временем патология характеризуется большим набором клинических симптомов и приводит к нарушению процессов формирования репродуктивной системы у девочек, ведь в пубертатном

периоде репродуктивная система нестабильна, обладает особой чувствительностью к воздействию неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов, в частности ожирения.

Привлечение внимания к проблеме детского и подросткового ожирения поможет сохранить здоровье и избежать многих проблем в зрелом возрасте за счёт коррекции веса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Концепция и дизайн исследования — Н.А. Свидинская, М.Б. Агеев; сбор и обработка материала — Н.В. Палева, В.А. Мухаева; написание текста — Е.А. Свидинская, М.Б. Агеев; редактирование — Е.А. Соснова.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. The concept and design of the study — N.A. Svidinskaya, M.B. Ageev; collection and processing of the material — N.V. Paleeva, V.A. Mukhaeva; writing of the text — E.A. Svidinskaya, M.B. Ageev; editing — E.A. Sosnova.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российская ассоциация эндокринологов. Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков. Клинические рекомендации. Москва, 2020. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/ozhirenie_27.03.2020.pdf. Дата обращения: 27.02.2022.
2. Болотова Н.В., Тимофеева С.В., Поляков В.К., и др. Роль кистепептина в нарушениях менструальной функции у девочек-подростков. Коррекция клинко-гормональных нарушений // Доктор.Ру. 2020. Т. 19, № 2. С. 13–19. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-13-19
3. Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Роль ожирения в развитии репродуктивных нарушений и возможности преодоления рисков // Русский медицинский журнал. 2018. Т. 26, № 11. С. 105–109.
4. Андреева В.О., Хошаби К.Э., Андреева С.С., Шухардина Т.А. Факторы риска формирования овариальной дисфункции у под-

ростков с ожирением // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2019. Т. 15, № 3. С. 22–32. doi: 10.24411/1816-2134-2019-13003

5. Адамян Л.В., Макиян З.Н., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В., Плоскина А.А. Предикторы синдрома поликистозных яичников у юных пациенток (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2014. № 5. С. 52–56.

6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., и др. Ожирение у подростков в России // Ожирение и метаболизм. 2006. Т. 3, № 4. С. 30–34. doi: 10.14341/2071-8713-5141

7. Лир Д.Н., Козлов А.И., Вершубская Г.Г., и др. Избыточная масса тела и ожирение у детей 7–17 лет северо-запада РФ и Приуралья // Вестник Московского университета. Серия XXIII: Антропология. 2018. № 3. С. 55–60. doi: 10.32521/2074-8132.2018.3.055-060

8. Левкович М.А., Андреева В.О., Хошаби К.Э. Дисбаланс продукции цитокинов при аменорее у девочек-подростков с ожирением // XIX Российская научно-практическая конференция с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении — дни клинической лабораторной диагностики на Дону». Ноябрь 20, 2020; Ростов-на-Дону. Ростовский государственный медицинский университет, 2020. С. 30–32.
9. Magalhaes A.C.L., Pierucci A.P., Oliveira M.N., et al. Relationship of age at menarche and serum leptin with the metabolically unhealthy phenotype in adolescents // *Nutr Hosp.* 2021. Vol. 38, N 1. P. 29–35. doi: 10.20960/nh.03050
10. Barros B.S., Kuschner M.C., Bloch K.V., Silva T.L. ERICA: age at menarche and its association with nutritional status // *J Pediatr (Rio J)*. 2019. Vol. 95. P. 106–111. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.004
11. Moore JB, Boesch C. Getting energy balance right in an obesogenic world // *Proc Nutr Soc.* 2019. Vol. 78, N 3. P. 259–261. doi: 10.1017/S0029665118002720
12. Rosenfield R.L. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications // *J Clin Endocrinol Metab.* 2013. Vol. 98, N 9. P. 3572–3583. doi: 10.1210/jc.2013-1770
13. Tang Y., Chen Y., Feng H., et al. Is body mass index associated with irregular menstruation: a questionnaire study? // *BMC Womens Health.* 2020. Vol. 20, N 1. P. 226. doi: 10.1186/s12905-020-01085-4
14. Левкович М.А., Андреева В.О., Хошаби К.Э. Роль толл-подобных рецепторов и полиморфизма их генов в патогенезе овариальной дисфункции у девочек-подростков с ожирением // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2020. Т. 16, № 3. С. 64–72. doi: 10.33029/1816-2134-2020-16-3-64-72
15. Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонок М.В., Гвозденко Т.А. Толл-подобные рецепторы в патофизиологии ожирения // *Ожирение и метаболизм.* 2020. Т. 17, № 1. С. 56–63. doi: 10.14341/omet10336
16. Сумеркина В.А., Телешева Л.Ф., Головнева Е.С., и др. Цитокиновый профиль и содержание адипокинов у пациентов молодого возраста с избыточной массой тела и ожирением // *Сибирский медицинский журнал.* 2015. Т. 135, № 4. С. 44–47.
17. Микитюк М.Р., Хижняк О.О. Синдром гиперандрогении: диагностика и лечение с позиций клинической эндокринологии // *Международный эндокринологический журнал.* 2020. Т. 16, № 8. С. 662–668. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222887
18. Левкович М.А., Андреева В.О., Линде В.А., Билим М.В., Хошаби К.Э. Новые иммунологические аспекты инсулинорезистентности при ожирении у девочек-подростков (аналитический обзор) // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2015. № 1. С. 58–66.
19. Друцкая М.С., Носенко М.А., Атретханы К.С., Ефимов Г.А., Недоспасов Г.А. Интерлейкин-6 — от молекулярных механизмов передачи сигнала к физиологическим функциям и терапевтическим мишеням // *Молекулярная биология.* 2015. Т. 49, № 6. С. 937. doi: 10.7868/S0026898415060063
20. Thomas D., Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue // *Metabolism.* 2017. Vol. 72. P. 120–143. doi: 10.1016/j.metabol.2017.04.005
21. Zachurzok A., Pasztak-Opilka A., Gawlik A.M. Depression, anxiety and self-esteem in adolescent girls with polycystic ovary syndrome // *Ginekol Pol.* 2021. doi: 10.5603/GP.a2021.0042
22. Zakeri A., Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1027. doi: 10.3389/fimmu.2018.01027
23. Левкович М.А., Андреева В.О., Крукиер И.И., Хошаби К.Э., Никушина А.А. Показатели TNF-А и STNF-R1 у девочек-подростков с ожирением и олигоменореей // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2021. Т. 66, № S4. С. 37.
24. Петров Ю.А., Пузикова О.З., Московкина А.В., Попова В.А., Зулпикарова М.Ю. Ожирение как потенциальный фактор гиперандрогенизма у девочек-подростков // *Главный врач Юга России.* 2021. № 4. С. 48–53.
25. Халилова Г.М., Камилова Н.М. Анализ и оценка гормонального статуса у девушек-подростков при ожирении // *Национальное здоровье.* 2018. № 3. С. 93–97.
26. Laru J., Nedelec R., Koivuho E., et al. BMI in childhood and adolescence is associated with impaired reproductive function — a population-based cohort study from birth to age 50 years // *Hum Reprod.* 2021. Vol. 36, N 11. P. 2948–2961. doi: 10.1093/humrep/deab164
27. Wang Y.X., Shan Z., Arvizo M., et al. Associations of Menstrual Cycle Characteristics Across the Reproductive Life Span and Lifestyle Factors With Risk of Type 2 Diabetes // *JAMA Netw Open.* 2020. Vol. 3, N 12. P. e2027928. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27928
28. Abarca-Gómez L., Abdeen Z.A., Hamid Z.A., et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 1289 million children, adolescents, and adults // *Lancet.* 2017. Vol. 390. P. 2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
29. Wong S.K., Chin K.Y., Ima-Nirwana S. Toll-like Receptor as a Molecular Link between Metabolic Syndrome and Inflammation: A Review // *Curr Drug Targets.* 2019. Vol. 20, N 12. P. 1264–1280. doi: 10.2174/1389450120666190405172524
30. Akhter N., Madhoun A., Arefanian H., et al. Oxidative Stress Induces Expression of the Toll-Like Receptors (TLRs) 2 and 4 in the Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Metabolic Inflammation // *Cell Physiol Biochem.* 2019. Vol. 53, N 1. P. 1–18. doi: 10.33594/00000117
31. De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation // *Cytokine.* 2015. Vol. 74, N 2. P. 181–189. doi: 10.1016/j.cyto.2015.02.025
32. Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014. Т. 14, № 2. С. 43–51.
33. He Y., Tian J., Blizzard L., et al. Associations of childhood adiposity with menstrual irregularity and polycystic ovary syndrome in adulthood: the Childhood Determinants of Adult Health Study and the Bogalusa Heart Study // *Hum Reprod.* 2020. Vol. 35, N 5. P. 1185–1198. doi: 10.1093/humrep/deaa069
34. Андреева В.О., Заика В.Г., Ткаченко Н.В., Линде В.А., Лев Л.М. Психопатологические нарушения в генезе олигоменореи у подростков с ожирением // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2017. № 2–3. С. 63–72.
35. Разина А.О., Руненко С.Д., Ачкасов Е.Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире // *Вестник РАМН.* 2016. Т. 71, № 2. С. 154–159. doi: 10.15690/vramn655

REFERENCES

1. Russian Association of Endocrinologists. *Diagnosis and treatment of obesity in children and adolescents. Clinical recommendations*. Moscow; 2020. Available from: https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/ozhirenie_27.03.2020.pdf (In Russ).
2. Bolotova NV, Timofeeva SV, Polyakov VK, et al. The role of kisspeptin in menstrual disorders in adolescent girls. Treatment of clinically manifested endocrine abnormalities. *Doctor.Ru*. 2020;19(2):13–19. (In Russ). doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-13-19
3. Demidova TJu, Grickevich EJu. The role of obesity in the development of reproductive disorders and the possibility of overcoming risks. *Russian Medical Journal*. 2018;26(11):105–109. (In Russ).
4. Andreeva VO, Khoshabi KJe, Andreeva SS, Shukhardina TA. Risk factors for the formation of ovarian dysfunction in adolescents with obesity. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2019;15(3):22–32. (In Russ). doi: 10.24411/1816-2134-2019-13003
5. Adamyan LV, Makiiian ZN, Glybina TM, Sibirskaia EV, Ploshkina AA. Diagnosis and management of PCOS predictors in adolescent patients. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2014;(5):52–56. (In Russ).
6. Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA, et al. Obesity in adolescents in Russia. *Obesity and Metabolism*. 2006;3(4):30–34. (In Russ). doi: 10.14341/2071-8713-5141
7. Lir DN, Kozlov AI, Vershubsky GG, et al. Overweight and obesity in children 7–17 years old in Northwestern Russia and the Cis-Urals. *Moscow University Anthropology Bulletin*. 2018;(3):55–60. (In Russ). doi: 10.32521/2074-8132.2018.3.055-060
8. Levkovich MA, Andreeva VO, Hoshabi KE. Imbalance of cytokine production in amenorrhea in obsessed girls. Proceedings of the XIX Russian science conference «Obmen veshchestv pri adaptatsii i povrezhdenii — dni klinicheskoi laboratornoi diagnostiki na Donu»; 2020 Nov 20; Rostov-on-Don. Rostov State Medical University, 2020:30–32. (In Russ).
9. Magalhaes ACL, Pierucci AP, Oliveira MN, et al. Relationship of age at menarche and serum leptin with the metabolically unhealthy phenotype in adolescents. *Nutr Hosp*. 2021;38(1):29–35. doi: 10.20960/nh.03050
10. Barros BS, Kuschnir MC, Bloch KV, Silva TL. ERICA: age at menarche and its association with nutritional status. *J Pediatr*. (Rio J). 2019;95:106–111. doi: 10.1016/j.jped.2017.12.004
11. Moore JB, Boesch C. Getting energy balance right in an obesogenic world. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(3):259–261. doi: 10.1017/S0029665118002720
12. Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3572–3583. doi: 10.1210/jc.2013-1770
13. Tang Y, Chen Y, Feng H, et al. Is body mass index associated with irregular menstruation: a questionnaire study? *BMC Womens Health*. 2020;20(1):226. doi: 10.1186/s12905-020-01085-4
14. Levkovich MA, Andreeva VO, Khoshabi KE. The role of toll-like receptors and the polymorphism of their genes in the pathogenesis of ovarian dysfunction in adolescent girls with obesity. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2020;16(3):64–72. (In Russ). doi: 10.33029/1816-2134-2020-16-3-64-72
15. Kytikova OYu, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. Toll-like receptors in the pathophysiology of obesity. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(1):56–63. (In Russ). doi: 10.14341/omet10336
16. Sumerkina VA, Telesheva LF, Golovneva ES, et al. Cytokine profile and adipokine levels in young patients with overweight and obesity. *Siberian Medical Journal* (Irkutsk). 2015;135(4):44–47. (In Russ).
17. Mikityuk MR, Khizhnyak OO. Hyperandrogenism syndrome: diagnosis and treatment from the position of clinical endocrinology. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2020;16(8):662–668. (In Russ). doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222887
18. Levkovich MA, Andreeva VO, Linde VA, Bilim MV, Khoshabi KE. New immunological aspects of insulin resistance in obese in adolescent girls (analytical review). *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2015;(1):58–66. (In Russ).
19. Drutskaya MS, Nosenko MA, Atretkhany KS. Interleukin-6: from molecular mechanisms of signal transduction to physiological properties and therapeutic targeting. *Molekular Biology*. 2015;49(6):937. (In Russ). doi: 10.7868/S0026898415060063
20. Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism*. 2017;72:120–143. doi: 10.1016/j.metabol.2017.04.005
21. Zachurzok A, Pasztak-Opilka A, Gawlik AM. Depression, anxiety and self-esteem in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol*. 2021. doi: 10.5603/GP.a2021.0042
22. Zakeri A, Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models. *Front Immunol*. 2018;9:1027. doi:10.3389/fimmu.2018.01027
23. Levkovich MA, Andreeva VO, Krukier II, Khoshabi KE, Nikashina AA. TNF- α and STNF-R1 in adolescent girls with obesity and oligomenorrhea. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2021;66(S4):37. (In Russ).
24. Petrov JuA, Puzikova OZ, Moskovkina AV, Popova VA, Zulpikarova MY. Obesity as a Potential Factor of Hyperandrogenism in Adolescent Girls. *Glavnyi vrach Yuga Rossii*. 2021;4:48–53. (In Russ).
25. Khalilova GM, Kamilova NM. Analysis and evaluation of hormonal status in girls-adolescents in obesity. *National Health*. 2018;(3):93–97. (In Russ).
26. Laru J, Nedelec R, Koivuaho E, et al. BMI in childhood and adolescence is associated with impaired reproductive function — a population-based cohort study from birth to age 50 years. *Hum Reprod*. 2021;36(11):2948–2961. doi: 10.1093/humrep/deab164
27. Wang YX, Shan Z, Arvizu M, et al. Associations of Menstrual Cycle Characteristics Across the Reproductive Life Span and Lifestyle Factors With Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2027928. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27928
28. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 1289 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3

