

Аденомиоз: клинические аспекты, влияние на фертильность и исходы беременности

Р.И. Габидуллина^{✉1}, А.И. Купцова¹, Е.А. Кошельникова², Ф.Р. Нухбала¹, Р.Р. Багирли¹, Э.Р. Мингалева¹, Э.А. Халиуллина¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия

[✉]ru.gabidullina@yandex.ru

Аннотация

Цель. Изучить современное состояние проблемы аденомиоза матки и влияние на репродуктивную функцию женщин.

Материал и методы. В статье представлен обзор литературы по результатам поиска исследований в электронных ресурсах MEDLINE, PubMed, EMBASE, Cochrane Library и Elibrary.

Результаты. Аденомиоз является распространенным, но недостаточно изученным заболеванием. Современные методы визуализации, такие как трансвагинальное ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография, позволяют поставить диагноз на ранних стадиях заболевания и провести органосохраняющее лечение. Медикаментозное лечение аденомиоза требует разработки стратегии пожизненного ведения, выбор зависит от возраста женщины, репродуктивных планов и клинических симптомов. В настоящее время появились доказательства отрицательного воздействия аденомиоза на фертильность и исходы беременности. Диеногест, производное 19-нортестостерона, является прогестинном с высокой селективностью к рецепторам прогестерона, оказывает гипогонадотропный эффект и антипролиферативное действие на эндометрий. Мягкий режим угнетения функции яичников создает адекватные условия кровоснабжения матки перед планированием беременности. Иммуномодулирующее действие прогестина может быть полезным для имплантации и защиты плода при беременности, возникающей после лечения. Терапия диеногестом повышает эффективность циклов экстракорпорального оплодотворения при аденомиозе разной степени тяжести.

Заключение. В обзоре обобщены аспекты распространенности, коморбидности, факторов риска, классификации, механизмов патогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения аденомиоза, влияние на фертильность и исходы беременности.

Ключевые слова: аденомиоз, бесплодие, беременность, диеногест.

Для цитирования: Габидуллина Р.И., Купцова А.И., Кошельникова Е.А. и др. Аденомиоз: клинические аспекты, влияние на фертильность и исходы беременности. Гинекология. 2020; 22 (4): 55–61. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200264

Review

Adenomyosis: clinical aspects, impact on fertility and pregnancy outcome

Rushania I. Gabidullina^{✉1}, Angelina I. Kuptsova¹, Ekaterina A. Koshelnikova², Fikret R. Nuhbala¹, Rufat R. Bagirli¹,

Elmira R. Mingaleva¹, Endzhe A. Khaliullina¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia

[✉]ru.gabidullina@yandex.ru

Abstract

Aim. To investigate the modern condition of the problem of adenomyosis and its impact on women's reproductive function.

Material and methods. The article presents a systematic literature review on the results of research search in electronic databases MEDLINE, PubMed, EMBASE, Cochrane Library and Elibrary.

Results. Adenomyosis is a common but insufficiently studied disease. Modern imaging methods, such as transvaginal ultrasound and MRI, make it possible to diagnose adenomyosis at the early stages of the disease and perform the organ-preserving surgery. A medical treatment of adenomyosis requires to develop a lifelong management plan, the choice depends on the woman's age, reproductive status and clinical symptoms. Currently, there is evidence of a negative impact of adenomyosis on fertility and pregnancy outcomes. Dienogest, a 19-nortestosterone derivative, is a progestin with high selectivity to progesterone receptors, it exerts a hypogonadotropic effect and an antiproliferative effect on the endometrium. A mild regime of suppression of ovarian function provides adequate conditions for blood supply to the uterus before planning a pregnancy. The immunomodulating effect of progestin may be useful for implantation and fetal protection to pregnancies occurring after treatment. Dienogest treatment increases the effectiveness of IVF cycles for adenomyosis of varying severity.

Conclusion. The review summarizes the aspects of prevalence, comorbidity, risk factors, classification, mechanism of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment of adenomyosis, impact on fertility and pregnancy outcomes.

Key words: adenomyosis, infertility, pregnancy, dienogest.

For citation: Gabidullina R.I., Kuptsova A.I., Koshelnikova E.A. et al. Adenomyosis: clinical aspects, impact on fertility and pregnancy outcome. Gynecology. 2020; 22 (4): 55–61. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200264

Аденомиоз – распространенное, но недостаточно изученное гинекологическое заболевание, которое остается для врачей дилеммой в диагностике и лечении [1]. В Международной классификации болезней аденомиоз считается специфической формой эндометриоза и определяется как «эндометриоз матки». Вместе с тем в настоящее время накоплено большое количество фактов, свидетельствующих о том, что аденомиоз является отдельной патологией, отличающейся от наружного и экстрагенитального эндометриоза по патогенезу и морфологической структуре. К сожалению, находясь в тени проблемы эндометриоза, аденомиоз не получил достаточного внимания исследователей, несмотря на большое влияние на жен-

ское здоровье [2]. Остаются открытыми вопросы патогенеза, единой терминологии, классификации, диагностики и лечения.

Аденомиоз – доброкачественное заболевание, характеризующееся распространением эктопической ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, на разной глубине внутри миометрия (более 2,5 мм ниже базального слоя эндометрия), часто окруженной гипертрофическими и гиперпластическими гладкомышечными клетками [3, 4].

