

Вопросы

гинекологии, акушерства и перинатологии

2020 • том 19 • №4

Н а у ч н о - п р а к т и ч е с к и й ж у р н а л

Эффективность применения гепариноидов
у пациенток с дисфункцией эндометрия
на фоне недифференцированной дисплазии
соединительной ткани

А.В.Масленников, А.Г.Ящук, Г.Х.Газизова, Э.Ф.Бердигулова

On-line версия журнала
<http://www.phdynasty.ru>

Эффективность применения гепариноидов у пациенток с дисфункцией эндометрия на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

А.В.Масленников, А.Г.Ящук, Г.Х.Газизова, Э.Ф.Бердигулова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

Цель. Изучить эффективность гепариноида сулодексида в комплексе лечения пациенток с дисфункцией эндометрия на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).

Пациенты и методы. Обследованы 88 пациенток с НДСТ и дисфункцией эндометрия (феномен «тонкого эндометрия»). В схему лечения 41 пациентки (группа 1а) дополнительно к циклической терапии препаратами 17-β эстрадиола и дидрогестерона был добавлен гепариноид сулодексид в непрерывном режиме на протяжении 3 менструальных циклов (МЦ), 20 пациенток (группа 1б) в дополнение к циклической терапии получали гепариноид с 5-го дня МЦ до 7-го дня после овуляции, 27 пациенток группы сравнения (группа 2) получали только циклическую терапию без добавления гепариноидов.

Результаты. У пациенток групп 1а и 1б восстановление значений М-эха ≥ 7 мм удалось достичь в 71–73% случаев, медиана значения толщины эндометрия в группе 1а увеличилась на 2,8 мм, в группе 1б – на 2,25 мм, во 2-й группе – только на 1,9 мм. Непрерывный режим приема гепариноидов, в том числе во время менструации, не сопровождался увеличением объема кровопотери и изменениями показателей красной крови. Дополнительно установлено, что у пациенток с НДСТ, отмечавших дисменорею на фоне ультразвуковых признаков варикозного расширения вен матки, назначение сулодексида приводило к снижению тяжести болевого синдрома вплоть до его полного купирования.

Заключение. Схема лечения пациенток с дисфункцией эндометрия на фоне НДСТ с включением гепариноида сулодексида в непрерывном режиме (без перерыва на время менструации) повышает эффективность терапии, не сопровождается увеличением менструальной кровопотери, а также оказывает положительное влияние на выраженность дисменореи.

Ключевые слова: дисменорея, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, сулодексид, хронический эндометрит

Для цитирования: Масленников А.В., Ящук А.Г., Газизова Г.Х., Бердигулова Э.Ф. Эффективность применения гепариноидов у пациенток с дисфункцией эндометрия на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(4): 50–56. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-50-56

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) – полиорганная и полисистемная патология с прогредиентным течением, в основе патогенеза которой лежат генетически обусловленные нарушения процессов регуляции морфогенеза соединительной ткани, дефекты синтеза или катаболизма компонентов внеклеточного матрикса, а также их дезорганизация [1, 2]. Для эндометрия пациенток с НДСТ характерны следующие морфологические проявления: замедление процессов ремоделирования соединительной ткани, ослабление ангиогенеза, что в свою очередь приводит к снижению трофики стромы эндометрия и усилению в ней процессов склероза, и, как следствие, снижение рецептивности эндометрия и его способности воспринимать плодное яйцо [3]. Указанные морфологические маркеры объясняют обнаруживаемые параллели между состоянием эндометрия у женщин с НДСТ и атрофической формой хронического эндометрита, для которого также характерны склонность к формированию грубых разраста-

ний соединительной ткани в сочетании с нарушением микроциркуляции, обусловленным эндотелиопатиями и нарушениями агрегационной функции тромбоцитов [4, 5].

Основу дисфункции эндометрия пациенток с НДСТ в сочетании с хроническим эндометритом составляет воспалительный процесс (зачастую с аутоиммунным компонентом), приводящий к склерозу стенок спиральных артерий, что резко повышает (ухудшает) резистентность маточных сосудов [6]. Развивающийся на этом фоне хронический локальный оксидативный стресс ассоциирован с формированием регенераторно-пластической дисфункции эндометрия, которая обуславливает истощение регенераторного потенциала эндометрия с формированием секреторной недостаточности [7, 8].

Описанные выше особенности эндометрия у пациенток с НДСТ объясняют высокую частоту развития осложнений процесса гестации у данной категории женщин, таких как самопроизвольный выкидыш, бесплодие, неэффективность вспомогательных репродуктивных технологий, преэкламп-

Для корреспонденции:

Масленников Антон Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Телефон: (347) 242-8536

E-mail: mas-anton@yandex.ru

Статья поступила 02.07.2020 г., принята к печати 15.09.2020 г.