- 29.** Wong SK, Chin KY, Ima-Nirwana S. Toll-like Receptor as a Molecular Link between Metabolic Syndrome and Inflammation: A Review. *Curr Drug Targets*. 2019;20(12):1264–1280. doi: 10.2174/1389450120666190405172524
- 30.** Akhter N, Madhoun A, Arefanian H, et al. Oxidative Stress Induces Expression of the Toll-Like Receptors (TLRs) 2 and 4 in the Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Metabolic Inflammation. *Cell Physiol Biochem*. 2019;53(1):1–18. doi: 10.33594/000000117
- 31.** De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine*. 2015;74(2):181–189. doi: 10.1016/j.cyto.2015.02.025
- 32.** Kovaleva YuV. The role of obesity in the development of menstrual and reproductive disorders. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(2):43–51. (In Russ).
- 33.** He Y, Tian J, Blizzard L, et al. Associations of childhood adiposity with menstrual irregularity and polycystic ovary syndrome in adulthood: the Childhood Determinants of Adult Health Study and the Bogalusa Heart Study. *Hum Reprod*. 2020;35(5):1185–1198. doi: 10.1093/humrep/deaa069
- 34.** Andreeva VO, Zaika VG, Tkachenko NV, Linde VA, Lev LM. Psychopathological disorders in the genesis of oligomenorrhea in adolescents with obesity. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2017;(2–3):63–72. (In Russ).
- 35.** Razina AO, Runenko SD, Achkasov EE. Obesity: Current Global and Russian trends. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(2):154–159. (In Russ). doi: 10.15690/vramn655

ОБ АВТОРАХ

***Свидинская Евгения Александровна**, к.м.н., ассистент каф. акушерства и гинекологии № 1; адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2368-1932>; e-mail: svidinskaya@gmail.com

Агеев Михаил Борисович, к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-804X>; e-mail: ageev_m_b@staff.sechenov.ru

Палеева Наталья Вячеславовна, студентка V курса; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7842-479X>; e-mail: npaleeva4@gmail.com

Мухаева Валерия Арифовна, студентка V курса; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5507-3299>; e-mail: vvaleriamuhaeva@gmail.com

Соснова Елена Алексеевна, д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>; eLibrary SPIN-код: 6313-9959; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

***Evgeniya A. Svidinskaya**, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant at Department of Obstetrics and Gynecology № 1; address: 8 Trubetskaya str., build. 2, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2368-1932>; e-mail: svidinskaya@gmail.com

Mikhail B. Ageev, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-804X>; e-mail: ageev_m_b@staff.sechenov.ru

Natal'ya V. Paleeva, V-year student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7842-479X>; e-mail: npaleeva4@gmail.com

Valeriya A. Mukhaeva, V-year student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5507-3299>; e-mail: vvaleriamuhaeva@gmail.com

Elena A. Sosnova, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>; eLibrary SPIN-code: 6313-9959; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

DOI 10.17816/2313-8726-2022-9-2-103-109

Применение комбинации метформина и статинов у женщин с синдромом поликистозных яичников: современный взгляд на проблему

А.Л. Унанян, Л.Г. Пивазян, А.В. Чугунова, А.А. Сиordia, А.И. Ищенко

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В статье рассматривается вопрос эффективности применения комбинации статинов и метформина для лечения гиперандрогении при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ).

Цель работы — провести анализ современных научных данных о влиянии комбинации статинов и метформина на клинические и лабораторные показатели гиперандрогении, объём яичников и регулярность менструального цикла у женщин с СПКЯ, а также оценить возможность их применения для лечения женщин с этим заболеванием.

Проведён контент-анализ результатов ретроспективных и проспективных исследований, метаанализов и систематических обзоров, представленных на ClinicalTrials.gov, PROSPERO, среди публикаций Международного эндокринологического общества, а также в открытых электронных базах научной литературы Google Академия (Google Scholar), PubMed и Cochrane Library. Были отобраны рандомизированные контролируемые клинические исследования (РКИ), метаанализы и систематические обзоры, в которых участвовали женщины с СПКЯ, получавшие отдельно или в комбинации метформин и статины для снижения уровня андрогенов и улучшения регулярности менструального цикла.

Приведённые исследования показали определённую эффективность статинов в уменьшении лабораторных проявлений гиперандрогении. Также продемонстрировано положительное влияние их комбинации с метформином на инсулинорезистентность и в целом высокую эффективность такой схемы лечения для уменьшения лабораторных и клинических проявлений гиперандрогении у женщин с СПКЯ, уменьшения объёма яичников и увеличения частоты менструаций.

Ввиду возможного отрицательного влияния статинов на инсулинорезистентность и повышенный риск развития сахарного диабета у женщин с СПКЯ, нельзя рекомендовать их изолированное применение пациенткам с таким заболеванием. При этом, учитывая продемонстрированную эффективность комбинации статинов и метформина, следует провести дальнейшие исследования для определения дозы препаратов и других особенностей их применения.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; ановуляция; метформин; статины; гинекология.

Как цитировать:

Унанян А.Л., Пивазян Л.Г., Чугунова А.В., Сиordia А.А., Ищенко А.И. Применение комбинации метформина и статинов у женщин с синдромом поликистозных яичников: современный взгляд на проблему // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 2. С. 103–109. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-103-109

DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-103-109

The use of a combination of metformin and statins in women with polycystic ovary syndrome: a modern view of the problem

Ara L. Unanyan, Laura G. Pivazyan, Arina V. Chugunova, Archil A. Siordiya, Anatoliy I. Ishchenko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article discusses the effectiveness of the combination of statins and metformin for hyperandrogenism treatment in polycystic ovary syndrome (PCOS).

This study aimed to analyze the current scientific data on the effect of the combination of statins and metformin on the clinical and laboratory indicators of hyperandrogenism, ovarian volume, and menstrual cycle regularity and assess their use in the treatment of women with PCOS.

Results of retrospective and prospective studies, meta-analyses, and systematic reviews at ClinicalTrials.gov, PROSPERO, among the publications of the International Endocrinological Society, as well as in open electronic databases of scientific literature Google Scholar, PubMed, and Cochrane Library were analyzed. Randomized controlled trials (RCTs), meta-analyses, and systematic reviews that involve women with PCOS who received metformin and statins alone or in combination for androgen level reduction and menstrual cycle regularity improvement were selected.

These studies have shown certain effectiveness of statins in reducing the laboratory manifestations of hyperandrogenism. The positive effect of their combination with metformin on insulin resistance and, generally, the high effectiveness of such treatment regimen to reduce laboratory and clinical manifestations of hyperandrogenism in women with PCOS, reduce ovarian volume, and increase menstruation frequency was also demonstrated.

Their isolated use cannot be recommended for patients with PCOS due to the possible negative effect of statins on insulin resistance and an increased risk of developing diabetes. Further, given the demonstrated effectiveness of the combination of statins and metformin, further studies should be conducted to determine the dose of drugs and other features of their use.

Keywords: polycystic ovary syndrome; anovulation; metformin; statins; gynecology.

To cite this article:

Unanyan AL, Pivazyan LG, Chugunova AV, Siordiya AA, Ishchenko AI. The use of a combination of metformin and statins in women with polycystic ovary syndrome: a modern view of the problem. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(2):103–109. (In Russ).

doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-103-109

Received: 06.12.2021

Accepted: 25.02.2022

Published: 25.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — серьёзная проблема современной гинекологии, заболевание с репродуктивными, метаболическими и психологическими особенностями, одно из наиболее распространённых у женщин репродуктивного возраста. В зависимости от используемых диагностических критериев данное заболевание встречается в этой группе в 6–10% случаев [1].

Роттердамские диагностические критерии СПКЯ у взрослых, поддерживаемые Международным руководством по лечению СПКЯ, определяют данное заболевание следующим образом — два из перечисленных критериев: клинический или биохимический гиперандрогенизм, овуляторная дисфункция или поликистоз яичников на УЗИ. Подчёркивается, что при наличии нерегулярных менструальных циклов и гиперандрогении УЗИ-критерий не является обязательным для диагностики [2]. И действительно, именно СПКЯ часто становится причиной нерегулярных менструаций — среди женщин, имеющих нарушения менструального цикла, частота выявления СПКЯ достигает 46,4%. СПКЯ также занимает ведущее место среди причин клинических проявлений гиперандрогении у пациенток, составляя 72,1–82% [3]. Клиническая гиперандрогения, проявляющаяся гирсутизмом, акне и алопецией, наносит особый ущерб качеству жизни молодых женщин, не планирующих беременность.

Международным руководством по лечению СПКЯ в качестве первой линии фармакологического лечения нарушений менструального цикла и гиперандрогении рекомендована монотерапия комбинированными гормональными контрацептивами (КГК) [2]. Для определения возможности использования данного метода лечения ВОЗ предложены 4 категории приемлемости применения КГК у женщин. Так, выявление у женщины состояний, относящихся к 3-й категории приемлемости, означает, что риск превышает полезные эффекты от использования и лечение не рекомендовано. Выявление состояний, относящихся к 4-й категории, означает, что применение КГК несёт опасный риск для здоровья и применение КГК недопустимо. Речь идёт о таких состояниях, как артериальная гипертензия, тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе у пациентки или её близких родственников, установленные тромбогенные мутации, антифосфолипидный синдром (АФС), ИБС, инсульт, осложнённые пороки сердца, мигрени с аурой, получаемая противосудорожная терапия, заболевания жёлчного пузыря [4].

Международное руководство гласит, что при плохой переносимости КГК у женщин, не планирующих беременность, возможно применение антиандрогенов, но в настоящее время не рекомендует ни один из них из-за недостаточной изученности их использования при СПКЯ [3].

Цель работы — провести анализ современных научных данных о влиянии статинов и метформина на клинические и лабораторные показатели больных с гиперандрогенией,

объём яичников и регулярность менструального цикла у женщин с СПКЯ, а также оценить возможность их применения для лечения женщин с этими заболеваниями.

С 10.04.2021 по 10.06.2021 г. проведён контент-анализ результатов ретроспективных и проспективных исследований, метаанализов и систематических обзоров, представленных во всемирной базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov, в международном проспективном регистре систематических обзоров PROSPERO, среди публикаций Международного эндокринологического общества, а также в открытых электронных базах научной литературы Google Академия (Google Scholar), PubMed и Cochrane Library.

Для обзора отбирали рандомизированные контролируемые клинические исследования (РКИ), метаанализы и систематические обзоры, в которых участвовали женщины с СПКЯ, получавшие отдельно или в комбинации метформин и статины для снижения уровня андрогенов и улучшения регулярности менструального цикла. Мы исключили из поиска работы, рассматривающие другие причины гиперандрогении или влияние других медикаментозных средств.

МЕТФОРМИН В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Согласно Международному руководству по диагностике и лечению СПКЯ от 2018 года, метформин в дополнение к модификации образа жизни может быть рекомендован взрослым женщинам с СПКЯ для коррекции избыточного веса, лечения гормональных и метаболических исходов [2]. Однако в данном клиническом руководстве не рекомендуется применение каких-либо препаратов как антиандрогенных из-за недостатка данных об их эффективности.

В 2020 году J. Sun и соавт. опубликовали метаанализ, включавший 13 исследований, сравнивающих применение метформина с модификацией образа жизни (МОЖ) или с комбинацией приёма препарата и МОЖ. Показано, что применение чистого метформина более эффективно в отношении снижения уровня тестостерона в крови, а комбинация применения метформина и модификации образа жизни значительно увеличивает частоту менструаций. Однако авторы признали такую терапию спорной: в 7 из 13 исследований сообщалось о побочных эффектах метформина, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — диарее, отёке живота и метеоризме, а также о головных болях, головокружении и выпадении волос [5].

СТАТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Учитывая высокую частоту побочных эффектов со стороны ЖКТ у женщин, применяющих метформин, а также

его спорную эффективность в сравнении с изменением образа жизни, что представляется более безопасным, нашей группе исследователей особенно интересно потенциальное применение статинов как в отдельности, так и совместно с метформинном. К тому же всё чаще в различных работах демонстрируется эффективность статинов, превосходящая результаты применения метформина, в снижении гиперандрогении, уменьшении объёма яичников и увеличении частоты менструаций.

Так, в 2011 году В. Banaszewska и соавт. в медицинском университете г. Познань включили 139 женщин с СПКЯ в РКИ и разделили их на три группы вмешательства: 1-я и 2-я группа получали симвастилин и метформин соответственно, 3-я группа — комбинацию препаратов. По истечении 3 месяцев общее количество тестостерона значительно снизилось во всех группах: на 25,6% в первых двух группах и на 20,1% в группе с комбинацией препаратов. И симвастилин, и метформин уменьшили проявления гирсутизма и сделали менструальный цикл более регулярным. При этом симвастилин значительно увеличил количество менструаций, а в отдалённом периоде (через 6 мес) был более эффективен в снижении всех проявлений гиперандрогении (уровня общего и свободного тестостерона, а также гирсутизма и акне) и уменьшении объёма яичников [6].

Т. Kazerooni и соавт. провели сравнение эффектов комбинации метформина плюс симвастилин с комбинацией метформина плюс плацебо. В исследование включили 84 женщины с СПКЯ, случайным образом разделив их на две группы вмешательства. В группе с комбинацией симвастилина и метформина через 12 нед. наблюдалось более значительное снижение уровня общего тестостерона в крови (на 25,5% в 1-й группе против 16,8% во 2-й группе). Учёные также отметили, что у пациенток этой группы наблюдалось улучшение инсулинорезистентности (ИР) [7].

Однако при проведении систематических обзоров и метаанализов данные об эффективности препаратов разнятся. М.И. Shawish и соавт. оценили результаты шести РКИ и достоверно показали, что аторвастатин снижает уровень общего тестостерона, а также уровень дегидроэпиандростерона сульфата, андростендиона и индекса свободных андрогенов. При этом не получено доказательств относительно регуляции менструального цикла, влияния на гирсутизм или акне. Учёными отмечено также, что не было зарегистрировано никаких значимых побочных эффектов терапии [8]. В исследовании совместно рассматривались симвастилин и аторвастатин. В противовес подобным работам, демонстрирующим положительное влияние статинов на гиперандрогению у женщин с СПКЯ, в 2015 году J. Sun и соавт. опубликовали метаанализ, включавший 9 исследований влияния статинов, метформина и их комбинации на течение СПКЯ. Сделан вывод об отсутствии снижения уровня общего тестостерона в итоге лечения во всех группах [9].

На наш взгляд, главной причиной гетерогенности результатов в данном случае является совместная оценка в метаанализе J. Sun и соавт. эффективности различных статинов в различных дозах: аторвастатина, симвастилина и даже розувастатина, относящегося к другой фармакологической подгруппе статинов.

При подборе для метаанализа исследований, более однородных по виду вмешательства, в целом ряде работ получены совершенно однозначные результаты. Так, в 2020 году Н.Н. Almalki и соавт. опубликовали метаанализ, в который вошли 9 РКИ и 613 пациенток с СПКЯ. В нём отдельно оценили эффекты различных статинов и их комбинации с метформинном. Авторы отметили, что первоначально они объединили аторвастатин и симвастилин в одну группу (статины), однако это привело к существенной несогласованности ($p < 0,05$), после чего группу со статинами разделили на две группы. Аторвастатин был более эффективен в снижении уровня тестостерона по сравнению с симвастином (MD $-2,88$; 95%CrI $-3,85$; $-1,92$), комбинацией симвастилина с метформинном (MD $-2,93$; 95%CrI $-3,79$; $-2,06$), метформинном (MD $-2,97$; 95%CrI $-3,69$; $-2,25$), модификацией образа жизни (MD $-3,02$; 95%CrI $-3,87$; $-2,18$) и плацебо (MD $-3,04$; 95%CrI $-3,56$; $-2,53$) [10]. К основным недостаткам данного сетевого метаанализа относится значительная неоднородность включённых исследований. В девяти РКИ использовались различные исходные характеристики участниц исследований, а также различные диагностические критерии поликистоза. Всё это могло повлиять на результат, тем не менее это одна из немногих подобных работ за последнее время, оценивающая одновременно такое количество вмешательств.

Подтверждает данное предположение опубликованный в 2021 году метаанализ J. Meng и соавт., показавший, что применение комбинации симвастилина с метформинном в пяти РКИ было эффективно в снижении уровня общего тестостерона в крови. И более того, оно оказалось эффективнее, чем использование чистого метформина. И оба вида лечения дали положительные результаты в виде достоверного уменьшения объёма яичников и увеличения частоты менструаций [11].

Доступные авторам метаанализы и систематические обзоры включали исследования с применением метформина и статинов до 3 и до 6 месяцев [10, 11], и в них не было включено ни одного исследования с более длительным приёмом препаратов и оценкой их эффекта.

В 2018 году опубликованы результаты более длительного исследования, проведённого Е. Seyam и соавт. и включавшего 200 женщин с СПКЯ, которых случайным образом разделили на три группы вмешательства: группу метформина, группу симвастилина и группу комбинации препаратов. Показатели тестостерона, гирсутизма, объём яичников и спонтанная овуляция значительно улучшились в группе с комбинацией препаратов. Именно в группе комбинированной терапии также значительно вырос

уровень чувствительности к инсулину у тех женщин, у которых выявлена ИР на старте исследования, даже выше, чем в группе метформина. Исследователи оценили исход лечения через 12 мес как кумулятивный и достигший максимума результатов именно к этому времени [12].

Говоря о пользе статинов для женщин с СПКЯ, необходимо отметить и их побочные эффекты. Они были оценены N. Sattar и соавт. в метаанализе, включившем 13 РКИ и 91 140 пациенток. Терапия статинами связана со слегка повышенным риском развития сахарного диабета в общей популяции [13]. Учитывая, что этот риск низок как в абсолютном выражении, так и по сравнению со снижением риска коронарных событий, что является их основным эффектом, не рекомендуется изменять схему лечения у пациенток с сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким сердечно-сосудистым риском. Однако наличие СПКЯ у женщин уже само по себе фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа. Это в очередной раз доказано в крупном длительном когортном исследовании K.J. Ryu и соавт. (2021), включившем 6811 женщин и показавшем, что в группе с СПКЯ риск развития СД 2-го типа был в 2,6 раза выше, чем в контрольной группе [14]. Это связано с высокой распространённостью среди таких пациенток ИР, которая по данным систематического обзора A. Sampath Kumar и соавт. является определяющим фактором в патофизиологии сахарного диабета 2-го типа [15]. Непосредственно распространённость ИР у взрослых женщин с СПКЯ по данным S.F. de Medeiros и соавт. может достигать 18,2% [16].

В одном из уже приведённых метаанализов показано, что изолированное применение статинов отрицательно влияет на метаболизм глюкозы у пациенток с СПКЯ. Этот вывод может быть обусловлен следующими причинами. Во-первых, статины могут повреждать функцию эндотелия через потерю защитного ангиогенного и антипролиферативного эффекта адипонектина, что приводит к нарушению чувствительности к инсулину. Во-вторых, статины снижают уровень холестерина, опосредованного фарнезоидным X-рецептором, дефицит которого связан с ИР. В-третьих, липофильные статины, возможно, поглощаются внепечёночными клетками; эти статины могут дерегулировать метаболизм холестерина, тем самым ослабляя функцию β -клеток и ухудшая ИР [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные механизмы отрицательного влияния статинов на течение инсулинорезистентности и приведённая статистика, указывающая на повышенный риск развития СД у женщин с СПКЯ, не позволяют рекомендовать их изолированное применение таким пациенткам. Однако в приведённых РКИ [7, 12] показано положительное влияние их комбинации с метформином на ИР.

Также в одном из четырёх приведённых метаанализов, оценивающих эффективность метформина, статинов и их

комбинации, проанализировано уменьшение объёма яичников и увеличение частоты менструаций [8–11]. Данный метаанализ, в который включены 247 участниц, показал, что метформин и его комбинация со статинами одинаково эффективны в улучшении этих показателей [11].

В трёх метаанализах сравнивали эффективность изолированного применения метформина и комбинации метформина со статинами для снижения гиперандрогении [9–11], при этом два из трёх метаанализов, включившие 613 и 247 пациенток, показали, что оба варианта лечения эффективны для снижения гиперандрогении, однако комбинация со статинами дала лучшие результаты [10, 11]. В одном из них, где оценивалось 245 участниц, ни один из вариантов лечения не был эффективен [9].

В обоих метаанализах, оценивающих эффективность изолированного применения статинов в снижении гиперандрогении, была продемонстрирована их эффективность [8, 10]. В них рассмотрено лечение 265 и 613 женщин соответственно. В одном из этих двух метаанализов показано, что применение статинов более эффективно, чем комбинация с метформином или только метформин [10].

Таким образом, учитывая приведённые данные об эффективности комбинации метформина и статинов в уменьшении гиперандрогении, объёма яичников и увеличения частоты менструаций у женщин с СПКЯ, а также все недостатки представленных систематических обзоров и метаанализов, рано рекомендовать эту комбинацию к назначению пациенткам с поликистозом. Необходимо проведение более крупных РКИ, а также наблюдательных проспективных исследований, а затем систематических обзоров и метаанализов с узкими критериями включения и исключения во избежание неоднородности входящих в них исследований, с последующей оценкой дозы препаратов и других особенностей их применения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz B.O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Hum Reprod*. 2016. Vol. 31, N 12. P. 2841–2855. doi: 10.1093/humrep/dew218
- Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome // *Clin Endocrinol. (Oxf.)* 2018. Vol. 89, N 3. P. 251–268. doi: 10.1111/cen.13795
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Гаспарян С.А., и др. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). Москва, 2015. 22 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26714379>. Дата обращения: 25.02.2022.
- Всемирная организация здравоохранения. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. 5-е издание. 2015. Режим доступа: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/ru/. Дата обращения: 25.02.2022.
- Kim C.H., Chon S.J., Lee S.H. Effects of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition: A systematic review and meta-analysis // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 7802. doi: 10.1038/s41598-020-64776-w
- Banaszewska B., Pawelczyk L., Spaczynski R.Z., Duleba A.J. Effects of simvastatin and metformin on polycystic ovary syndrome after six months of treatment // *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 96, N 11. P. 3493–3501. doi: 10.1210/jc.2011-0501
- Kazerooni T., Shojaei-Baghini A., Dehbashi S., et al. Effects of metformin plus simvastatin on polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Fertil Steril*. 2010. Vol. 94, N 6. P. 2208–2213. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.045
- Shawish M.I., Bagheri B., Musini V.M., Adams S.P., Wright J.M. Effect of atorvastatin on testosterone levels // *Cochrane Database Syst Rev*. 2021. Vol. 1, N 1. P. CD013211. doi: 10.1002/14651858.CD013211.pub2
- Sun J., Yuan Y., Cai R., et al. An investigation into the therapeutic effects of statins with metformin on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ Open*. 2015. Vol. 5, N 3. P. e007280. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007280
- Almalki H.H., Alshibani T.M., Alhifany A.A., Almohammed O.A. Comparative efficacy of statins, metformin, spironolactone and combined oral contraceptives in reducing testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis of randomized clinical trials // *BMC Womens Health*. 2020. Vol. 20, N 1. P. 68. doi: 10.1186/s12905-020-00919-5
- Meng J., Zhu Y. Efficacy of simvastatin plus metformin for polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021. Vol. 257. P. 19–24. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.070
- Seyam E., Hefzy E. Long-term effects of combined simvastatin and metformin treatment on the clinical abnormalities and ovulation dysfunction in single young women with polycystic ovary syndrome // *Gynecol Endocrinol*. 2018. Vol. 34, N 12. P. 1073–1080. doi: 10.1080/09513590.2018.1490405
- Sattar N., Preiss D., Murray H.M., et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // *Lancet*. 2010. Vol. 375, N 9716. P. 735–742. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6
- Ryu K.J., Kim M.S., Kim H.K., et al. Risk of type 2 diabetes is increased in nonobese women with polycystic ovary syndrome: the National Health Insurance Service–National Sample Cohort Study // *Fertil Steril*. 2021. Vol. 115, N 6. P. 1569–1575. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.018
- Sampath Kumar A., Maiya A.G., Shastry B.A., et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis // *Ann Phys Rehabil Med*. 2019. Vol. 62, N 2. P. 98–103. doi: 10.1016/j.rehab.2018.11.001
- De Medeiros S.F., de Medeiros M.A.S., Barbosa B.B., Yamamoto M.M.W., Maciel G.A.R. Comparison of metabolic and obesity biomarkers between adolescent and adult women with polycystic ovary syndrome // *Arch Gynecol Obstet*. 2021. Vol. 303, N 3. P. 739–749. doi: 10.1007/s00404-020-05867-x