Факторы риска развития аденомиоза включают раннее менархе, короткие менструальные циклы, увеличение индекса массы тела, наличие в анамнезе депрессии [5]. Хирург-

гическое повреждение тканей эндометрия, миометрия во время беременности, в том числе кесарево сечение, является наиболее известным фактором риска аденомиоза [6]. Влияние курения дискутабельно. F. Parazzini и соавт. сообщили о более низкой частоте аденомиоза у курящих по сравнению с некурящими женщинами. Однако в других исследованиях, наоборот, аденомиоз чаще встречался среди курящих женщин или связи не было выявлено [7]. Более высокая распространенность аденомиоза определяется у женщин, получавших тамоксифен для лечения рака молочной железы [8]. Длительное время диагноз аденомиоза основывался на гистологическом исследовании матки после гистерэктомии. Поэтому считалось, что аденомиоз встречается у многорожавших женщин в 40–50 лет и ассоциируется с ранним менархе, высоким паритетом и выкидышами в анамнезе [1, 3, 9].

Заболеваемость аденомиозом точно не установлена, что связано с отсутствием единых критериев постановки диагноза. В публикациях распространенность аденомиоза по результатам гистологического анализа послеоперационного материала удаленной матки варьирует в широких пределах: от 5–8 до 40–70% (в среднем 20–25%) [10]. Аденомиоз все чаще выявляется у молодых женщин с болезненным синдромом: у 30–50% – при бесплодии, у 30% протекает бессимптомно, что было показано при помощи методов визуализации: трансвагинальной ультрасонографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [11]. В недавнем одномоментном углубленном исследовании пациенток, страдающих бесплодием, распространенность аденомиоза составила 24,4% у женщин в возрасте 40 лет и старше и 22% – у женщин моложе 40 лет. Этот процент увеличился до 38,2% в случаях повторной потери беременности и до 34,7% при предыдущих неудачах вспомогательных репродуктивных технологий [12].

Важно учитывать, что аденомиоз часто сочетается с другими гинекологическими заболеваниями: в 4/5 случаев аденомиоза сопутствующими заболеваниями являются миома матки и эндометриоз [13]. J. Kitawaki показал, что одновременно с лейомиомой встречается в 35–55% случаев, аденомиоз с эндометриозом – в 70% случаев [14]. Также отмечено, что полипы эндометрия, типичная и атипичная гиперплазия эндометрия, карцинома эндометрия чаще сочетаются с аденомиозом, чем выявляются изолированно [15].

Этиология аденомиоза до сих пор не ясна. Из всех теорий патогенеза наиболее популярными считаются две. Первая теория исходит из предположения, что базальные железы эндометрия и строма проникают (инвагинируют) в нижележащий миометрий, вызывая развитие внутреннего аденомиоза. Установлено, что при аденомиозе наблюдаются более выраженные и несинхронные сокращения матки. Эти сокращения могут вызывать микроразрушения в зоне соединения эндометрия и миометрия (JZ), что приводит к смещению эндометрия в окружающий миометрий, где клетки миометрия пролиферируют и подвергаются метаплазии, что способствует утолщению JZ [16]. Травматизация переходной зоны усугубляется развитием воспаления, гиперэстрогенией и резистентностью к прогестерону, тем самым способствуя стимуляции патологической пролиферации эндометрия. В 1983 г. H. Hricak и соавт. впервые описали функциональную зону матки, которая представляет собой соединение между эндометрием и внутренним миометрием [17]. В литературе JZ обозначается разными названиями: архиометрий, базальный слой, внутренний миометрий, миометрий соединительной зоны, интерфейс эндометрио-миометрия, переходная зона и субэндометриальный миометрий [3].

Вторая теория исходит из предположения, что аденомиоз является образованием *de novo* путем метаплазии эмбриональных плюрипотентных остатков мюллеровых протоков или взрослых стволовых клеток [18]. Альтернативные теории включают инвагинацию эндометрия вдоль лимфатических узлов внутри миометрия, агрегацию и активацию тромбоцитов как возможную причину индукции

аденомиоза [19]. Кроме того, сообщалось о более высоком риске аденомиоза у женщин, несущих MMP-1-1607 1G/2G и MMP-2-1306 C/T-полиморфизмов в их промоторной области [20, 21].

Аденомиоз может проявляться в разных формах, начиная с простого утолщения JZ до очаговых, кистозных и диффузных поражений. Вместе с тем утолщение JZ должно быть правильно интерпретировано, поскольку известно, что изменения этой зоны могут быть вызваны циклическими гормональными изменениями. Как правило, толщина JZ составляет 5 мм или менее с тенденцией к увеличению с возрастом женщин, достигая в норме 8 мм. Изменение размера и характеристик JZ (>12 мм, геморрагические пятна миометрия с высоким уровнем сигнала) свидетельствует о развитии аденомиоза [3]. M. Bazot и E. Darai [22] предположили, что аденомиоз имеет гетерогенную природу, и предложили выделять внутренний и наружный типы аденомиоза. На основании клинического опыта, оценки результатов МРТ и гистологии исследователи рассматривают внутренний аденомиоз как результат прямой инвазии эндометрия с вовлечением внутреннего (субэндометриального) и среднего миометрия, а наружный аденомиоз – как поражение эндометриозом, исходящим извне матки [23].

Клинические симптомы аденомиоза включают прогрессирующую дисменорею, хроническую тазовую боль, диспареунию, аномальные маточные кровотечения (АМК). Заболевание значительно снижает качество жизни. Тяжесть и частота симптомов коррелируют с протяженностью и глубиной инвазии эктопического эндометрия в миометрий [16, 19].