For correspondence:

Anton V. Maslennikov, MD, PhD, associate professor at the department of obstetrics and gynaecology, Bashkir State Medical University

Address: 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

Phone: (347) 242-8536

E-mail: mas-anton@yandex.ru

The article was received 02.07.2020, accepted for publication 15.09.2020

сия, хроническая внутриутробная гипоксия плода, синдром задержки роста плода и др. [9, 10]. Неинвазивным диагностическим маркером, позволяющим еще на этапе прегравидарной подготовки обнаружить дисфункцию эндометрия, является ультразвуковая оценка переднезаднего размера (ПЗР) маточного эха (М-эхо) в период расцвета желтого тела, которая в комплексе с доплеровским сканированием внутриэндометриального кровотока позволяет диагностировать синдром «тонкого эндометрия» – ПЗР М-эха менее 7 мм в сочетании с патологическим кровотоком [11, 12].

Поэтому комплексная терапия пациенток с ультразвуковым феноменом «тонкого эндометрия» на фоне НДСТ требует включения в схему лечения вазоактивных средств, способных скорректировать выраженность эндотелиопатии, улучшить микроциркуляцию в эндометрии и уменьшить локальную гипоксию тканей. В качестве таких средств рассматривают гепариноиды, которые обладают не только антикоагулянтной и фибринолитической активностью, но и могут предотвращать индуцированный гипоксическим эффектом апоптоз клеток, имеют выраженное противовоспалительное действие, подавляют проявления окислительного стресса и способствуют релаксации сосудистой стенки [13]. В нашем исследовании применялся гепариноид сулодексид (Вессел® Дуэ Ф, Альфасигма, Италия), который обладает ангиопротективным, противовоспалительным, антитромботическим эффектом, а за счет более мягкого влияния на систему гемостаза препарат имеет меньшие риски развития кровотечений и не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению [14].

Цель – изучить эффективность гепариноида сулодексида в комплексе лечения пациенток с дисфункцией эндометрия на фоне НДСТ.

Пациенты и методы

Обследованы 88 пациенток с НДСТ и синдромом «тонкого эндометрия», выявленного на этапе прегравидарной подготовки. Диагностика НДСТ осуществлялась по критериям Т.И.Кадуриной [15, 16]:

- наличие 6–8 и более клинико-инструментальных признаков НДСТ;
- вовлеченность в процесс не менее 3 органов или систем органов;
- наличие семейной отягощенности по НДСТ.

Наряду с традиционным клиническим исследованием выполняли анализ гемостазиограммы, микробиологические исследования (ПЦР-диагностика, бактериологическое исследование отделяемого из половых путей), ультразвуковое сканирование органов малого таза в период окна имплантации (аппарат Voluson E8 (GE HC, США), пайпель-биопсию эндометрия на 7–9-й день менструального цикла (МЦ).

Критерии включения пациенток в исследование:

- морфологически подтвержденный диагноз «хронический эндометрит»;
- толщина М-эха в периоде окна имплантации менее 7 мм;
- сохраненная овуляторная функция яичников;
- возраст 18–45 лет;

- наличие НДСТ;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации или обострения, которые могут повлиять на проведение исследования;
- наличие противопоказаний к приему трансдермальных эстрогенов, дидрогестерона или сулодексида;
- отказ пациентки от участия в исследовании.

Все пациентки на протяжении 3 МЦ получали традиционную в таких случаях терапию: 17- β эстрадиол в виде 0,1%-го геля для трансдермального применения (стартовая дозировка – 1 мг в сутки с 5-го по 25-й день МЦ (при длительности цикла 28 дней)) в сочетании с дидрогестероном 10 мг каждые 12 ч на протяжении лютеиновой фазы МЦ [14, 17]. Оценку эффективности терапии осуществляли через 3 мес после начала лечения – УЗИ органов малого таза на 7-й (+1) день после овуляции.

Пациентки были разделены на 3 группы:

- группа 1а – 41 пациентка с НДСТ, принимавшие дополнительно к базовой терапии препарат сулодексид непрерывно на протяжении трех МЦ по 1 капсуле 2 раза в день;
- группа 1б – 20 пациенток с НДСТ, получавших гепариноид по 1 капсуле 2 раза в день с 5-го дня МЦ до 7-го дня после овуляции;
- 2-я группа (сравнения) – 27 пациенток с НДСТ, схема лечения которых не предусматривала применения гепариноидов.