REFERENCES

- Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz B.O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2841–2855. doi: 10.1093/humrep/dew218
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol. (Oxf.)* 2018;89(3):251–268. doi: 10.1111/cen.13795
- Adamyan LV, Andreeva EN, Gasparyan SA, et al. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). Moscow, 2015. 22 p. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26714379>. (In Russ).
- World Health Organization. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 5th ed. 2015. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158> (In Russ).
- Kim CH, Chon SJ, Lee SH. Effects of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):7802. doi: 10.1038/s41598-020-64776-w
- Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, Duleba AJ. Effects of simvastatin and metformin on polycystic ovary syndrome after six months of treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3493–3501. doi: 10.1210/jc.2011-0501
- Kazerooni T, Shojaei-Baghini A, Dehbashi S, et al. Effects of metformin plus simvastatin on polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2208–2213. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.045
- Shawish MI, Bagheri B, Musini VM, Adams SP, Wright JM. Effect of atorvastatin on testosterone levels. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):CD013211. doi: 10.1002/14651858.CD013211.pub2
- Sun J, Yuan Y, Cai R, et al. An investigation into the therapeutic effects of statins with metformin on polycystic ovary syndrome:

a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2015;5(3):e007280. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007280

10. Almaliki HH, Alshibani TM, Alhifany AA, Almohammed OA. Comparative efficacy of statins, metformin, spironolactone and combined oral contraceptives in reducing testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):68. doi: 10.1186/s12905-020-00919-5

11. Meng J, Zhu Y. Efficacy of simvastatin plus metformin for polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;257:19–24. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.070

12. Seyam E, Hefzy E. Long-term effects of combined simvastatin and metformin treatment on the clinical abnormalities and ovulation dysfunction in single young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(12):1073–1080. doi: 10.1080/09513590.2018.1490405

13. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735–742. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6

14. Ryu KJ, Kim MS, Kim HK, et al. Risk of type 2 diabetes is increased in nonobese women with polycystic ovary syndrome: the National Health Insurance Service-National Sample Cohort Study. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1569–1575. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.018

15. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019;62(2):98–103. doi: 10.1016/j.rehab.2018.11.001

16. De Medeiros SF, de Medeiros MAS, Barbosa BB, Yamamoto MMW, Maciel GAR. Comparison of metabolic and obesity biomarkers between adolescent and adult women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(3):739–749. doi: 10.1007/s00404-020-05867-x

ОБ АВТОРАХ

***Унаниян Ара Леонидович**, д.м.н., профессор;
адрес: 119991, г. Москва, Россия;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2283-2356>;
e-mail: 9603526@mail.ru

Пивазян Лаура Горовна, студентка V курса;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6844-3321>;
e-mail: laurapivazyan98@gmail.com

Чугунова Арина Владимировна, студентка VI курса;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6300-6704>;
e-mail: chugunova.av@yandex.ru

Сиordia Арчил Александрович, к.м.н., доцент;
e-mail: 9603526@mail.ru

Ищенко Анатолий Иванович, д.м.н., профессор,
зав. кафедрой акушерства и гинекологии, директор
Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>;
e-mail: 7205502@mail.ru

AUTHORS INFO

***Ara L. Unanyan**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
address: 119991, Moscow, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2283-2356>;
e-mail: 9603526@mail.ru

Laura G. Pivazyan, V-year student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6844-3321>;
e-mail: laurapivazyan98@gmail.com

Arina V. Chugunova, VI-year student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6300-6704>;
e-mail: chugunova.av@yandex.ru

Archil A. Siordiya, MD, Cand. Sci. (Med.),
assistant professor; e-mail: 9603526@mail.ru

Anatoliy I. Ishchenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of the Department of Obstetrics and Gynecology,
Director of the Clinic of Obstetrics and Gynecology
named after V.F. Snegirev;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>;
e-mail: 7205502@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-2-111-119>

Факторы риска пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста

О.А. Данилина^{1,2}, В.Г. Волков¹

¹Тулский государственный университет, Медицинский институт, Тула, Российская Федерация;

²Клиническая больница «РЖД-Медицина», Тула, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Пролапс тазовых органов (ПТО) — это нарушение положения матки или стенок влагалища, проявляющееся смещением половых органов до входа во влагалище или выпадением их за его пределы. Несмотря на более чем вековую историю изучения, ПТО остаётся одной из важных проблем современной гинекологии.

Цель исследования — выявление наиболее значимых факторов риска пролапса тазовых органов, а также ассоциации между ними у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 211 женщин репродуктивного возраста (18–45 лет). На основании клинико-anamnestических данных всех пациенток разделили на две группы: в 1-ю группу, основную ($n=97$), вошли пациентки с пролапсом тазовых органов, во 2-ю группу, контрольную ($n=114$), включили женщин без пролапса.

Результаты. Выявлены значимые факторы риска: индекс массы тела более 23,03 кг/м² (ОШ 6,69; 95% ДИ 3,36–13,34), среднее образование (ОШ 2,41; 95% ДИ 1,37–4,21), образ жизни, связанный с подъёмом тяжестей (ОШ 7,15; 95% ДИ 3,41–15,00), количество беременностей в анамнезе более 3 (ОШ 4,48; 95% ДИ 2,72–8,76), количество вагинальных родов более 2 (ОШ 9,12; 95% ДИ 4,81–17,28), количество абортс более 1 (ОШ 4,34; 95% ДИ 2,40–7,85), максимальная масса тела новорождённого выше 3700 г (ОШ 7,67; 95% ДИ 4,12–14,28), акушерская травма промежности (ОШ 39,27; 95% ДИ 4,79–321,70). Независимыми факторами риска оказались роды (ОШ 8,22; 95% ДИ 2,01–33,58), акушерская травма промежности (ОШ 9,16; 95% ДИ 1,36–61,68) и образ жизни, связанный с поднятием тяжестей (ОШ 37,56, 95% ДИ 3,42–412,40).

Заключение. Установлены значимые независимые факторы риска пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста: вагинальные роды, травма промежности в родах и образ жизни, связанный с поднятием тяжестей. Выявленные факторы риска могут служить основой для разработки системы раннего прогнозирования развития пролапса тазовых органов.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов; репродуктивный возраст; факторы риска; травма промежности в родах.

Как цитировать:

Данилина О.А., Волков В.Г. Факторы риска пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 2. С. 111–119. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-111-119

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-2-111-119>

Risk factors for pelvic prolapse in women of reproductive age

Olga A. Danilina^{1,2}, Valerii G. Volkov¹

¹Tula State University, Medical Institute, Tula, Russian Federation;

²Clinical Hospital "RZD-Medicine", Tula, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Pelvic organ prolapse (POP) is a violation of the position of the uterus or the walls of the vagina, manifested by the displacement of the genitals before entering the vagina or falling out of it. Despite more than a century of history of study, POP remains one of the important problems of modern gynecology.

AIM: This study aimed to identify the most significant risk factors for pelvic organ prolapse and their associations in women of reproductive age.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 211 women of reproductive age (18–45 years). Based on the clinical and anamnestic data, all patients were divided into two groups: the main group ($n=97$), which included patients with pelvic organ prolapse, and the control group ($n=114$), which included women without prolapse.

RESULTS: The following are the identified significant risk factors: body mass index of >23.03 kg/m² (odds ratio [OR]: 6.69; 95% confidence interval [CI]: 3.36–13.34), secondary education (OR: 2.41; 95% CI: 1.37–4.21), lifestyle associated with lift (OR: 7.15; 95% CI: 3.41–15.00), history of >3 pregnancies (OR: 4.48; 95% CI: 2.72–8.76), >2 vaginal birth count (OR: 9.12; 95% CI: 4.81–17.28), >1 abortions (OR: 4.34; 95% CI: 2.40–7.85), maximum newborn body weight of >3700 g (OR: 7.67; 95% CI: 4.12–14.28), and perineal obstetric injury (OR: 39.27; 95% CI: 4.79–321.70). Adequate risk factors were childbirth (OR: 8.22; 95% CI: 2.01–33.58), obstetric trauma (OR: 9.16; 95% CI: 1.36–61.68), and weight lifting-associated lifestyle (OR: 37.56, 95% CI: 3.42–412.40).

CONCLUSION: Significant independent risk factors for pelvic organ prolapse in women of reproductive age have been identified as follows: vaginal childbirth, perineal injury in childbirth, and weight lifting-associated lifestyle. The identified risk factors serve as a basis for the development of an early prognosis system for pelvic prolapse development.

Keywords: pelvic organ prolapse; reproductive age; risk factors; perineal injury in childbirth.

To cite this article:

Danilina OA, Volkov VG. Risk factors for pelvic prolapse in women of reproductive age. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(2): 111–119. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-111-119

ОБОСНОВАНИЕ

Пролапс тазовых органов (ПТО) — это нарушение положения матки или стенок влагалища, проявляющееся смещением половых органов до входа во влагалище или выпадением их за его пределы [1, 2]. Несмотря на более чем вековую историю изучения данной проблемы, ПТО остаётся одной из актуальных тем современной гинекологии и представляет большой интерес как для исследователей, так и для клиницистов. Каждой пятой женщине в течение жизни потребуется хирургическое лечение ПТО. Впоследствии многим из них (6–29%) потребуется дополнительная операция по поводу рецидива заболевания [3].

Пик заболеваемости ПТО приходится на возраст 70–80 лет [4, 5]. Однако до 47% женщин, страдающих данной патологией, находятся в трудоспособном возрасте, и манифестация ПТО зачастую происходит уже в репродуктивном возрасте [6]. По данным отечественных исследований, ПТО наблюдается у 15–30% женщин репродуктивного возраста, и отмечается рост их численности [7–9]. При этом 2–26% молодых женщин имеют пролапс тяжёлой степени [10–12].

ПТО относится к многофакторным заболеваниям. Все факторы риска можно разделить на 4 основные группы: предрасполагающие (генетические факторы, дисплазия соединительной ткани); провоцирующие (роды, особенно травматичные, операции на тазовом дне, гистерэктомия); содействующие — ожирение, запоры, образ жизни и характер трудовой деятельности, заболевания дыхательной системы (например, бронхиальная астма), беременность, а также декомпенсирующие факторы (возраст и состояние гипотиреоза) [13].

Анализ литературы показал неоднозначность и малое число исследований с высоким уровнем доказательности о факторах риска ПТО у женщин репродуктивного возраста. Выявление этих факторов риска связано не только с эпидемиологическим, но и с терапевтическим интересом. Профилактические меры, направленные на некоторые из этих факторов, могут быть применены в широкой практике. Кроме того, знание факторов риска поможет прогнозировать возникновение заболевания.

Целью данного исследования стало выявление наиболее значимых факторов риска ПТО, а также ассоциации между ними у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В кросс-секционном исследовании приняли участие 211 женщин репродуктивного возраста, обратившихся в Клиническую больницу «РЖД-Медицина» г. Тулы с января 2019 по август 2021 г. Все пациентки подписали предварительное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов. Исследование одобрено этическим комитетом Медицинского института Тульского государственного университета

(протокол заседания этического комитета Медицинского института Тульского государственного университета № 6 от 12.12.2018).

Критерии включения: возраст старше 18 и моложе 45 лет, отсутствие беременности в настоящий момент, симптоматический ПТО, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: психические заболевания и когнитивные расстройства, бессимптомный ПТО.

Начальный этап исследования включал разработку специализированного опросника для сбора основных клиничко-анамнестических данных: изучены возраст, рост, вес, данные общего и гинекологического анамнеза (в том числе особенности течения родов), учтены сведения об образовании и образе жизни, наличии вредных привычек; наличие симптомов ПТО (ощущение выпячивания или инородного тела в области промежности).

В соответствии с критериями ВОЗ, индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как массу тела (в кг), делённую на квадрат роста (в м²). Избыток массы тела определяли при показателях ИМТ >25,0 кг/м², ожирение — при ИМТ >30,0 кг/м². Максимальная масса тела новорождённого — масса тела наиболее крупного ребёнка, рождённого женщиной, вне зависимости от числа родов. Образ жизни, связанный с подъёмом тяжестей, определяли как регулярные физические нагрузки (более 3 раз в неделю), связанные с подъёмом и перемещением груза (массой более 10 кг), в процессе профессиональной деятельности, домашней работы, а также при занятиях спортом. Акушерский травматизм оценивали на основании данных в анамнезе о травмах мягких родовых путей самопроизвольного и ятрогенного характера, а также указания на оперативные вагинальные роды (наложение акушерских щипцов, вакуум-экстракция плода).

На втором этапе проведено очное аудирование всех участниц исследования по разработанной анкете. На заключительном этапе провели гинекологический осмотр с целью выявления анатомического ПТО. Оценку степени ПТО проводили с использованием международной классификации POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification).

Всех пациенток разделили на две группы: 1-ю группу (основную) составили женщины с симптомным ПТО ($n=97$), во 2-ю группу (контрольную) вошли женщины ($n=114$) без ПТО.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием Microsoft Office 2019 (USA), StatTech v. 2.5.5 (разработчик — «Статтех», Россия). Результаты исследования представлены в виде абсолютных (абс.) и относительных значений (%), средних значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные

данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Построение прогностической модели вероятности определённого исхода выполняли при помощи метода логистической регрессии. Мерой определённости, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Минимальный уровень статистической значимости (*p*) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные социально-демографические характеристики группы участниц приведены в таблице 1. У женщин, участвовавших в исследовании, не выявлено соматических заболеваний, потенциально негативно влияющих на риск развития ПТО (сахарный диабет, хронические запоры, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь лёгких), либо эти случаи имели единичный характер и не могли быть учтены как статистически значимые факторы риска.