В настоящее время проблема аденомиоза стала еще более значимой в связи с доказательствами отрицательного воздействия заболевания на фертильность и исходы беременности. В исследовании «случай–контроль» группы женщин, подвергнутых процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), частота имплантации была значительно ниже у пациенток с диагнозом «аденомиоз» по сравнению с пациентками без аденомиоза [24]. В многоцентровом проспективном исследовании D. Mavrelou и соавт. показали, что вероятность наступления клинической беременности снижается с 42,7% у женщин без аденомиоза, до 22,9% у пациенток с четырьмя ультразвуковыми признаками аденомиоза и до 13,0% у пациенток со всеми семью ультразвуковыми признаками [25]. Из этого следует, что тяжесть состояния, выраженная в количестве морфологических признаков по ультразвуковому исследованию (УЗИ), ухудшает репродуктивные исходы. Результаты систематического обзора и метаанализа по исходам применения ЭКО при аденомиозе, включая 11 исследований и 519 пациенток с диагностированным аденомиозом по УЗИ или МРТ, подтвердили негативное влияние аденомиоза на репродуктивные исходы. Частота имплантации, клинической беременности на цикл, частота клинической беременности на перенос эмбриона, прогрессирующая беременность и частота живорождения – эти показатели были ниже среди женщин с аденомиозом, тогда как частота выкидыша была значительно выше [26]. В недавнем ретроспективном исследовании женщин, перенесших цикл ЭКО, наличие аденомиоза влияло на частоту клинической беременности, частоту живорождения и частоту выкидышей. При сравнении женщин с диагностированным эндометриозом пациентки с аденомиозом имели значительно более низкую частоту клинической беременности (26,4% против 12,5%) и частоту живорождения (26,4% против 12,5%) [27]. Относительно связи между эндометриозом, аденомиозом и фертильностью результаты систематического обзора и метаанализа 2014 г. сообщили о снижении вероятности наступления беременности на 68% у пациенток после оперативного вмешательства по поводу ректоцервикального и коло ректального эндометриоза [28].

Предложено несколько теорий для объяснения механизмов, лежащих в основе бесплодия. Одним из факторов развития бесплодия считается аномальный маточно-трубный транспорт за счет анатомической деформации полости

матки, нарушения ее перистальтики и, соответственно, транспорта сперматозоидов. Повреждение внутреннего слоя миометрия приводит к дисфункциональной гиперперистальтике и повышенному внутриматочному давлению, нарушается сократительная деятельность матки. При бесплодии, связанном с аденомиозом, в эндометрии выявлены значительные молекулярные изменения, ведущие к измененной рецептивности. Измененный синтез половых гормонов, повышенные маркеры воспаления и оксидативного стресса, снижение экспрессии маркеров имплантации и молекул адгезии, измененная функция гена эмбрионального развития (гена НОХА 10) вызывают нарушение имплантации [29].

Известно, что аденомиоз влияет не только на репродуктивную функцию, но и на исходы беременности. В опубликованном метаанализе P. Vercellini и соавт. частота выкидышей у женщин с аденомиозом составила 31%, у здоровых женщин – 14,1% (относительный риск – ОР 2,12, 95% доверительный интервал – ДИ 1,20–3,75) [30]. Недавнее ретроспективное исследование «случай–контроль» показало, что аденомиоз связан с увеличением риска выкидыша во II триместре (ОР 11,2, 95% ДИ 2,2–71,2), развитием преэклампсии (ОР 21,0, 95% ДИ 4,8–124,5) и аномальным расположением плаценты (ОР 4,9, 95% ДИ 1,4–16,3). Доказан повышенный риск развития преждевременных родов (ОР 1,84, 95% ДИ 1,32–4,31) и преждевременного разрыва плодных оболочек (ОР 1,98, 95% ДИ 1,39–3,15) у пациенток с аденомиозом. Эти результаты были получены у небольшой когорты пациенток с диагнозом аденомиоза, подтвержденным до наступления беременности по УЗИ или МРТ. У этой когорты пациенток регистрировался значительно более высокий риск родов путем кесарева сечения (ОР 4,5, 95% ДИ 2,1–9,7), рождения плодов, маловесных к сроку гестации (ОР 4,3, 95% ДИ 1,8–10,3), развития послеродовых кровотечений (ОР 6,5, 95% ДИ 2,2–19,0), а также неправильных предлежаний плода (ОР 4,2, 95% ДИ 1,6–10,8). Оказалось, что тип аденомиоза может оказывать влияние на исход беременности: более высокие показатели гипертензии, индуцированной беременностью, и внутриматочной инфекции были зарегистрированы у пациенток с диффузным аденомиозом по сравнению с пациентками с очаговым аденомиозом. Кроме того, риск развития истмико-цервикальной недостаточности увеличивался в соответствии с распространенностью аденомиоза [29].

Относительно патогенетических механизмов, участвующих в развитии акушерских осложнений при аденомиозе, воспаление, повышенная продукция простагландинов в миометрии, нарушение сократительной способности матки и внутриматочного давления гипотетически объясняют связь с преждевременными родами. При аденомиозе активация местного и системного воспалительного ответа влияет на взаимодействие десицидуальной оболочки трофобласта на ранних сроках беременности, а также на взаимодействие хориона-децидуальной оболочки, что приводит к инициации механизмов преждевременных родов на поздних сроках беременности. Нарушение моделирования спиральных артерий миометрия и глубокая плацентация могут быть отнесены к основным причинам акушерских осложнений при аденомиозе [29].