Выделение групп 1а и 1б продиктовано опасениями о возможном влиянии сулодексида на характеристики МЦ при продолжении приема препарата во время менструации. Для оценки этого влияния у женщин группы 1а (принимали препарат во время менструации) и группы 1б (делали перерыв в приеме препарата на время менструации) проводился опрос о длительности и обильности менструации, выраженности тазовых болей (по 3-балльной шкале оценки интенсивности боли во время менструаций, где 0 баллов – отсутствие боли, а 3 балла – максимум выраженности боли), а также сравнивались показатели красной крови перед первой менструацией на фоне терапии с аналогичными показателями сразу после прекращения менструации после завершения третьего месяца терапии.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. Оценка различий между двумя независимыми группами проводилась с использованием U-критерия Манна–Уитни. Для оценки различий показателей до и после применения лечебной схемы использовался T-критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия, при которых вероятность ошибки (p) составляла 0,05 или ниже.

Результаты исследования их обсуждение

Медиана возраста пациенток группы 1а составила 29 (20–43) лет, группы 1б – 28 (21–43), 2-й группы – 27 (22–44) лет ($p > 0,5$). Возраст менархе в группах колебался от 11 до 15 лет. По количеству беременностей пациентки всех групп не отличались – медиана в группах была равна 2. При анализе клинико-биохимических показателей у женщин, уча-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика групп пациенток с дисфункцией эндометрия и НДСТ
Table 1. Clinico-laboratory characteristic of groups of patients with endometrial dysfunction and UCTD

Параметр / Parameter	Группа 1а / Group 1a	Группа 1б / Group 1b	Группа 2 / Group 2
Общая характеристика / General characteristics			
Возраст, годы / Age, years	29 (20; 43)	28 (21; 43)	27 (22; 44)
Количество выкидышей / Number of miscarriages	2 (1; 4)	2 (1; 5)	2 (1; 4)
Общий анализ крови / Complete blood count			
Эритроциты, 10 ¹² /л / RBC, 10 ¹² /l	3,9 (3,6; 4,13)	3,7 (3,6; 4,1)	3,8 (3,2; 4,8)
Гемоглобин, г/л / Haemoglobin, g/l	126,5 (122;131)	126 (121;129)	126 (111;143)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л / WBC, 10 ⁹ /l	7,0 (3; 10,1)	6,9 (3,1; 11,2)	7,0 (4,2; 10,2)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л / Platelets, 10 ⁹ /l	208 (119; 371)	210 (134; 354)	206 (119; 283)
Биохимическое обследование / Biochemistry			
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	68 (61; 79)	69 (61;80)	68 (62;85)
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	4,3 (3,1; 5,4)	4,2 (3; 5,6)	4,4 (3,4; 5,4)
АЛТ, Е/л / ALT, U/l	17 (7; 31)	16 (6; 29)	18 (8; 36)
АСТ, Е/л / AST, U/l	18 (8; 40)	18 (7; 42)	19 (9; 33)
Гемостазиологическое обследование / Coagulation testing			
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	3,6 (2,5;5,8)	3,4 (2,4;5,6)	3,6 (2,6;8,5)
Протромбин по Квику, % / Quick's prothrombin test, %	103 (71;146)	101 (76;140)	101 (77;131)
АЧТВ, сек / APTT, sec	29,3 (20,8; 40,4)	29,2 (20,7; 40,3)	29,3 (20,6; 39,2)
Д-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	329 (229; 445)	328 (228; 457)	286 (171; 536)

ствовавших в исследовании, при попарном сравнении аналогичных показателей в группах различия оказались статистически незначимыми (табл. 1).

Эхографические признаки хронического эндометрита (уменьшение ПЗР М-эха в сочетании с очагами повышенной эхогенности различной величины и формы с отдельными участками неправильной формы в зоне М-эха, участками сниженной эхогенности в структуре М-эха, гиперэхогенными образованиями в базальном слое эндометрия, гипозоногенным контуром полости матки) регистрировали у всех женщин, принявших участие в исследовании [18–21]. Кроме

того, было установлено, что более чем у половины пациенток в каждой группе встречались ультразвуковые признаки варикозного расширения вен малого таза.