Основная и контрольная группы статистически не отличались по возрасту и приверженности курению.

Некоторые социально-демографические факторы были в значительной степени связаны с риском развития ПТО. Согласно полученным данным, при сравнении ИМТ установлены достоверные различия. Пороговое значение

ИМТ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 23,03, то есть риск развития ПТО прогнозировали при значении ИМТ выше данной величины или равном ей.

Основные показатели акушерского анамнеза обследованных приведены в таблице 2.

Исходя из полученных данных при сравнении числа беременностей, родов, аборт, максимальной массы тела новорождённого, числа родов через естественные родовые пути, операций кесарева сечения установлены существенные различия в исследуемых группах. При сравнении числа выкидышей в анамнезе статистически значимых различий не выявлено.

Произведено вычисление порогового значения показателей в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена: количество беременностей — 3,0, количество вагинальных родов — 2,0, количество аборт — 1,0, максимальная масса тела новорождённого — 3700 г. Развитие ПТО прогнозировали при значениях выше данных величин или равных им. Пороговое значение числа операций кесарева сечения в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 1,000. Развитие ПТО прогнозировалось при значении числа операций кесарева сечения ниже данной величины или равном ей.

Проведённый анализ позволил выявить основные факторы риска развития ПТО у женщин репродуктивного возраста (табл. 3).

В ходе исследования при однофакторном анализе установлена связь между ПТО и многими факторами риска (уровень образования, ИМТ, подъём тяжестей, количество беременностей, родов, аборт в анамнезе, масса тела новорождённого, акушерская травма). Однако при анализе бинарной логистической регрессии установлены только 3 независимых фактора риска ПТО: количество родов в анамнезе, образ жизни, связанный с поднятием тяжестей, акушерская травма.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, установлена прямая связь числа родов, акушерской

Таблица 1. Социально-демографические характеристики обследованных

Table 1. Socio-demographic characteristics of the surveyed

Показатель	1-я группа (n=97)		2-я группа (n=114)		<i>p</i>
	<i>M</i> ±SD	95% ДИ	<i>M</i> ±SD	95% ДИ	
Возраст, годы	39,06±4,24	37,53–40,59	37,26±5,60	35,31–39,22	0,148
Образование, абс. (%)					
среднее	52 (53,6)		37 (32,5)		0,027
высшее	45 (46,4)		77 (67,5)		
ИМТ, кг/м ²	26,91±4,50	25,29–28,53	24,64±4,32	23,13–26,15	0,040
Подъём тяжестей, абс. (%)	42 (43,3)		11 (9,6)		0,004
Курение, абс. (%)	32 (33,0)		43 (37,7)		0,283

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; *p* — уровень статистической значимости; *M* — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

Таблица 2. Основные характеристики акушерского анамнеза обследованных**Table 2.** The main characteristics of the obstetric anamnesis of the examined

Показатель	1-я группа (n=97)		2-я группа (n=114)		p
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Беременность	3,41±1,43	2,89–3,92	2,12±1,43	1,62–2,62	<0,001
Роды	2,06±0,76	1,79–2,34	1,24±0,65	1,01–1,46	<0,001
Аборты	1,09±1,00	0,73–1,45	0,56±0,79	0,28–0,83	0,018
Выкидыши	0,25±0,51	0,07–0,43	0,32±0,64	0,10–0,55	0,608
Максимальная масса тела новорождённого, г	3761±345	3636–3885	3416±428	3256–3576	<0,001
Роды через естественные родовые пути	1,84±0,72	1,58–2,10	0,76±0,92	0,44–1,09	<0,001
Кесарево сечение	0,09±0,30	0,00–0,20	0,56±0,79	0,28–0,83	0,002

Примечание. ДИ — доверительный интервал; p — уровень статистической значимости; M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

травмы и образа жизни, связанного с поднятием тяжестей, с увеличением вероятности развития ПТО (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение ИМТ является значимым фактором риска развития ПТО [14]. В нашем исследовании выявлена статистически значимая разница между показателями ИМТ у женщин в основной и контрольной группах, причём в контрольной группе он располагался в интервале нормальных показателей, а у женщин с ПТО соответствовал избытку массы тела. Наши результаты подтверждают выводы, полученные в предыдущих отечественных и зарубежных исследованиях [14–16].

Данные о влиянии физических нагрузок на развитие ПТО крайне противоречивы. Так, в двух независимых исследованиях, проведённых в Эфиопии, тяжёлый физический

труд указывался как фактор риска ПТО [17, 18]. Широкое распространение ПТО (23,3%) выявлено и среди норвежских женщин, занимающихся профессиональным пауэрлифтингом и тяжёлой атлетикой [19]. Данные исследования подтверждают полученные нами результаты о значимости тяжёлых физических нагрузок как фактора риска. Напротив, исследование, проведённое в ОАЭ, указывает на отсутствие связи между ПТО и тяжёлой физической нагрузкой. Также в данном исследовании установлена связь между уровнем образования и ПТО [20]. Схожие результаты получены и в настоящем исследовании: у женщин с высшим образованием ПТО встречался статистически значимо реже, чем у женщин со средним образованием. Вероятнее всего, женщины с высшим образованием имеют несколько иные условия труда (меньше работают физически) и они лучше осведомлены о влиянии образа жизни, связанного с поднятием

Таблица 3. Факторы риска пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста, абс. (%)**Table 3.** Risk factors for pelvic organ prolapse in women of reproductive age, abs. (%)

Фактор риска	1-я группа (n=97)	2-я группа (n=114)	ОШ (95% ДИ)	χ ² ; p
ИМТ >23,03 кг/м ²	84 (86,5)	56 (49)	6,69 (3,36–13,34)	32,965; 0,001
Среднее образование	52 (53,6)	37 (32,5)	2,41 (1,37–4,21)	9,614; 0,027
Подъём тяжестей	42 (43,3)	11 (9,6)	7,15 (3,41–15,00)	31,549; 0,005
Количество беременностей более 3	68 (70,1)	37 (32,45)	4,48 (2,72–8,76)	29,711; 0,001
Количество вагинальных родов более 2	64 (66,0)	20 (17,5)	9,12 (4,81–17,28)	51,310; <0,001
Количество абортов более 1	73 (75,2)	47 (41,2)	4,34 (2,40–7,85)	24,743; 0,002
Максимальная масса тела новорождённого более 3700 г	64 (66,0)	23 (20,2)	7,67 (4,12–14,28)	45,376; 0,001
Акушерская травма промежности	94 (96,9)	50 (43,9)	39,27 (4,793–321,70)	68,054; <0,001

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; χ² — хи-квадрат Пирсона; p — уровень статистической значимости.

Таблица 4. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления пролапса тазовых органов

Table 4. Characteristics of the relationship of the predictors of the model with the probability of detecting pelvic organ prolapse

Предикторы	AOR; 95% ДИ	p
Роды	8,22; 2,01–33,58	0,003
Образ жизни, связанный с поднятием тяжестей	9,16; 1,36–61,68	0,023
Акушерская травма в анамнезе	37,56; 3,42–412,40	0,003

Примечание. AOR — скорректированное отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — уровень статистической значимости.

тяжестей, на здоровье в целом и состояние тазового дна в частности.

Курение рассматривается рядом авторов как значимый фактор развития ПТО [21, 22]. Однако в нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий по этому показателю.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что беременность и роды — одни из основных факторов риска развития ПТО. В нашем исследовании установлены статистически значимые различия по количеству беременностей, родов и способам родоразрешения у женщин с ПТО и без него. Полученные данные подтверждаются многими исследованиями отечественных и зарубежных авторов. Так, исследование, проведённое в Китае с участием 2668 женщин, показало, что беременность и роды являются факторами риска развития ПТО [23]. Схожие данные опубликованы и в России, в исследовании с участием 1637 женщин в возрасте 18–45 лет установлено, что симптомы ПТО среди рожавших женщин репродуктивного возраста встречаются статистически значимо чаще [24]. Способ родоразрешения также имеет значение в генезе ПТО: роды через естественные родовые пути увеличивают риск развития ПТО, в то время как кесарево сечение выступает в качестве защитного фактора [25–28]. В ходе нашего исследования получены аналогичные данные.

Важным является не только факт родов, но и их количество. Наличие двух вагинальных родов и более приводило к увеличению риска развития пролапса в 9 раз. Полученные данные соответствуют данным литературы: в исследовании, проведённом с участием 179 женщин, установлено, что только количество вагинальных родов является фактором риска ПТО [29]. В исследовании, выполненном Ю.А. Тимашковой и др., также двое родов в анамнезе и более идентифицированы как фактор риска [15].

Роды крупным плодом (более 4 кг) также рассматриваются рядом авторов как фактор риска ПТО [26]. В нашем исследовании установлен риск ПТО при максимальной массе тела ребёнка более 3700 г. Однако в исследовании,

проведённом с участием 1125 женщин, установлена статистически значимая связь только с массой тела ребёнка в первых родах [30].

Отдельного внимания как фактор риска ПТО заслуживает травматизация тканей промежности в родах. В нашем исследовании она явилась наиболее значимой. Подобные данные о роли повреждения тканей промежности в родах встречаются в большинстве исследований, изучающих влияние акушерского травматизма на ПТО [31–33].

Настоящее исследование имело некоторые ограничения: во-первых, не были учтены данные семейного анамнеза, так как не все женщины смогли предоставить достоверную информацию. Во-вторых, требуют уточнения другие параметры родовой деятельности (продолжительность родов в целом и второго периода в частности). Сильной стороной исследования стало проведение логистического регрессионного анализа для выявления независимых факторов риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вагинальные роды, травма промежности в родах и образ жизни, связанный с поднятием тяжестей, — значимые независимые факторы риска ПТО у женщин репродуктивного возраста. Выявленные факторы могут служить основой для разработки системы раннего прогнозирования развития пролапса тазовых органов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Оба автора внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Концепция и дизайн исследования — В.Г. Волков, О.А. Данилина; сбор и обработка материала — О.А. Данилина; статистическая обработка данных — О.А. Данилина; написание текста — О.А. Данилина; редактирование — В.Г. Волков.