«Золотым стандартом» диагностики аденомиоза является гистопатологическое подтверждение наличия эктопического эндометрия в пределах миометрия. Методы визуализации, такие как трансвагинальное УЗИ (ТВУЗИ) и МРТ, произвели прорыв в диагностике аденомиоза у женщин с сохраненной маткой. ТВУЗИ (предпочтительно 2D- и 3D-ТВУЗИ в комбинации) считается первой линией диагностики аденомиоза благодаря доступности, скорости выполнения, низкой стоимости. При подозрении на аденомиоз УЗИ проводят во II фазу менструального цикла за несколько дней до менструации [31].

Наличие одного или более из следующих признаков на 2D-ТВУЗИ (двумерном ТВУЗИ) позволяет поставить диагноз:

- 1) шаровидная конфигурация матки;
- 2) переднезадняя асимметрия стенок матки, не связанная с лейомиомой;
- 3) гетерогенная эхоструктура миометрия;
- 4) нечетко определяемая граница эндо- и миометрия;

When you find the one*

* Когда ты нашла то единственное



Алвовизан

Диеногест 2 мг



Alvogen Россия
A ZENTIVA COMPANY

ООО «АЛВОГЕН ФАРМА» 123112, г. Москва,
Пресненская набережная, д. 12, 45 этаж, офис 2
E-mail: info.russia@zentiva.com. Тел.: +7 (499) 350-13-48
www.alvogen.ru

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

РР-001/19-19

5) экзогенная линейная исчерченность миометрия (акустические тени, исходящие не из лейомиомы или другого экзогенного очага);

6) кисты миометрия;

7) диффузное распространение мелких сосудов в миометрии [32].

УЗИ в диагностике аденомиоза имеет чувствительность 72% (95% ДИ 65–79%), специфичность 81% (95% ДИ 77–85%). Вместе с тем точность диагностики зависит от опыта врача, проводящего исследование [1].

Еще один ультразвуковой признак был недавно добавлен итальянской исследовательской группой: «тело матки с изгибом кзади, дно матки обращено к заднему отделу, а шейка матки – направлена фронтально по направлению к мочевому пузырю». Признак, названный «вопросительный знак матки», показал высокую чувствительность и специфичность (92 и 75% соответственно) [33].

3D-ТВУЗИ (трехмерное ТВУЗИ) позволяет непосредственно визуализировать инвазию эндометрия в миометрий. Кроме того, использование 3D-ТВУЗИ с цветной доплерографией помогает в дифференциальной диагностике аденомиоза и лейомиомы, а также других распространенных гинекологических заболеваний со сходными клиническими симптомами [34]. В недавнем исследовании оценили индекс резистентности вокруг и внутри патологических изменений. Наличие «центральной васкуляризации» и «нечетко определяющейся переходной зоны» на 3D-УЗИ показало высокую чувствительность и специфичность (95,6 и 93,4% соответственно) в диагностике очагов аденомиоза [35].

МРТ традиционно считается более точным методом диагностики аденомиоза, чем ТВУЗИ (чувствительность 77%, 95% ДИ 67–85%; специфичность 89%). Однако в более позднем метаанализе статистически значимой разницы между качеством диагностики МРТ и ТВУЗИ выявлено не было. Преимуществом МРТ является то, что результат меньше зависит от опыта исследующего. Учитывая высокую стоимость метода, он часто выполняется в отдельных случаях (например, сопутствующие миома, полипы, эндометриоз). МРТ позволяет идентифицировать переходную зону как полосу низкой интенсивности сигнала в T2-взвешенных изображениях по сравнению с миометрием или эндометрием [35]. В 2001 г. M. Vazot и соавт. предложили несколько диагностических критериев, которые до сих пор учитываются:

1) очаги высокой интенсивности сигнала в миометрии;

2) толщина переходной зоны >12 мм (диффузная или очаговая) и/или слабо определяющиеся поражения с низкой интенсивностью сигнала;

3) толщина переходной зоны/толщина миометрия >40% [36].

Место гистероскопии в диагностике аденомиоза в настоящее время не определено. Косвенные признаки аденомиоза: эндометриоидные ходы (точечные темно-красные отверстия, из которых может выделяться кровь), затрудненное расширение полости матки, деформация одной из стенок матки. При гистероскопии возможно взятие биопсии эндометрия для гистологической верификации диагноза [2]. Однако после выскабливания полости матки происходит повреждение сосудов базального слоя, которые могут давать сходную картину.

Лечение аденомиоза требует разработки стратегии пожизненного ведения, так как заболевание оказывает негативное влияние на качество жизни. Выбор лечения зависит от возраста женщины, репродуктивных планов и клинических симптомов [3]. Основным показанием для лечения аденомиоза является наличие симптомов, которые оказывают негативное влияние на повседневную жизнь женщин. Нестероидные противовоспалительные препараты, гормональное лечение, включающее пероральные прогестины, левоноргестрелсодержащую внутриматочную систему, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [37], применяются в настоящее время для купирования болевого синдрома и лечения аномального маточного кровотечения при аденомиозе [38].