Для оценки эффективности комплексной терапии изучали вариации толщины М-эха в дни «окна имплантации». Динамика изменения указанного показателя в различных группах представлена на рис. 1. Обращает на себя внимание, что у пациенток группы 1а медиана толщины эндометрия до лечения составляла 4,7 мм, после лечения – 7,5 мм (прирост медианы на 2,8 мм), аналогичные показатели в группе 1б составили 5,0 и 7,25 мм соответственно (прирост медианы на 2,25 мм). В 2-й группе прирост медианы толщины эндометрия составил только 1,9 мм. Таким образом, нормальное значение М-эхо (≥7 мм) удалось достичь у 71% пациенток группы 1а, у 73% группы 1б и только у 34% пациенток 2-й группы. В целом по показателю «толщина эндометрия» в результате лечения пациентки групп 1а и 1б не имели статистически значимых различий ($p = 0,167$) между собой, но отличались от пациенток 2-й группы ($p = 0,00226$). Включение препарата сулодексид в схему лечения пациенток с дисфункцией эндометрия в виде его истончения на фоне НДСТ значительно улучшило ультразвуковую картину в период окна имплантации, в то время как у пациенток с НДСТ, получающих только гормональную терапию без назначения препаратов, влияющих на микроциркуляцию, лечение оказалось результативным только у каждой третьей пациентки, что ниже ожидаемого эффекта от терапии указанными препаратами в популяции [22, 23]. Указанный феномен может объясняться сочетанием патогенетических механизмов формирования дисфункции эндометрия у пациенток с НДСТ, включающих сосудистый и тромбоцитарный компоненты, о чем говорилось выше.

Для оценки влияния сулодексида на характер менструаций у пациенток групп 1а и 1б была проведена оценка объема и длительности менструального кровотечения, а также показателей красной крови перед началом лечения и на третий месяц лечения в следующий после прекращения менструации день, при этом препараты железа и средства, оказывающие гемостатическое действие во время менструации, в том

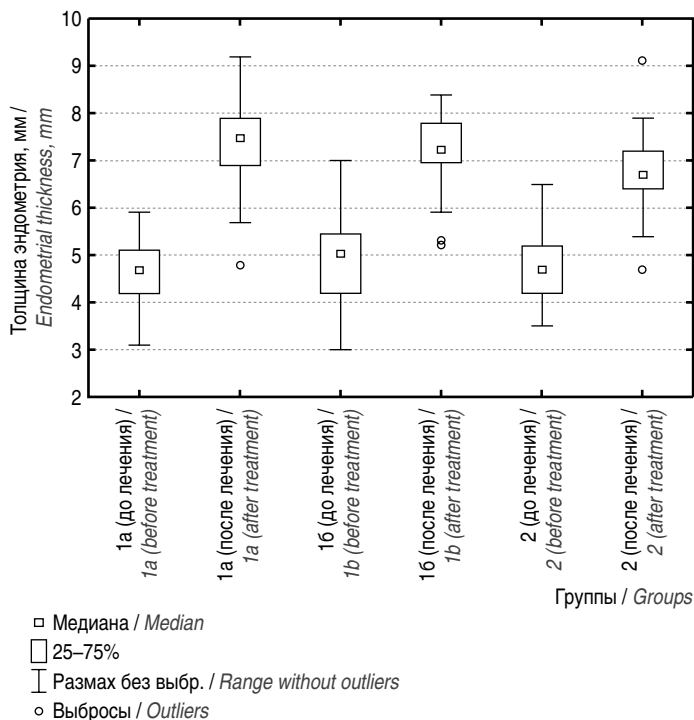


Рис. 1. Сравнительная характеристика изменения толщины эндометрия до и после лечения.

Fig. 1. Comparative characteristic of changes in the endometrial thickness before and after treatment.

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика менструального цикла женщин групп 1а и 1б до и во время лечения
Table 2. Clinico-labortory characteristic of a menstrual cycle in women from groups 1a and 1b before and after treatment

Показатель / Parameters	До начала лечения / Before the beginning of treatment			После окончания третьей менструации / After the end of the third menstruation		
	1а / 1a	1б / 1b	p	1а / 1a	1б / 1b	p
Длительность кровотечения, дней, Me [25; 75] / Duration of bleeding, days, Me [25; 75]	4 (2; 5)	3 (2; 4)	0,322	5 (3; 6)	3 (2; 5)	0,069
Количество используемых прокладок, штук, Me [25; 75] / Number of sanitary pads used, pcs, Me [25; 75]	7 (5; 10)	7 (4; 8)	0,067	10 (6; 12)	8 (6; 10)	0,099
Эритроциты, $10^{12}/л$ / RBC, $10^{12}/л$	3,9 (3,6; 4,13)	3,7 (3,6; 4,1)	0,855	3,8 (3,64; 4,2)	3,7 (3,5; 4)	0,486
Гемоглобин, г/л / Haemoglobin, g/l	126,5 (122; 131)	126 (121; 129)	0,059	125 (121; 128)	127 (121; 131)	0,498

числе биологически активные добавки, пациентки не получали. Для субъективной оценки объема кровотечения пациенток просили указать, какое общее количество гигиенических прокладок они использовали во время менструации.

В результате исследования было установлено, что женщины групп 1а и 1б как до начала приема сулодексида, так и после ни по одному из изучаемых показателей не отличались друг от друга (табл. 2), таким образом, прием сулодексида в непрерывном режиме в нашем исследовании не обнаружил достоверного влияния на увеличение кровопотери и показателей красной крови в дни менструации.