Author contribution. Both authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Concept and design of the study — V.G. Volkov, O.A. Danilina; data collection and processing — O.A. Danilina; statistical processing of the data — O.A. Danilina; text writing — O.A. Danilina; editing — V.G. Volkov.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Зубова Е.С., Сибряева В.А., Рижинашвили И.Д. Пропалс гениталий // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17, № 1. С. 37–45. doi: 10.17116/rosakush201717137-45
2. Малых Н.Е., Волков В.Г. Опыт лапароскопической вентрофиксации в терапии больных с пролапсом гениталий // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12, № 6. С. 92–95.
3. Ugianskiene A., Willy Davila G., Su T.-H., FIGO Urogynecology and Pelvic Floor Committee. FIGO review of statements on use of synthetic mesh for pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence // *Int J Gynaecol Obstet*. 2019. Vol. 147, N 2. P. 147–155. doi: 10.1002/ijgo.12932
4. Kinman C.L., Lemieux C.A., Agrawal A., et al. The relationship between age and pelvic organ prolapse bother // *Int Urogynecol J*. 2017. Vol. 28, N 5. P. 751–755. doi: 10.1007/s00192-016-3175-5
5. American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Urogynecologic Society. Pelvic Organ Prolapse // *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2019. Vol. 25, N 6. P. 397–408. doi: 10.1097/SPV.0000000000000794
6. Мгелиашвили М.В., Буянова С.Н., Петракова С.А., Юдина Н.В. Особенности хирургического лечения пациенток молодого возраста с тяжёлыми формами пролапса гениталий // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17, № 6. С. 49–52. doi: 10.17116/rosakush201717649-52
7. Сейкина В.А., Жаркин Н.А., Бурова Н.А., Прохвятилов С.А. Пропалс тазовых органов у женщин. Современные методы коррекции // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017. № 4. С. 8–12. doi: 10.19163/1994-9480-2017-4(64)-8-12
8. Майскова И.Ю., Сергейчук О.В., Шарапова О.В. Опыт применения малоинвазивного метода лечения начальных стадий пролапса тазовых органов среди женщин репродуктивного возраста // Трудный пациент. 2018. Т. 4, № 16. С. 43–45.
9. Доброхотова Ю.Э., Нагиева Т.С. Дисфункция тазового дна у женщин репродуктивного периода, синдром релаксированного влагалища — необходимость реабилитации в послеродовом периоде // РМЖ. Мать и дитя. 2017. № 15. С. 1121–1124.
10. Мгелиашвили М.В., Буянова С.Н., Петракова С.А., Ерема В.В. Хирургический метод укрепления матки у пациенток с тяжелой формой апикального пролапса // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. Т. 18, № 6. С. 67–69. doi: 10.17116/rosakush20181806167
11. Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И. Дисфункция тазового дна у беременных женщин в третьем триместре // Акушерство и гинекология. 2017. Т. 11. С. 123–128. doi: 10.18565/aig.2017.11.123-128
12. Коннон Р., Салимова Л.Я., Ордянец И.М., Ханзадян М.Л. Генетические маркеры пролапса гениталий у женщин репродуктивного возраста // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. № 6. С. 393–400.
13. Гвоздев М.Ю., Тупикина Н.В., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. Пропалс тазовых органов в клинической практике врача-уролога. Методические рекомендации № 3. Москва, 2016.
14. Lee U.J., Kerkhof M.H., van Leijssen S., Heesakkers J.P. Obesity and pelvic organ prolapse // *Curr Opin Urol*. 2017. Vol. 27, N 5. P. 428–434. doi: 10.1097/MOU.0000000000000428
15. Тимошкова Ю.Л., Шмидт А.А., Курманбаев Т.Е., Комиссарова Ю.В., Кубасов М.В. Анамнестические факторы риска пролапса гениталий у женщин // Вятский медицинский вестник. 2021. № 1. С. 59–63. doi: 1.24411/2220-7880-2021-10153
16. Śliwa J., Rosner-Tenerowicz A., Kryza-Ottou A., et al. Analysis of prevalence of selected anamnestic factors among women with pelvic organ prolapse // *Adv Clin Exp Med*. 2018. Vol. 27, N 2. P. 179–184. doi: 10.17219/acem/68994
17. Gjerde J., Rortveit G., Muleta M., Adefris M., Blystad A. Living with pelvic organ prolapse: voices of women from Amhara region, Ethiopia // *Int Urogynecol J*. 2017. Vol. 28, N 3. P. 361–366. doi: 10.1007/s00192-016-3077-6
18. Beketie E.D., Tafese W., Assefa Z., et al. Symptomatic pelvic floor disorders and its associated factors in South-Central Ethiopia // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, N 7. P. e0254050. doi: 10.1371/journal.pone.0254050
19. Skaug K., Engh M., Frawley H., et al. Prevalence of Pelvic Floor Dysfunction, Bother and Risk Factors and Knowledge of the Pelvic Floor Muscles in Norwegian Male and Female Powerlifters and Olympic Weightlifters // *J Strength Cond Res*. 2020. doi: 10.1519/JSC.0000000000003919
20. Elbiss H.M., Osman N., Hammad F.T. Prevalence, risk factors and severity of symptoms of pelvic organ prolapse among Emirati women // *BMC Urol*. 2015. Vol. 15. P. 66. doi: 10.1186/s12894-015-0062-1
21. Joshi D., Jha N., Paudel I., Regmi M., Chakravartty A. Factors Associated with Pelvic Organ Prolapse in Eastern Region of Nepal: A Case Control Study // *J Nepal Health Res Counc*. 2020. Vol. 18, N 3. P. 416–421. doi: 10.33314/jnhrc.v18i3.2612
22. Li Z., Xu T., Li Z., et al. An epidemiologic study of pelvic organ prolapse in rural Chinese women: a population-based sample in China // *Int Urogynecol J*. 2019. Vol. 30, N 11. P. 1925–1932. doi: 10.1007/s00192-018-03859-9
23. Yan W., Li X., Sun S., et al. Risk factors for female pelvic organ prolapse and urinary incontinence // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018. Vol. 43, N 12. P. 1345–1350. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.12.010
24. Артымук Н.В., Хапачева С.Ю. Распространенность симптомов дисфункции тазового дна у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. 2018. Т. 9. С. 99–105. doi: 10.18565/aig.2018.9.99-105
25. Blomquist J.L., Muñoz A., Carroll M., Handa V.L. Association of Delivery Mode With Pelvic Floor Disorders After Childbirth // *JAMA*. 2018. Vol. 320, N 23. P. 2438–2447. doi: 10.1001/jama.2018.18315
26. Horst W., Barros do Valle J., Silva J.C., Gascho C.L. Pelvic organ prolapse: prevalence and risk factors in a Brazilian population // *Int Urogynecol J*. 2017. Vol. 28, N 8. P. 1165–1170. doi: 10.1007/s00192-016-3238-7
27. Вазенмиллер Д.В., Абатова Н.Т., Башжанова Ж.О. Вагинальные роды как фактор развития пролапса гениталий // Медицина и экология. 2015. № 4. С. 77–79.
28. Chen C.C.G., Avondstondt A.M., Khatry S.K., et al. Prevalence of symptomatic urinary incontinence and pelvic organ prolapse among women in rural Nepal // *Int Urogynecol J*. 2020. Vol. 31, N 9. P. 1851–1858. doi: 10.1007/s00192-019-04129-y

29. Peker N., Erdem B., Kaban A. Does Home Birth Reduce the Risk of Pelvic Organ Prolapse? // *Ginekol Pol.* 2018. Vol. 89, N 8. P. 432–436. doi: 10.5603/GP.a2018.0074
30. Martinho N., Friedman T., Turel F., et al. Birthweight and pelvic floor trauma after vaginal childbirth // *Int Urogynecol J.* 2019. Vol. 30, N 6. P. 985–990. doi: 10.1007/s00192-019-03882-4
31. Iglesia C., Smithling K.R. Pelvic organ prolapse // *Am Fam Physician.* 2017. Vol. 96, N 3. P. 179–185.

REFERENCES

1. Buianova SN, Shchukina NA, Zubova ES, Sibryaeva VA, Rizhishvili ID. Genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017;17(1):37–45. (In Russ). doi: 10.17116/rosakush201717137-45
2. Malyh NE, Volkov VG. Experience with laparoscopic ventrofixation in therapy for genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2012;12(6):92–95. (In Russ).
3. Ugianskiene A, Willy Davila G, Su T-H, FIGO Urogynecology and Pelvic Floor Committee. FIGO review of statements on use of synthetic mesh for pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;147(2):147–155. doi: 10.1002/ijgo.12932
4. Kinman CL, Lemieux CA, Agrawal A, et al. The relationship between age and pelvic organ prolapse bother. *Int Urogynecol J.* 2017;28(5):751–755. doi: 10.1007/s00192-016-3175-5
5. American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Urogynecologic Society. Pelvic Organ Prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019;25(6):397–408. doi: 10.1097/SPV.0000000000000794
6. Mgeliashvili MV, Buianova SN, Petrakova SA, Iudina NV. Features of surgical treatment in young patients with severe genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017;17(6):49–52. (In Russ). doi: 10.17116/rosakush201717649-52
7. Seikina VA, Zharkin NA, Burova NA, Prohvatilov SA. Pelvic organs prolapse in women. Modern methods of correction. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta.* 2017;4(4):8–12. (In Russ). doi: 10.19163/1994-9480-2017-4(4)-8-12
8. Mayskova IYu, Sergeichuk OV, Sharapova OV. Minimally Invasive Method for Treating the Initial Stages of Pelvic Organ Prolapse in Women of Reproductive Age. *Difficult Patient.* 2018;4(16):43–45. (In Russ).
9. Dobrokhotova YuE, Nagieva TS. Pelvic floor dysfunction in women of reproductive age, vaginal relaxation syndrome — necessity of rehabilitation in the postpartum period. *RMJ.* 2017;(15):1121–1124. (In Russ).
10. Mgeliashvili MV, Buianova SN, Petrakova SA, Erema VV. Surgical method for strengthening the uterus in patients with severe apical prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2018;18(6):67–69. (In Russ). doi: 10.17116/rosakush20181806167
11. Sukhanov AA, Dikke GB, Kukarskaya II. Pelvic floor dysfunction in pregnant women in the third trimester. *Obstet Gynecol.* 2017;11:123–128. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2017.11.123-128
12. Konnon R, Salimova LYa, Ordiansky IM, Khanzadyan ML. Genetic markers of genital prolapse in women of reproductive age. *RUDN Journal of Medicine.* 2011;(6):393–400. (In Russ).
13. Gvozdev MJ, Tupikina NV, Kasyan GR, Pushkar' DYu. *Pelvic Organ Prolapse in the Clinical Practice of an Urologist. Methodological Recommendations No. 3.* Moscow; 2016. (In Russ).

32. Ваземиллер Д.В., Абатова Н.Т., Башжанова Ж.О. Акушерский травматизм в генезе уrogenитального пролапса // *Медицина и экология.* 2015. № 4. С. 16–23.
33. Жаркин Н.А., Лайпанова Х.М. Травмы промежности в родах: причины и следствия // *Вестник ВолгГМУ.* 2019. № 4. С. 9–14. doi: 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-9-14

14. Lee UJ, Kerkhof MH, van Leijzen S, Heesakkers JP. Obesity and pelvic organ prolapse. *Current Opinion in Urology.* 2017;27(5):428–434. doi: 10.1097/MOU.0000000000000428
15. Timoshkova YuL, Schmidt AA, Kurmanbaev TE, Komissarova YuV, Kubasov MV. Anamnestic risk factors for the development of genital prolapse in women. *Vyatskii Meditsinskii Vestnik.* 2021;1:59–63. (In Russ). doi: 1.24411/2220-7880-2021-10153
16. Śliwa J, Rosner-Tenerowicz A, Kryza-Ottou A, et al. Analysis of prevalence of selected anamnestic factors among women with pelvic organ prolapse. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(2):179–184. doi: 10.17219/acem/68994
17. Gjerde J, Rortveit G, Muleta M, Adefris M, Blystad A. Living with pelvic organ prolapse: voices of women from Amhara region, Ethiopia. *Int Urogynecol J.* 2017;28(3):361–366. doi: 10.1007/s00192-016-3077-6
18. Beketie ED, Tafese W, Assefa Z, et al. Symptomatic pelvic floor disorders and its associated factors in South-Central Ethiopia. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254050. doi: 10.1371/journal.pone.0254050
19. Skaug K, Engh M, Frawley H, et al. Prevalence of Pelvic Floor Dysfunction, Bother and Risk Factors and Knowledge of the Pelvic Floor Muscles in Norwegian Male and Female Powerlifters and Olympic Weightlifters. *J Strength Cond Res.* 2020. doi: 10.1519/JSC.00000000000003919
20. Elbiss HM, Osman N, Hammad FT. Prevalence, risk factors and severity of symptoms of pelvic organ prolapse among Emirati women. *BMC Urol.* 2015;15:66. doi: 10.1186/s12894-015-0062-1
21. Joshi D, Jha N, Paudel I, Regmi M, Chakravartty A. Factors Associated with Pelvic Organ Prolapse in Eastern Region of Nepal: A Case Control Study. *J Nepal Health Res Counc.* 2020;18(3):416–421. doi: 10.33314/jnhrc.v18i3.2612
22. Li Z, Xu T, Li Z, et al. An epidemiologic study of pelvic organ prolapse in rural Chinese women: a population-based sample in China. *Int Urogynecol J.* 2019;30(11):1925–1932. doi: 10.1007/s00192-018-03859-9
23. Yan W, Li X, Sun S, et al. Risk factors for female pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018;43(12):1345–1350. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.12.010
24. Artymuk NV, Khapacheva SYu. The prevalence of symptoms of pelvic floor dysfunction in women of reproductive age. *Obstet Gynecol.* 2018;9:99–105. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2018.9.99-105
25. Blomquist JL, Muñoz A, Carroll M, Handa VL. Association of Delivery Mode With Pelvic Floor Disorders After Childbirth. *JAMA.* 2018;320(23):2438–2447. doi: 10.1001/jama.2018.18315
26. Horst W, Barros do Valle J, Silva JC, Gascho CL. Pelvic organ prolapse: prevalence and risk factors in a Brazilian population. *Int Urogynecol J.* 2017;28(8):1165–1170. doi: 10.1007/s00192-016-3238-7

27. Vasenmiller DV, Abatov NT, Bashchzhanova ZhO. Vaginal birth as a development factor of the pelvic organ prolapse. *Meditsina i ekologiya*. 2015;(4):77–79. (In Russ).
28. Chen CCG, Avondstondt AM, Khatry SK, et al. Prevalence of symptomatic urinary incontinence and pelvic organ prolapse among women in rural Nepal. *Int Urogynecol J*. 2020;31(9):1851–1858. doi: 10.1007/s00192-019-04129-y
29. Peker N, Erdem B, Kaban A. Does Home Birth Reduce the Risk of Pelvic Organ Prolapse? *Ginekol Pol*. 2018;89(8):432–436. doi: 10.5603/GP.a2018.0074
30. Martinho N, Friedman T, Turel F, et al. Birthweight and pelvic floor trauma after vaginal childbirth. *Int Urogynecol J*. 2019;30(6):985–990. doi: 10.1007/s00192-019-03882-4
31. Iglesia C, Smithling KR. Pelvic organ prolapse. *Am Fam Physician*. 2017;96(3):179–185.
32. Vasenmiller DV, Abatov NT, Baschzhanova ZhO. Obstetric traumatism in the genesis of urogenital prolapse. *Meditsina i Ekologiya*. 2015;4(77):16–23. (In Russ).
33. Zharkin NA, Laipanova HM. Intrapartum Perineal Trauma: Causes and Consequences. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2019;(4):9–14. (In Russ). doi: 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-9-14

ОБ АВТОРАХ

***Данилина Ольга Александровна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог Клинической больницы «РЖД-Медицина» г. Тула; адрес: 300012, Тула, ул. Болдина, 128, Российская Федерация; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8653-2910>; e-mail: Danilina85@yandex.ru

Волков Валерий Георгиевич, д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7274-3837>; e-mail: valvol@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

***Olga A. Danilina**, MD, post-graduate student of the Obstetrics and Gynecology Department, obstetrician-gynecologist of the Clinical Hospital "RZD-Medicine", Tula; address: 128 Boldina str., Tula, 300012, Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8653-2910>; e-mail: Danilina85@yandex.ru

Valerii G. Volkov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7274-3837>; e-mail: valvol@yandex.ru

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-2-121-127>

Современные подходы к терапии urgentных состояний (*placenta praevia*)

Ю.Н. Фаткуллина, А.Г. Ящук, А.Ю. Лазарева

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Акушерские кровотечения, связанные с аномалиями плацентации, занимают лидирующие позиции в структуре массивных кровотечений и материнской смертности, и актуальность их увеличивается в связи с ростом частоты абдоминального родоразрешения. Многочисленные предлагаемые подходы и способы остановки таких кровотечений свидетельствуют о сложности и многогранности проблемы, а также о её нерешённости на современном этапе.