При неэффективности или наличии противопоказаний к медикаментозной терапии проводится хирургическое лечение, которое можно разделить на консервативное (органосохраняющее) и радикальное. К консервативным хирургическим операциям относятся абляция/резекция эндометрия, электрокоагуляция миометрия, перевязка маточной артерии. Однако эти методы не относятся к высокоэффективным. Операции по удалению/уменьшению миометрия, в том числе по методике Осада, в настоящее время не являются распространенными, показания к ним не стандартизированы. Гистерэктомия – последняя линия лечения при аденомиозе [3].

В настоящее время нет данных о рандомизированных контролируемых исследованиях по эффективности лечения аденомиоза нестероидными противовоспалительными препаратами и КОК [18]. КОК не входят в рекомендации по лечению эндометриоза в Российской Федерации.

Аналоги ГнРГ показали значительное сокращение объема матки с облегчением тяжелых симптомов тазовой боли и маточного кровотечения [39]. Однако использование аналогов ГнРГ сопряжено с гипоэстрогенными эффектами, в том числе с развитием вазомоторных симптомов, снижением минеральной плотности костей, генитальной атрофией и нестабильностью настроения, что ограничивает длительность их применения. Поэтому лечение аналогов ГнРГ обычно ограничено женщинами, рефрактерными к другим видам медикаментозной терапии, или рассматривается как альтернатива гистерэктомии [40].

Диеногест – производное 19-нортестостерона, является прогестинном с высокой селективностью к рецепторам прогестерона (PR) [41]. Диеногест вызывает угнетение функции яичников с небольшим гипоэстрогенным эффектом, что оказывает антипролиферативное действие на эндометрий. Клеточная пролиферация ингибируется также путем индукции апоптоза [40]. В тканях матки, полученных после гистерэктомии у женщин, получавших диеногест, отмечены значительные гистологические изменения в виде уменьшения пролиферации клеток, экспрессии фактора роста нервов и плотности нервных волокон [42]. Эти данные объясняют клинический эффект, достигаемый при лечении боли, связанной с аденомиозом.

Результаты исследования S. Prathoomthong и соавт. [16] показали, что пероральное использование диеногеста приводило к увеличению инфильтрации NK-клеток в железистой структуре эндометрия. Это подтверждает, что диеногест оказывает прямое влияние на эндометрий в дополнение к его системному эффекту, что способствует улучшению локального иммунитета в эндометрии.

Не выявлено влияния диеногеста на инфильтрацию макрофагов в эндометрии и эктопическом эндометрии или в миометрии у пациенток с аденомиозом. Эффект диеногеста на инфильтрацию макрофагов отличался от эффекта ГнРГ, показанного K. Khan и соавт. [43]. Агонисты ГнРГ (аГнРГ) уменьшали инфильтрацию CD68-экспрессирующих клеток в эндометрии женщин с эндометриозом и аденомиозом. Возможно, что локальное воздействие на эндометрий диеногеста и аГнРГ при эндометриозе и аденомиозе различается.

M. Mehaseb и соавт. [44] исследовали паттерн экспрессии PR-A и PR-B методом иммуногистохимии у женщин при очаговом аденомиозе и в контрольной группе. Экспрессия PR при аденомиозе была ниже в строме эндометрия, а также во внутреннем и наружном миометрии в сопоставлении с уровнем экспрессии рецепторов в железах. Следовательно, диеногест оказывает дифференцированное воздействие на различные ткани матки, уменьшая кровотечение и боль [18].

Первое пилотное исследование по диеногесту включало 17 женщин в перименопаузе с симптомным аденомиозом. Препарат эффективно уменьшал проявления боли, хотя у части женщин отмечалась меноррагия [45]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что ежедневный прием диеногеста женщинами при аденомиозе в течение 16 нед приводит к значительному снижению боли по визуальной

аналоговой шкале [46]. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость, хотя и сообщалось о нерегулярных маточных кровотечениях во время лечения. В другом недавнем исследовании проведена оценка безопасности и эффективности длительного применения диеногеста (52 нед) [47]. Диеногест был эффективен в уменьшении дисменореи и тазовой боли, снижалась потребность в анальгетиках. Снижение параметров боли через 24 и 52 нед лечения способствовало улучшению качества жизни пациенток, причем эффект обезболивания длился до 104 мес после отмены при длительности применения в течение 24 нед. 67% пациенток, получавших диеногест до менопаузы, избежали гистерэктомии [48].

Диеногест и аналоги ГнРГ в равной степени показали высокую эффективность в борьбе с болью при аденомиозе. Вместе с тем лечение аналогами ГнРГ способствовало более быстрому купированию АМК и уменьшению объема матки по данным УЗИ [49]. В то же время уровень эстрадиола при использовании диеногеста, в отличие от агнРГ, поддерживался на нижней границе физиологического диапазона, не вызывая гипоэстрогенных эффектов. Терапия аденомиоза требует пожизненного применения, поскольку отмена лечения приводит к возобновлению симптомов. Поэтому диеногест является препаратом выбора при необходимости длительной терапии [50].

Для женщин, страдающих бесплодием, органосохраняющая терапия имеет ключевое значение. В настоящее время имеется небольшое количество публикаций по лечению аденомиоза при бесплодии. Достижение беременности у этой когорты женщин еще раз косвенно подтверждает влияние аденомиоза на фертильность. Вместе с тем рекомендации по лечению бесплодия при аденомиозе отсутствуют [40, 51].