В ходе исследования у 65,8% пациенток группы 1а, 55% пациенток группы 1б и 63,6% пациенток 2-й группы была отмечена дисменорея, при этом чаще имела место дисменорея тяжелой степени (рис. 2). Столь широкая распространенность болевого синдрома у пациенток с НДСТ зачастую объясняется общностью патогенетических механизмов возникновения болевого синдрома и особенностей течения НДСТ в виде локального нарушения рецептивности клеток к половым стероидам, гиперсекреции вазопрессина, эндотелиальной дисфункции и активации системы перекисного окисления липидов [17]. При этом о вкладе сосудистого компонента говорит тот факт, что варикозное расширение вен матки у женщин с дисменореей в группах суммарно встречалось в 78,2%, а у женщин без нее – только в 33,3% наблюдений. На фоне проводимого лечения было установлено, что среди пациенток с НДСТ, принимавших сулодексид в непре-

рывном режиме, число женщин с дисменореей сократилось с 27 до 14 человек (снижение на 34%), среди женщин группы 1б аналогичный показатель составил 10%, а во 2-й группе этот показатель не изменился. Среди женщин с сохранившимися симптомами дисменореи на фоне сулодексида отмечалось изменение структуры выраженности симптоматики – если ранее у них превалировал выраженный болевой синдром, то на фоне лечения более чем у половины женщин встречались формы с умеренным болевым синдромом и болевым синдромом средней тяжести (рис. 2). Таким образом, применение препарата сулодексид в непрерывном режиме у пациенток с дисфункцией эндометрия и на фоне НДСТ не только не привело к увеличению объема и длительности менструального кровотечения (что соответствует инструкции препарата, где указано, что при пероральном приеме он не имеет антикоагуляционного действия), но и способствовало снижению тяжести дисменореи.

Указанный эффект требует дальнейшего изучения и, возможно, связан с течением синдрома хронической тазовой боли, обусловленной варикозным расширением вен малого таза [24]. По данным литературы, препараты группы гепариноидов обладают способностью уменьшать выраженность симптоматики у пациентов с хронической венозной недостаточностью, не исключено, что указанный эффект отмечается не только на уровне вен нижней конечности, но и малого таза, что требует дальнейшего исследования и подтверждения [25].

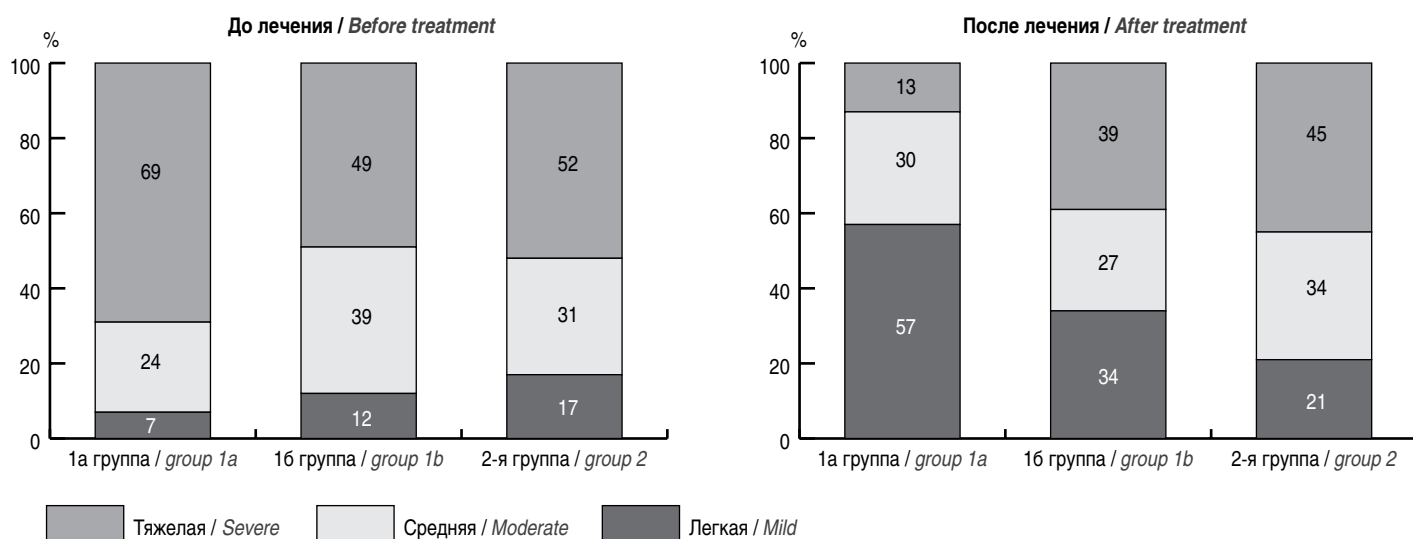


Рис. 2. Тяжесть дисменореи на фоне проводимой терапии.