Цель работы — оценить эффективность нового метода остановки кровотечения при предлежании плаценты.

Материалы и методы. В статье представлены результаты проспективного исследования, включившего 58 случаев остановки кровотечения при предлежании плаценты у пациенток, роды которых произошли в 2017–2020 гг. в Республиканской клинической больнице им. Г.Г. Куватова г. Уфы. В зависимости от способа остановки кровотечения сформированы две группы: в основную группу вошли 34 пациентки, у которых использовали новый способ остановки кровотечения, в контрольную группу вошли 24 женщины, у которых применялись традиционные методы остановки кровотечения согласно клиническому протоколу.

Результаты. Предлагаемый способ остановки кровотечения при предлежании плаценты с применением дренажных силиконовых трубок и циркулярного шва может быть использован во время операции кесарева сечения при предлежании плаценты без признаков *placenta accreta spectrum*. При отделении плаценты и кровотечения из плацентарной площадки в области нижнего маточного сегмента и внутреннего маточного зева применяли дренажные трубки, размещаемые в области внутреннего зева, тела матки и влагалища в количестве, необходимом для достижения тампонады внутреннего зева. Далее трубки фиксировали наложением циркулярного шва, завязанного в области нижнего маточного сегмента, что привело к прижатию области плацентарной площадки к трубкам в труднодоступном для прошивания месте, расположенном в области нижнего сегмента и внутреннего маточного зева, и механическому сдавлению сосудов на уровне внутреннего зева без нарушения оттока из полости матки.

Заключение. Проведённое сравнительное исследование способов остановки нижнесегментного кровотечения у пациенток с предлежанием плаценты показывает высокую эффективность предлагаемого способа для сокращения времени хирургического вмешательства и течения послеоперационного периода, а также эргономичности и простоты выполнения остановки кровотечения для хирурга.

Ключевые слова: акушерские кровотечения; органосохраняющие операции; маточные сегменты; предлежание плаценты; гемостаз.

Как цитировать:

Фаткуллина Ю.Н., Ящук А.Г., Лазарева А.Ю. Современные подходы к терапии urgentных состояний (*placenta praevia*) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 2. С. 121–127. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-121-127

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-2-121-127>

Modern approaches to the therapy of urgent conditions (*placenta praevia*)

Yuliya N. Fatkullina, Al'fiya G. Yashchuk, Anna Yu. Lazareva

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Obstetric bleeding associated with placental anomalies is a leading cause of massive bleeding and maternal mortality. Their relevance increases due to the increasing abdominal delivery frequency. Numerous proposed approaches and ways to stop such bleeding indicate the complexity and versatility of the problem, as well as its unresolved present stages.

AIM: This study aimed to evaluate the effectiveness of a new method of bleeding control in placenta praevia.

MATERIALS AND METHODS: Herein presented the results of a prospective study that included 58 cases of bleeding control for placenta praevia in patients who gave birth in 2017–2020 at G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital in Ufa. Two groups were formed depending on the method of bleeding control. The main group included 34 patients who used a new method for bleeding control. The control group included 24 patients who used traditional methods of bleeding control following the clinical protocol.

RESULTS: The proposed method of bleeding control in placenta praevia using drainage silicone tubes and a circular suture is used during cesarean section surgery for placenta praevia without signs of *placenta accreta spectrum*. When separating the placenta and bleeding from the placental site in the region of the lower uterine segment and the internal uterine pharynx, drainage tubes were used that are placed in the internal pharynx area, the uterine body, and the vagina in the necessary amount to achieve tamponade of the internal pharynx.

Further, the tubes were fixed by applying a circular suture tied in the lower uterine segment, which pressed the placental area to the tubes in a hard-to-reach place for stitching, located in the region of the lower uterine segment and internal uterine pharynx, with a mechanical vascular compression at the internal pharynx level without disturbing the outflow from the uterine cavity.

CONCLUSION: The comparative study of methods for stopping the lower segment bleeding in patients with placenta praevia shows the high effectiveness of the proposed method for reducing the surgical intervention time and the postoperative period course, as well as the ergonomics and simplicity of bleeding control for the surgeon.

Keywords: obstetric bleeding; organ-preserving operations; uterine segments; placenta praevia; hemostasis.

To cite this article:

Fatkullina YuN, Yashchuk AG, Lazareva AYu. Modern approaches to the therapy of urgent conditions (*placenta praevia*). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(2):121–127. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-121-127

Несмотря на снижение материнской смертности за последние 10 лет, акушерские кровотечения стабильно занимают первое место (21,1%) в структуре её причин [1]. Ведущие позиции среди причин смертельных кровотечений занимают плацентарные факторы: 20% — плотное прикрепление плаценты, 10% — её предлежание [2]. В современном акушерстве отмечается рост частоты абдоминального родоразрешения, что из года в год ведёт к росту встречаемости предлежания плаценты. По данным различных авторов, частота предлежания плаценты колеблется от 0,1 до 3% [1], у большинства пациенток данной группы отсутствует вращение плаценты, оно встречается лишь в 0,04–0,2% всех родов [1]. Но, тем не менее, частота кровотечений в данной группе высока и связана с особенностями строения нижнего сегмента матки. Поэтому пациенток с предлежанием плаценты маршрутизируют и родоразрешение проводят на III уровне оказания акушерской помощи вне зависимости от наличия или отсутствия инструментальных признаков вращающейся плаценты [3].

Аргентинский учёный J.M. Palacios Jaraquemada [3, 4] в 2005 г. первым ввёл в анатомию репродуктивной системы женщины новые термины — сегменты S1 и S2. Согласно предложенной концепции сегмент S1 представлен телом матки, а сегмент S2 составляют нижний сегмент и шейка матки, верхняя часть влагалища и прилегающие области параметрия. Кровоснабжение тела матки (сегмент S1) обеспечивается в основном восходящей ветвью маточной артерии и в меньшей степени нисходящей ветвью яичниковой артерии, а сегмент S2 получает уникальное кровоснабжение. Наряду с тем, что в системе кровоснабжения матки присутствует значительно большее число самостоятельных, имеющих разное происхождение артерий, все они объединены многочисленными анастомозами в единую сосудистую систему, которая во время беременности функционирует с максимальной интенсивностью. И если мы можем ишемизировать тело матки перевязкой маточных артерий, то коллатеральная циркуляция в других анастомозирующих с ними артериях (*a. internapudendis*, *a. inferiorvesiculus*, *a. vaginalis*, *a. inferiorgluteus*) будет вносить свой вклад в общую кровопотерю [3, 4].

Нижний сегмент матки имеет особенности строения, отличающие его от тела матки: скудное количество мышечной ткани за счёт тонкого миометрия и ограниченную сократительную способность, и вследствие этого утеротоники практически не влияют на эту часть матки, кровотечение зачастую происходит на фоне хорошо сократившегося тела матки [4, 5]. При низком прикреплении плаценты в этой бедной мышечной тканью области происходит формирование новой, активной системы маточно-плацентарного кровообращения. А физиологическое прекращение кровотечения из сосудов плацентарной площадки при отделении плаценты в первую очередь определяется мощным сокращением окружающих мышечных волокон, которых здесь недостаточно [6, 7].

Кроме того, все сосуды, снаружи питающие нижний сегмент матки, находятся в забрюшинном пространстве. Доступ к ним затруднён, требует глубокой отсепаровки мочевого пузыря и подлежащих тканей, что небезопасно и может сопровождаться усугублением кровотечения, а традиционные методы остановки кровотечения, связанные с перевязкой маточной артерии, неэффективны [3, 4]. Попытки ушивания области внутреннего зева изнутри могут привести к сужению цервикального канала и нарушению оттока из полости матки. Поэтому поиск надёжных, доступных способов остановки данного кровотечения представляет актуальную проблему современного акушерства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2016–2020 гг. на базе акушерского отделения Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (г. Уфа) проведено проспективное исследование, в которое вошли 109 беременных с предлежанием плаценты, поступивших в плановом порядке на родоразрешение. Критериями включения в исследование были наличие одноплодной беременности, предлежания плаценты, информированное согласие пациенток на участие в исследовании. Всем пациенткам выполняли тщательное ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) для исключения признаков вращающейся плаценты. Критериями исключения из исследования были полное предлежание плаценты и её вращение с наличием маточно-плацентарной грыжи. В основной и контрольной группах пациенткам выполняли корпоральное либо донное кесарево сечение вне зоны расположения плаценты, с целью профилактики трансплацентарного извлечения плода. Все операции выполняли под эндотрахеальным наркозом, за 30 минут до операции женщинам в обеих группах вводили стандартную разовую дозу антибиотика широкого спектра действия, в дальнейшем антибактериальную терапию родильницы не получали. При развитии кровотечения проводили интраоперационную аппаратную реинфузию аутокрови с применением аппарата CATS.

У 58 (53,2%) из 109 пациенток развилось кровотечение после отделения плаценты. В зависимости от способа остановки кровотечения пациенток разделили на две группы: в 1-ю (основную) вошли 34 женщины, остановку кровотечения у которых проводили с применением нового метода, во 2-ю группу (контрольную) вошли 24 женщины, остановку кровотечения у них проводили согласно клиническому протоколу с применением общепринятых методов. В основной группе остановку кровотечения выполняли с применением силиконовых трубок диаметром 8 мм [5]. В контрольной группе применяли утеротоники, ишемизацию матки с прошиванием маточных артерий и установку внутриматочного баллона.

После извлечения плода и отделения плаценты проводили осмотр области нижнего маточного сегмента

и внутреннего зева. В обеих группах макроскопически отмечалась негладкая плацентарная площадка с кровотечением, которое характеризовалось натеканием крови из области внутреннего маточного зева и перешейка (нижний сегмент) в полость матки и рану.

В основной группе в полость матки пациенток помещали стерильные дренажные силиконовые трубки диаметром 8 мм в количестве от 1 до 6 в зависимости от проходимости цервикального канала. Один конец трубок направляли в сторону дна матки, другой конец — во влагалище, после чего фиксировали трубки (см. рисунок) [5].

Для этого накладывали циркулярный шов на матку рассасывающимся шовным материалом на уровне внутреннего маточного зева, вкол иглы делали через широкую маточную связку в бессосудистой зоне, не захватывая миометрий, далее огибали заднюю поверхность матки и делали выкол также на уровне внутреннего маточного зева через широкую маточную связку с противоположной стороны, завязывая нить циркулярного шва на передней стенке матки.

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации 1964 г. и её последующими изменениями. Проведение исследования согласовано локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (протокол от 13.12.2019 № 10). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов. У всех были изучены данные анамнеза, особенности родоразрешения и течения послеоперационного периода. Полученные данные проанализировали с помощью пакета Statistica 10.0 (TIBCO Software Inc., США). Проведена проверка выборки на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Оценивали медиану и квартили. При сравнительной оценке средних величин применяли критерий Манна–Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ антропометрических данных и возраста не выявил значимых различий между группами сравнения. Средний возраст женщин в основной группе составил $33,5 \pm 4,5$ года, в группе контроля $32,4 \pm 4,4$ года ($p=0,234$). Усреднённые значения антропометрических показателей у женщин основной и контрольной групп составили: $164,18 \pm 0,78$ см и $77,645 \pm 1,6$ кг, $163,32 \pm 0,86$ см и $72,81 \pm 1,6$ кг в основной и контрольной группах, соответственно, достоверных различий между этими показателями не выявлено ($p=0,256$). В основной группе было 29 (85,2%) пациенток с рубцом на матке, в контрольной — 22 (91,6%). Статистически значимых различий по частоте наличия рубца на матке не установлено. Анализ паритета и количества беременностей показал, что среднее число беременностей у каждой пациентки в основной группе было 4 [2; 5], в группе контроля 3 [2; 5]. Средний срок

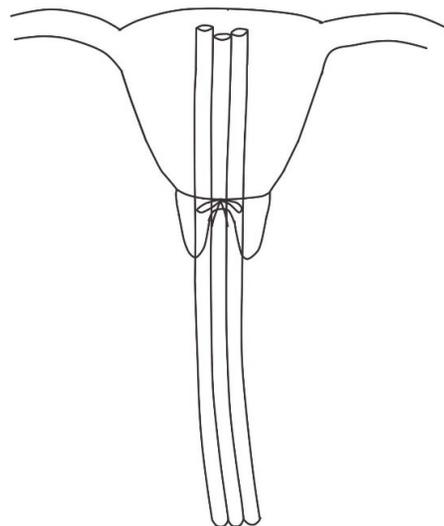


Рис. Схема остановки кровотечения с применением дренажных трубок и циркулярного шва.