Хирургические методы лечения заключаются в иссечении аденомиомы и гистеропластики лапароскопическим или лапаротомным доступом. При оценке наступления спонтанной беременности общий уровень был очень низким (18,2%). Однако при использовании аналогов ГнРГ в течение 24 нед после операции суммарная частота беременности была выше (40,7% против 15,0%; $p=0,002$) [52]. Живорождения зарегистрированы у 36,2% женщин, перенесших операцию [53].

Ряд исследований показал, что применение аналогов ГнРГ может способствовать улучшению репродуктивной функции за счет повышения восприимчивости матки и эндометрия в период имплантации при использовании вспомогательных репродуктивных технологий [26, 54]. Протокол длительной стимуляции у женщин с аденомиозом оказался более эффективным в сопоставлении с коротким протоколом по частоте наступления беременности (43,3% против 31,8%; $p=0,0001$), живорождению (43,0% против 23,1%; $p=0,005$) и снижению частоты выкидышей (18,5% против 31,1%; $p<0,0001$) [52].

ЭКО позволяет преодолеть многие факторы бесплодия, связанные с генитальным эндометриозом, однако нарушенная рецептивность эндометрия в случае аденомиоза становится непреодолимым фактором бесплодия при использовании этой процедуры. Известно, что при аденомиозе в эндометрии определяются патологические изменения на микроскопическом уровне – снижение развития пиноподий. Также отмечаются молекулярные патологические изменения в эндометрии, а именно снижение экспрессии гена НОХА-10, интергина $\alpha\upsilon\beta 3$, L-селектина, мутина MUC-1, фактора, ингибирующего лейкемию, нарушенные экспрессии ароматазы цитохрома P450 и изменения соотношения изоформ прогестероновых и эстрогеновых рецепторов [55]. Также наблюдается повышенная экспрессия окситоциновых рецепторов в небеременной матке. Все это приводит к нарушению нищиды бластоцисты, неполноценной инвазии трофобласта, а в конечном итоге – бесплодию и выкидышам на ранних сроках гестации.

А. Hayashi и соавт. [56] показали, что диеногест снижает резистентность к прогестерону в ткани эндометрия за счет увеличения относительной экспрессии соотношения

PR-B/PR-A и снижения соотношения изоформ ERb/ERa и, следовательно, может оказывать положительное влияние на наступление и исход беременности.

В недавнем исследовании S. Prathoomthong и соавт. [16] выявлено, что введение диеногеста вызывает увеличение зрелых НК-клеток в железистой структуре эутопического эндометрия у пациенток с аденомиозом. Авторы предположили, что иммуномодулирующее действие прогестина при аденомиозе может быть полезным для имплантации и защиты плаценты при беременности, возникающей после лечения.

Предполагается, что мягкий режим угнетения функции яичников при лечении диеногестом по сравнению с агнРГ может создать адекватные условия кровоснабжения матки перед планированием беременности [55]. Э.В. Вартанян и соавт. [57] показали, что терапия диеногестом повышает эффективность циклов ЭКО при аденомиозе разной степени тяжести (при сочетании с наружными формами эндометриоза), в том числе у пациенток с длительным бесплодием и неудачами ЭКО в анамнезе. Эффективность ЭКО у пациенток, применявших диеногест, повысилась в 2 раза и составила 48,6%. Характер менструаций после терапии диеногестом нормализовался более чем у 1/2 пациенток, снижение болевого синдрома отметили 74,3%. Авторы предложили проводить консервативную терапию аденомиоза диеногестом в течение 4–6 мес на этапе подготовки к ЭКО: при аденомиозе 1–2-й степени тяжести в течение 4 мес, а при аденомиозе 3-й степени – 6 мес.

Для длительной консервативной терапии аденомиоза желательно, чтобы лекарственные средства были недорогими и доступными, вместе с тем обязательно качественными.

В 2019 г. на российском фармацевтическом рынке появился генерический препарат Алвовизан, содержащий 2 мг диеногеста. Исследование биоэквивалентности показало, что и воспроизведенный лекарственный препарат, и оригинальное средство имеют высокую степень сходства показателей фармакокинетики, профили фармакокинетических кривых совпадающей формы. Для сравниваемых препаратов характерны близкие значения относительной биодоступности, максимальной концентрации и относительной скорости всасывания. ДИ для AUC (area under curve, площадь под графиком изменения концентрации во времени), C_{max} (максимальная концентрация препарата в крови) и C_{max}/AUC соответствуют допустимым пределам 80–125% [58].

Таким образом, проблему аденомиоза в настоящее время нельзя отнести к решенным. Аденомиоз оказывает негативное влияние на фертильность, исходы беременности и снижает качество жизни женщин. Важно начинать лечение с первых клинических проявлений заболевания, и это лечение должно быть длительным, эффективным и безопасным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Tan J, Yong P, Bedaiwy MA. A critical review of recent advances in the diagnosis, classification, and management of uterine adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2019; 31 (4): 212–21. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000555
2. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril* 2018; 109 (3): 380–8.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006
3. Aleksandrovych V, Basta P, Gil K. Current facts constituting an understanding of the nature of adenomyosis. *Adv Clin Exp Med* 2019; 28 (6): 839–46. DOI: 10.17219/acem/79176
4. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Introduction: Uterine adenomyosis, another enigmatic disease of our time. *Fertil Steril* 2018; 109 (3): 369–70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.035
5. Templeman C, Marshall SF, Ursin G et al. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertil Steril* 2008; 90: 415–24. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.027