Fig. 2. Severity of algomenorrhoea during the administered therapy.

Заключение

Включение препарата сулодексид из группы гепариноидов в схемы лечения пациенток с дисфункцией эндометрия на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани повышает эффективность терапии в виде улучшения ультразвуковых характеристик эндометрия и способствует купированию симптомов дисменореи вплоть до их полного исчезновения. При назначении препарата в непрерывном режиме не отмечается увеличение длительности и объема кровопотери во время менструации.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

Литература

1. Нечаева ГИ, Мартынов АИ. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. Москва: ООО "Медицинское информационное агентство", 2017.
2. Ищенко АИ, Александров ЛС, Ищенко АА, Горбенко ОЮ, Тарасенко ЮН, Худoley ЕП, и др. К вопросу о патогенезе тазовой дисфункции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;15(5):53-8. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-5-53-58
3. Коган ЕА, Николенко ВН, Занозин АС, Демуря ТА, Колосовский ДЮ. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани в сочетании с наследственными тромбофилиями как причина первичного женского бесплодия. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(2-2):323-6.
4. Трунченко НВ, Макаров КЮ, Киселёва ТВ, Крашенинникова ОО, Айдагулова СВ, Маринкин ИО. Особенности хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Сибирский научный медицинский журнал. 2017;37(1):99-104.
5. Давыдов АИ, Волкова СВ, Пашков ВМ, Клиндухов ИА. «Паутина» внутриматочных синехий: от этиологии до профилактики. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;16(2):65-73. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-2-65-73
6. Краснопольская КВ, Ершова ИЮ, Фёдоров АА. Тонкий эндометрий. Лечение бесплодия у женщин с гипоплазией эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
7. Ящук АГ, Масленников АВ, Даутова ЛА, Фаткуллина ИБ, Попова ЕМ, Газизова ГХ, и др. Дифференцированный подход к ведению пациенток с синдромом «тонкого» эндометрия. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;19(2):52-6. DOI: 10.17116/rosakush20191902152
8. Давыдов АИ, Горячкина ВЛ, Кузнецова ИВ, Мухамедова СГ. Молекулярно-биологические основы децидуализации эндометрия с позиций профилактики и лечения потери беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(3):53-8. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-53-58
9. Игнатко ИВ, Стрижаков ЛА, Мартиросова АЛ, Польшина НИ. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии акушерских осложнений. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016; 15(5):44-52. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-5-44-52
10. Ящук АГ, Мусин ИИ, Фаткуллина ИБ, Трубин ВБ, Муслимова СЮ, Рахматулина ИР. Клинические и генетические параллели дисплазии соединительной ткани, пролапса гениталий и синдрома гипермобильности суставов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(4):31-5. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-31-35
11. Кузнецова ИВ, Землина НС, Мусина РА, Мусина КС, Бекчанова ЕС, Джибладзе ТА, и др. Применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток с целью восстановления эндометрия у пациенток со сниженной фертильностью. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(6):34-40.
12. Ящук АГ, Масленников АВ, Фаткуллина ИБ, Рахматулина ИР, Берг ЭА, Берг ПА. Применение сулодексид для улучшения внутриматочной гемодинамики у пациенток с невынашиванием беременности. Акушерство и гинекология. 2019;10:172-9.
13. Masola V, Zaza G, Onisto M, Lupo A, Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. Int Angiol. 2014;33(3):243-54.
14. Рабаданова АК, Шалина РИ, Гугушвили НА, Гаврилина ЕН, Денисенко МВ. Потеря беременности после ЭКО и ее профилактика в первом триместре у пациенток со сниженным овариальным резервом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;16(6):36-43. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-36-43
15. Земцовский ЭВ, Малев ЭГ, Реева СВ, Лунева ЕБ, Парфенова НН, Лобанов МЮ, и др. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2013;4:38-44.
16. Кадурина ТИ, Горбунова ВН. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009.
17. Орлова ВС, Трушина ОВ, Калашникова ИВ. Дисплазия соединительной ткани – фактор, усугубляющий менструальный болевой синдром в подростковом возрасте. Журнал акушерства и женских болезней. 2018;67(1):38-46. DOI: 10.17816/JOWD67138-46
18. Акушерство: Национальное руководство. Под ред. Э.К.Айламазян, В.И.Кулакова, В.Е.Радзинского и соавт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
19. Лапина ИА, Озолия ЛА, Доброхотова ЮЭ, Гаврилов МВ, Таранов ВВ, Кольтинова ТГ. Комплексная оценка влияния гликозаминогликанов на систему гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(5):35-41. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-35-41
20. Isaacs Jr JD, Wells CS, Williams DB, Odem RR, Gast MJ, Strickler RC. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induction with metropins alone. Fertil Steril. 1996 Feb;65(2):262-6. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)58082-0
21. Weissman A, Gottlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in *in vitro* fertilization program. Fertil Steril. 1999;71:147-9. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00413-0
22. Оразов МР, Токтар ЛР, Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Союнов МА, Орехов РЕ. Саплементация как новая возможность менеджмента климактерия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(1):123-31. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-123-131
23. Мотовилова ТМ, Качалина ТС, Зиновьева ОС, Богатова МЕ, Чикалова КИ, Козлова НА. Место эндометриопатии в проблеме репродуктивных неудач и варианты ее коррекции. Медицинский альманах. 2017;6(51):80-3.