Fig. Scheme of stopping bleeding with the use of drainage tubes and a circular suture.

гестации на момент родоразрешения в основной группе составил $35 \pm 2,8$ нед., в контрольной $35 \pm 1,3$ нед. ($p=0,33$). Показаниями к досрочному завершению беременности были многократные мажущие кровянистые выделения, приводящие к анемизации, либо одномоментная кровопотеря свыше 200 мл, а также прогрессирование гипоксии плода, отсутствие прироста плода с критическими показателями кровотока. В основной группе средняя масса плода составила 2504 ± 596 г, рост плода $46 \pm 3,9$ см, в контрольной — 2453 ± 442 г ($p=0,234$), $44 \pm 2,1$ см ($p=0,34$), соответственно. Следовательно, при предлежании плаценты дети рождаются, как правило, недоношенными, что ведёт к росту перинатальной патологии.

Длительность операции в основной группе варьировала от 40 до 130 мин, медиана равна 97 мин, в контрольной группе — от 60 до 155 мин, медиана равна 110 мин ($p=0,023$). Интраоперационная аппаратная реинфузия крови потребовалась при развитии кровотечения в 12 случаях в основной группе и в 14 случаях в группе контроля. Средний объём реинфузии составил 260 мл в основной группе [170; 560] и 280 мл в контрольной [170; 560] ($p=0,430$). Объём кровопотери, определённый гравиметрическим способом, при кровотечении варьировал в пределах 1100–1800 мл в основной группе и в пределах 1260–2200 мл в группе контроля ($p=0,052$). В обеих группах не было случаев остановки кровотечения с применением гистерэктомии.

В послеоперационном периоде маточный баллон и трубки удаляли через 2–4 ч после операции, рецидивов кровотечения не было ни в одном случае. Несмотря на применение аутореинфузии крови, в контрольной группе отмечали снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита, потребовавшее проведения гемотрансфузии эритроцитарной массы в 3 случаях, в основной

группе показаний для проведения гемотрансфузии не было ни в одном случае. Следует отметить, что ещё до операции уровень гемоглобина в основной и контрольной группах составлял $104,5 \pm 13,2$ г/л и $106,8 \pm 23,3$ г/л, соответственно, то есть пациентки с предлежанием плаценты имели анемию разной степени выраженности.

Стоимость лечения в соответствии с усреднённой технологической картой оказания медицинской помощи в основной и контрольной группах составила соответственно $42\,245 \pm 23,21$ руб. и $55\,345 \pm 31,01$ руб. ($p=0,042$), что показывает экономическую эффективность применяемого способа остановки кровотечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени сравнительных исследований предлагаемого способа остановки кровотечения при предлежании плаценты не проводилось.

Высокую эффективность показывает использование эндоваскулярных методов остановки интраоперационного кровотечения при предлежании плаценты в сочетании с её вращением: эмболизации маточных артерий, стентирования, баллонирования сосудов бассейна общей подвздошной артерии, которые убедительно продемонстрированы в ряде отечественных и зарубежных исследований [5–8]. Однако использование данных методов ограничено отсутствием повсеместной возможности их применения в учреждениях III уровня, а также показанием к применению данных методов. Если проведённые методы обследования на дооперационном этапе (МРТ, УЗИ) говорят о предлежании плаценты с её вращением, то при лечении данной патологии на современном этапе показано применение эндоваскулярных методов.

Известен двухбаллонный акушерский катетер Жуковского, используемый в том числе при кесаревом сечении, в который входят маточный и влагалищный баллоны, снабжённые соответственно осевой трубкой маточного баллона и осевой трубкой влагалищного баллона [9].

Существует способ с использованием устройства для остановки маточного кровотечения, характеризующийся парентеральным введением утеротонических и гемостатических средств [9, 10].

Приведённые выше аналоги обеспечивают компрессию за счёт регулируемого воздействия на открытые спиральные артерии плацентарной площадки — непосредственный источник кровотечения — с помощью маточного баллона, а также механизма сдавливания — блокирования кровотока в сосудах выше места кровотечения, в маточных артериях — за счёт компрессии параметрия и проходящих в нём маточных артерий с помощью опорного баллона, что по существу эквивалентно перевязке или эмболизации этих сосудов [8–12].

Оценка результатов применения предлагаемого нами способа остановки кровотечения показала следующее. По сравнению с традиционными методами остановки

кровотечения, данный способ выполняется в один этап во время операции, в то время как применение методов ишемизации матки, установка маточного баллона и вагинального модуля требуют большего времени хирургического вмешательства и дополнительных ресурсов. При применении дренажных трубок не нужны жидкость, штатив, дополнительные шприцы для вагинального модуля, дополнительный ассистент, не требуются постоянное динамическое наблюдение за уровнем жидкости в резервуаре, изменение высоты расположения резервуара, изменение объёма жидкости в резервуаре путём добавления или выливания жидкости. Данные факторы свидетельствуют о высокой эргономичности, удобстве выполнения операции для хирурга. Способ технически прост и выполним даже для начинающих хирургов, может быть применён как при плановой, так и при экстренной операции. Использование трубок позволяет эффективно контролировать кровопотерю, дренировать полость матки и предупредить скопление крови в полости матки в послеоперационном периоде. Методика может быть применена в качестве окончательного способа остановки кровотечения и для временной остановки кровотечения при переводе пациентки в рентгенооперационную для проведения внутрисосудистых методов остановки кровотечения [5]. Данный способ экономически доступен любому родовспомогательному учреждению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое сравнительное исследование способов остановки нижнесегментного кровотечения у пациенток с предлежанием плаценты показывает высокую эффективность предлагаемого способа для сокращения времени хирургического вмешательства и течения послеоперационного периода, а также эргономичность и простоту выполнения остановки кровотечения для хирурга. Способ доступен любому родовспомогательному учреждению с экономической точки зрения. В настоящее время проблема оказания специализированной медицинской помощи пациенткам с предлежанием плаценты остаётся актуальной и многогранной и требует проведения дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Фаткуллина Ю.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка информации, анализ данных, написание текста; Яцук А.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка информации; Лазарева А.Ю. — анализ данных, написание текста. **Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for

the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Fatkullina Yu.N. — research concept and design, information collection and processing, data analysis, text writing; Yashchuk A.G. — research concept and design, information collection and processing; Lazareva A.Yu. — data analysis, text writing.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буштырев А.В. Предикция и профилактика акушерских кровотечений при аномалиях плацентации : дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2017. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006656364>. Дата обращения: 30.03.2022.
2. Баринов С.В., Дикке Г.Б., Шмаков Р.Г. Баллонная тампонада матки в профилактике массивных акушерских кровотечений // Акушерство и гинекология. 2019. № 8. С. 6–12. doi: 10.18565/aig.2019.8.5-11
3. Palacios-Jaraquemada JM. Caesarean section in cases of placenta praevia and accreta // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2013. Т. 27, № 2. С. 221–232. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2012.10.003
4. Фаткуллина И.Б., Ящук А.Г., Фаткуллина Ю.Н., Лазарева А.Ю. Современные подходы к органосохраняющему хирургическому гемостазу при акушерских кровотечениях // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70, № 3. С. 115–120. doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD41753>
5. Патент РФ на изобретение № 2742469/ 08.02.21. Бюл. №4. Фаткуллина Ю.Н., Фаткуллина И.Б., Фаткуллин Н.В., Мусин И.И., Ящук А.Г. Способ лечения кровотечения из нижнего маточного сегмента во время операции кесарева сечения и устройство для его осуществления. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2742469C1.pdf>. Дата обращения: 01.04.2022
6. Курцер М.А., Кутакова Ю.Ю., Бреслав И.Ю., Сонголова Е.Н. Placenta accreta: сохраняем матку. Опыт органосохраняющих операций при вращении плаценты // *StatusPraesens*. 2013. № 3. С. 14–19.
7. Хасанов А.А. Диагностика, профилактика и органосохраняющие методы родоразрешения беременных с вращением

- плаценты // *Казанский медицинский журнал*. 2016. Т. 97, № 4. С. 477–485.
8. Курцер М.А. Бреслав И.Ю., Григорьян А.М., Латышкевич О.А. Опыт использования временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий при органосохраняющих операциях у пациенток с вращением плаценты // *Акушерство и гинекология*. 2013. № 7. С. 80–84.
9. Патент РФ на изобретение № 2492880/ 20.09.13. Бюл. №26. Жуковский Я.Г. Двухбаллонный акушерский катетер Жуковского. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2492880C1/ru>. Дата обращения: 01.04.2022
10. Патент РФ на изобретение № 2347589/ 27.02.09. Бюл. №6. Салов И.А., Лысенко Л.В., Рогожина И.Е., Маршалов Д.В., Ширяева М.Н. Способ остановки маточного кровотечения и устройство для остановки маточного кровотечения. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2347589/ru>. Дата обращения: 01.04.2022
11. Патент РФ на изобретение № 2378999/ 20.01.10. Бюл. №2. Салов И.А., Маршалов Д.В., Лысенко Л.В., Хворостухина Н.Ф., Ширяева М.Н. Акушерско-гинекологическое устройство. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2378999C1>. Дата обращения: 01.04.2022
12. Патент РФ на изобретение № 2410047/ 27.01.11. Бюл. №3. Курцер М.А., Жуковский Я.Г. Способ лечения маточного после-родового кровотечения и двухбаллонный катетер для его осуществления. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2410047C1/ru>. Дата обращения: 01.04.2022

REFERENCES

1. Bushtyrev AV. *Prediktsiya i profilaktika akusherskikh krvotachenii pri anomalnykh platsentatsii* [dissertation]. Saint Petersburg; 2017. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006656364>. (In Russ).
2. Barinov SV, Dikke GB, Shmakov RG. Balloon uterus tamponade in prevention of massive obstetric bleeding. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(8):6–12. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2019.8.5-11
3. Palacios-Jaraquemada JM. Caesarean section in cases of placenta praevia and accreta. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2013;27(2):221–232. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2012.10.003
4. Fatkullina IB, Yashchuk AG, Fatkullina YuN, Lazareva AYU. Modern approaches to organ-conserving surgical hemostasis in obstetric bleeding. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(3):115–120. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD41753
5. Patent RUS №2742469/ 08.02.21. Byul. №4. Fatkullina YuN, Fatkullina IB, Fatkullin NV, Musin II, Yashchuk AG. *Sposob lecheniya kro-*

- votcheniya iz nizhnego matochnogo segmenta vo vremya operatsii kesareva secheniya i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya*. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2742469C1.pdf> (In Russ).
6. Kurtser MA, Kutakova YuYu, Breslav IYu, Songolova EN. Placenta accreta: sokhranyaem matku. Opyt organosokhranyayushchikh operatsii pri vrastanii platsenty. *StatusPraesens*. 2013;(3):14–19. (In Russ).
7. Khasanov AA. Diagnosis, prevention and organ-preserving method of delivery in pregnant women with platsenta accreta. *Kazan medical journal*. 2016;97(4):477–485. (In Russ).
8. Kurtser MA, Breslav IYu, Grigoryan AM, Latyshkevich OA. Experience with temporary balloon occlusion of the common iliac arteries in patients with placenta increta during organ-sparing operations. *Obstet Gynecol*. 2013;(7):80–84. (In Russ).
9. Patent RUS №2492880/ 20.09.13. Byul. №26. Zhukovskiy YaG. *Dvukhballonnyi akusherskii kateter Zhukovskogo*. Available from: <https://patents.google.com/patent/RU2492880C1/ru> (In Russ).

10. Patent RUS №2347589/ 27.02.09. Byul. №6. Salov IA, Lysenko LV, Rogozhina IE, Marshalov DV, Shirayeva MN. *Sposob ostanovki matochnogo krovotecheniya i ustroystvo dlya ostanovki matochnogo krovotecheniya*. Available from: <https://patents.google.com/patent/RU2347589C1/ru> (In Russ).

11. Patent RUS №2378999/ 20.01.10. Byul. №2. Salov IA, Marshalov DV, Lysenko LV, Khvorostukhina NF, Shirayeva MN. *Akushersko-*

ginekologicheskoe ustroystvo. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2378999C1> (In Russ).

12. Patent RUS №2410047/ 27.01.11. Byul. №3. Kurtser MA, Zhukovskiy YaG. *Sposob lecheniya matochnogo poslerodovogo krovotecheniya i dvukhballonnyi kateter dlya ego osushchestvleniya*. Available from: <https://patents.google.com/patent/RU2410047C1/ru> (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Фаткулина Юлия Наилевна**, аспирант;
адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Россия;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0958-7891>;
eLibrary SPIN: 9410-6532;
e-mail: fatjul@mail.ru

Ящук Альфия Галимовна, д.м.н., профессор,
зав. кафедрой акушерства и гинекологии;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Лазарева Анна Юрьевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8299-0268>;
e-mail: lazarevaayu@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

***Yuliya N. Fatkullina**, graduate student;
address: 3 Lenin Street, Ufa, 450008, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0958-7891>;
eLibrary SPIN: 9410-6532;
e-mail: fatjul@mail.ru

Al'fiya G. Yashchuk, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of the Department of Obstetrics and Gynecology;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Anna Yu. Lazareva, graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8299-0268>;
e-mail: lazarevaayu@mail.ru