6. Riggs JC, Lim EK, Liang D, Bullwinkel R. Cesarean section as a risk factor for the development of adenomyosis uteri. *J Reprod Med* 2014; 59: 20–4.
7. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril* 2018; 109 (3): 371–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.030
8. Varras M, Polyzos D, Akrivis C. Effects of tamoxifen on the human female genital tract: review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 258–68.
9. Parazzini F, Mais V, Cipriani S et al. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: results from a prospective multicentric study in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143 (2): 103–6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.12.010
10. Graziano A, Lo Monte G, Piva I. Diagnostic findings in adenomyosis: A pictorial review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19 (7): 1146–54.
11. Horton J, Sterrenburg M, Lane S et al. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019; 25 (5): 592–632. DOI: 10.1093/humupd/dmz012
12. Puente JM, Fabris A, Patel J et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol* 2016; 14 (1): 60. DOI: 10.1186/s12958-016-0185-6
13. Aleksandrovych V, Bereza T, Sajewicz M et al. Uterine fibroid: Common features of widespread tumor (Review article). *Folia Med Cracov* 2015; 55 (1): 61–75.
14. Kitawaki J. Adenomyosis: The pathophysiology of an oestrogen-dependent disease. *Best Pract Rec Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20 (4): 493–502. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.010
15. Verit FF, Yucel O. Endometriosis, leiomyoma and adenomyosis: The risk of gynecologic malignancy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14 (10): 5589–97. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.10.5589
16. Prathoomthong S, Tingthantikul Y, Lertvikool S et al. The Effects of Dienogest on Macrophage and Natural Killer Cells in Adenomyosis: A Randomized Controlled Study. *Int J Fertil Steril* 2018; 11 (4): 279–86. DOI: 10.22074/ijfs.2018.5137
17. Hricak H, Alpers C, Crooks LE et al. Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience. *Am J Roentgenol* 1983; 141: 1119–28. DOI: 10.2214/ajr.141.6.1119
18. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online* 2017; 35: 592–601. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016
19. Vercellini P, Bonfanti I, Berlanda N. Adenomyosis and infertility: is there a causal link? *Expert Rev Endocrinol Metab* 2019; 14 (6): 365–7. DOI: 10.1080/17446651.2019.1697675
20. Kang S, Zhao X, Xing H et al. Polymorphisms in the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and the risk of human adenomyosis. *Environ Mol Mutagen* 2008; 49: 226–31. DOI: 10.1002/em.20375
21. Ye H, He Y, Wang J et al. Effect of matrix metalloproteinase promoter polymorphisms on endometriosis and adenomyosis risk: evidence from a meta-analysis. *J Genet* 2016; 95: 611–9. DOI: 10.1007/s12041-016-0675-5
22. Bazot M, Darai E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril* 2018; 109: 389–97. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.024
23. Khan KN, Fujishita A, Koshiba A et al. Biological differences between intrinsic and extrinsic adenomyosis with coexisting deep infiltrating endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2019; 39 (2): 343–53.
24. Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M et al. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. *Reprod Biomed Online* 2014; 29 (5): 606–11. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.07.021
25. Mavrelou D, Holland TK, O'Donovan O et al. The impact of adenomyosis on the outcome of IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 2017; 35 (5): 549–54. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.026
26. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2017; 108 (3): 483–90.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025
27. Sharma S, Bathwal S, Agarwal N et al. Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients. *Reprod Biomed Online* 2019; 38 (1): 13–21. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.09.014
28. Vercellini P, Consonni D, Barbara G et al. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2014; 28 (6): 704–13. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.01.003
29. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis [version 1; referees: 2 approved] *F1000Research* 2019; 8: F1000 Faculty Rev–283. DOI: 10.12688/f1000research.17242.1
30. Vercellini P, Consonni D, Dridi D et al. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014; 29 (5): 964–77. doi.org/10.1093/humrep/deu041
31. Савельева Г.М. Гинекология. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Savelyeva G.M. Gynecology. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
32. Exacoustos C, Morosetti G, Conway F et al. New Sonographic Classification of Adenomyosis: Do Type and Degree of Adenomyosis Correlate to Severity of Symptoms? *J Minim Invasive Gynecol* 2019. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.09.788
33. Di Donato N, Bertoldo V, Montanari G et al. Question mark form of uterus: a simple sonographic sign associated to the presence of adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 126–7. DOI: 10.1002/uog.14750
34. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J et al. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25 (2): 257–64. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.08.653
35. Soave I, Wenger J, Pluchino N, Marci R. Treatment options and reproductive outcome for adenomyosis-associated infertility. *Curr Med Res Opin* 2018; 34 (5): 839–49. DOI: 10.1080/03007995.2017.1393404
36. Bazot M, Cortez A, Darai E et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod* 2001; 16: 2427–33. DOI: 10.1093/humrep/16.11.2427
37. Fedele L, Bianchi S, Frontino G. Hormonal treatments for adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 333–9. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2007.07.006
38. Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S et al. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol* 2016; 3590: 1–5. DOI: 10.1080/09513590.2016.1197200
39. Grow DR, Filer RB. Treatment of adenomyosis with long-term GnRH analogues: A case report. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 538–9.
40. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril* 2018; 109 (3): 398–405. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.013
41. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008; 73: 222–31. DOI: 10.1016/j.steroids.2007.10.003
42. Takeuchi A, Koga K, Miyashita M et al. Dienogest reduces proliferation, NGF expression and nerve fiber density in human adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 207: 157–61. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.053
43. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod* 2010; 25 (3): 642–53. DOI: 10.1093/humrep/dep437
44. Mehaseb MK, Panchal R, Taylor AH et al. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil Steril* 2011; 95 (7): 2228–35. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.051
45. Hirata T, Izumi G, Takamura M et al. Efficacy of dienogest in the treatment of symptomatic adenomyosis: a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 726–9. DOI: 10.3109/09513590.2014.926882
46. Osuga Y, Fujimoto-Okabe H, Hagino A. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2017; 108: 673–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.021
47. Osuga Y, Watanabe M, Hagino A. Long-term use of dienogest in the treatment of painful symptoms in adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43: 1441–8. DOI: 10.1111/jog.13406
48. Nagata C, Yanagida S, Okamoto A et al. Risk factors of treatment discontinuation due to uterine bleeding in adenomyosis patients treated with dienogest. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 639–44. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01778.x