24. Фомин ВС, Фомина МН. Варикозное расширение вен малого таза как причина синдрома хронических тазовых болей: взгляд на проблему. Фарматека. 2017;18(351):14-9.
25. Elleuch N, Zidi H, Bellamine Z, Hamdane A, Guerchi M, Jellazi N, CVD study investigators. Sulodexide in Patients with Chronic Venous Disease of the Lower Limbs: Clinical Efficacy and Impact on Quality of Life. *Adv Ther*. 2016;33:1536-49. DOI: 10.1007/s12325-016-0359-9

References

- Nechaeva GI, Martynov AI. Connective tissue dysplasia: cardiovascular changes, modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow: Medical Information Agency LLC, 2017. (In Russian).
- Ishchenko AI, Aleksandrov LS, Ishchenko AA, Gorbenko OYu, Tarasenko YuN, Khudolei EP, et al. On the problem of the pathogenesis of pelvic dysfunction. *Vopr. ginekol. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2016;15(5): 53-8. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-5-53-58 (In Russian).
- Kogan EA, Nikolenko VN, Zanozin AS, Demura TA, Kolosovsky DYU. The syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia in combination with hereditary thrombophilia as the cause of primary female infertility. *Medical Herald of the North Caucasus*. 2016;11(2-2):323-6. (In Russian).
- Trunchenko NV, Makarov KYu, Kiseleva TV, Krashenninnikova OO, Aydagulova SV, Marinkin IO. Features of chronic endometritis in patients of reproductive age with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2017;37(1):99-104. (In Russian).
- Davydov AI, Volkova SV, Pashkov VM, Klindukhov IA. The "web" of intrauterine synechia: from etiology to prevention. *Vopr. ginekol. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2017;16(2):65-73. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-2-65-73 (In Russian).
- Krasnopol'skaya KV, Ershova IYu, Fedorov AA. Thin endometrium. Infertility treatment in women with endometrial hypoplasia. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. (In Russian).
- Yashchuk AG, Maslennikov AV, Dautova LA, Fatkullina IB, Popova EM, Gazizova GK, Sakaev RI. A differentiated approach to the management of patients with the syndrome of "thin" endometrium. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(2):52-56. DOI: 10.17116/rosakush20191902152 (In Russian).
- Davydov AI, Goryachkina VL, Kuznetsova IV, Mukhamedova SG. The molecular-biological basis of decidualization of the endometrium from the positions of prevention and treatment of pregnancy loss. *Vopr. ginekol. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2018;17(3):53-8. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-53-58 (In Russian).
- Ignatko IV, Strizhakov LA, Martirosova AL, Polandina NI. The role of undifferentiated connective tissue dysplasia in the development of obstetric complications. *Vopr. ginekol. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2016;15(5): 44-52. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-5-44-52 (In Russian).
- Yashchuk AG, Musin II, Fatkullina IB, Trubin VB, Muslimova SYu, Rakhmatullina IR. Clinical and genetic parallels of connective tissue dysplasia, genital prolapse and joint hypermobility syndrome. *Vopr. ginekol. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2018;17(4):31-5. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-31-35 (In Russian).
- Kuznetsova IV, Zemlina NS, Musina RA, Musina KS, Bekchanova ES, Dzhibladze TA, Kovalenko MA, Tapil'skaya NI, Radzinsky VE. The use of autologous mesenchymal stem cells to restore the endometrium in patients with reduced fertility. *Vopr. ginekol. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019;18(6):34-40. (In Russian).
- Yashchuk AG, Maslennikov AV, Fatkullina IB, Rakhmatullina IR, Berg EA, Berg PA. Application of sulodexide to improve intrauterine hemodynamics in patients with miscarriage. *Obstetrics and gynecology*. 2019;10:172-9. (In Russian).
- Masola V, Zaza G, Onisto M, Lupo A, Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014;33(3):243-54.
- Rabadanova AK, Shalina RI, Gugushvili NA, Gavrulina EN, Denisenko MV. Prevention of loss of pregnancy after IVF in patients with low ovarian reserve. *Vopr. ginekol. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2017; 16(6):36-43. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-36-43 (In Russian).
- Zemtsovsky EV, Malev EG, Reeva SV, Luneva EB, Parfenova NN, Lobanov MYu, et al. Diagnostics of hereditary disorders of connective tissue. Results and prospects. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;4:38-44. (In Russian).
- Kadurina TI, Gorbunova VN. Dysplasia of the connective tissue: a guide for doctors. St. Petersburg: ELBI-St. Petersburg, 2009. (In Russian).
- Orlova VS, Trushina OV, Kalashnikova IV. Connective tissue dysplasia is a factor aggravating menstrual pain in adolescence. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(1):38-46. DOI: 10.17816/JOWD67138-46 (In Russian).
- Akusherstvo: National leadership. Pod red. E.K.Ailamazyan, V.I.Kulakova, V.E.Radzinskogo i soavt. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2014. (In Russian).
- Lapina IA, Ozoliny LA, Dobrokhotova YuE, Gavrillov MV, Taranov VV, Koltinova TG. Complex assessment of the effect of glycosaminoglycans on the system of haemostasis in patients with polycystic ovary syndrome. *Vopr. ginekol. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019;18(5):35-41. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-35-41 (In Russian).
- Isaacs Jr JD, Wells CS, Williams DB, Odem RR, Gast MJ, Strickler RC. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induction with metropins alone. *Fertil Steril*. 1996 Feb;65(2):262-6. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)58082-0
- Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in *in vitro* fertilization program. *Fertil Steril*. 1999;71:147-9. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00413-0
- Orazov MR, Toktar LR, Radzinskiy VE, Khamoshina MB, Soyunov MA, Orekhov RE. Supplementation as a new opportunity of management of the climacteric. *Vopr. ginekol. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2020;19(1): 123-31. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-123-131 (In Russian).
- Motovilova TM, Kachalina TS, Zinovieva OS, Bogatova ME, Chikalova KI, Kozlova NA. The place of endometriopathy in the problem of reproductive failures and options for its correction. *Medical almanac*. 2017;6(51):80-3. (In Russian).
- Fomin VS, Fomina MN. Pelvic varicose veins as a cause of chronic pelvic pain syndrome: a look at the problem. *Farmateka*. 2017;18(351):14-9. (In Russian).
- Elleuch N, Zidi H, Bellamine Z, Hamdane A, Guerchi M, Jellazi N, CVD study investigators. Sulodexide in Patients with Chronic Venous Disease of the Lower Limbs: Clinical Efficacy and Impact on Quality of Life. *Adv Ther*. 2016;33:1536-49. DOI: 10.1007/s12325-016-0359-9