49. Fawzy M, Mesbah Y. Comparison of dienogest versus triptorelin acetate in premenopausal women with adenomyosis: a prospective clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292: 1267–71. DOI: 10.1007/s00404-015-3755-5
50. Neriishi K, Hirata T, Fukuda S et al. Long-term dienogest administration in patients with symptomatic adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44 (8): 1439–4. DOI: 10.1111/jog.13674
51. Harada T, Khine YM, Kaponis A et al. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv* 2016; 71 (9): 557–68. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000346
52. Rocha TP, Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Fertility-Sparing Treatment of Adenomyosis in Patients With Infertility: A Systematic Review of Current Options. *Reprod Sci* 2018; 25 (4): 480–6. DOI: 10.1177/1933719118756754
53. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Миометриэктомия – метод выбора терапии больных аденомиозом в репродуктивном периоде. *Акушерство и гинекология*. 1995; 5: 31. [Strizhakov A.N., Davydov A.I. Miometriektomiia – metod vybora terapii bol'nykh adenomiozom v reproduktivnom periode. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1995; 5: 31 (in Russian).]
54. Wang PH, Yang TS, Lee WL et al. Treatment of infertile women with adenomyosis with a conservative microsurgical technique and a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 2000; 73: 1061–2.
55. Коган И.Ю., Геркулов Д.А., Джемлиханова Л.Х. и др. Эффективность протоколов ЭКО у больных с тяжелой степенью эндометриоза после адъювантной терапии диеногестом. *Проблемы репродукции*. 2015; 21 (2): 39–44. [Kogan I.Yu., Gerkulov D.A., Dzhemlikhanova L.Kh. et al. Effektivnost' protokolov eko u bol'nykh s tiazheloi stepen'iu endometriioza posle ad'iuvantnoi terapii dienogestom. *Problemy reproduksii*. 2015; 21 (2): 39–44 (in Russian).]
56. Hayashi A, Tanabe A, Kawabe S et al. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J Ovarian Res* 2012; 5: 31. DOI: 10.1186/1757-2215-5-31
57. Вартамян Э.В., Цатурова К.А., Петухова Н.Л. и др. Консервативная терапия эндометриоза при подготовке к лечению бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения. *Доктор.Ру*. 2015; 1 (102): 21–5. [Vartanian E.V., Tsaturova K.A., Petukhova N.L. et al. Konservativnaia terapiia endometriioza pri podgotovke k lecheniiu besplodiia metodom ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniia. *Doktor.Ru*. 2015; 1 (102): 21–5 (in Russian).]
58. Бесплодие и эндометриоз. Версии и контрарверсии. Под ред. В.Е. Радзинского, М.Р. Оразова. М.: Медиабюро Статус Презенс, 2019. [Infertility and endometriosis. Versions and contraversions. Ed. V.E. Radzinsky, M.R. Orazov. Moscow: Media Bureau Status Present, 2019 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Габидуллина Рушания Исмагиловна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7567-6043

Кушцова Ангелина Игоревна – ординатор каф. акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: venerakuptsova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4914-5206

Кошельникова Екатерина Артуровна – врач акушер-гинеколог ГАУЗ ГКБ №7. E-mail: kiryakovatelemed@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3635-8963

Нухбала Фикрет Рагим оглы – очный аспирант каф. акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: nuhbala_fikret@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1244-7577

Багирли Руфат Рагим оглы – очный аспирант каф. акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: dr.bagirli.rufat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0211-3872

Мингалева Эльмира Радиковна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: elmira_mutygova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6711-9079

Халиуллина Эндже Айратовна – студентка педиатрического фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: khaliullina-endzhe@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3675-6841

Rushania I. Gabidullina – D. Sci. (Med.), Prof, Kazan State Medical University. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7567-6043

Angelina I. Kuptsova – Resident, Kazan State Medical University. E-mail: venerakuptsova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4914-5206

Ekaterina A. Koshelnikova – gynecologist, City Clinical Hospital №7. E-mail: kiryakovatelemed@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3635-8963

Fikret R. Nuhbala – Graduate Student, Kazan State Medical University. E-mail: nuhbala_fikret@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1244-7577

Rufat R. Bagirli – Graduate Student, Kazan State Medical University. E-mail: dr.bagirli.rufat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0211-3872

Elmira R. Mingaleva – Student, Kazan State Medical University. E-mail: elmira_mutygova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6711-9079

Endzhe A. Khaliullina – Student, Kazan State Medical University. E-mail: khaliullina-endzhe@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3675-6841

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020