Информация о соавторах:

Яшук Альфия Галимовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета
Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Телефон: (347) 264-9650
E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Газизова Гульназ Ханифовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета
Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Телефон: (347) 242-8536
E-mail: karamelka5@inbox.ru

Бердигулова Энже Филюсовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета
Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Телефон: (347) 242-8536
E-mail: berdigulova_enzhe@mail.ru

РАССВЕТ НОВОЙ ЖИЗНИ



- Восстанавливает функциональную целостность эндотелия¹
- Не обладает антикоагулянтным эффектом при пероральном применении¹
- Позволяет снизить частоту развития гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией²⁻⁴

Рег.номер П N012490/01

Для получения подробной информации ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата ВЕССЕЛ ДУЭ Ф. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Вессел Дуэ Ф, рег. номер П N012490/01. 2. Федоренко А.В., Дикке Г.Б. Плацентарная недостаточность у беременных с гестационной артериальной гипертензией и патогенетический подход к ее профилактике. Фарматека. 2015. 3. Dola L.L., Henyk N.I. Optimization of management tactics of women with fetal loss syndrome against the background of Thrombophilia. The Pharma Innovation Journal. 2017; 6(2): 172–173. 4. Мозговая Е.В., Печерина Л.В. Эффективность сулодексида в комплексной профилактике гестоза у беременных с сахарным диабетом типа 1. Фарматека. 2006; 3: 128–133.

ALFASIGMA
Фармацевтика как искусство

ООО «Альфасигма Рус», 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22/2, корпус 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1.
Тел./факс (495) 225-36-26, www.alfasigma.com.ru

РЕКЛАМА