

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ

ГИНЕКОЛОГИЯ

ж у р н а л д л я п р а к т и к у ю щ и х в р а ч е й

№ 6
ТОМ 20 / 2018

ISSN 2079-5696



ГИНЕКОЛОГИЯ Том 20, №6, 2018 ISSN 2079-5696 GYNCOLOGY Vol. 20, No. 6, 2018 Главный редактор журнала / Editor-in-chief Прилепская Вера Николаевна Д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки Российской Федерации (Москва) / Prof. Vera N.Prilepskaya, M.D., Ph.D., Honoured Scientists of the Russian Federation (Moscow) Ответственный секретарь / Executive secretary Куземин Андрей Александрович Канд. мед. наук (Москва) / Andrey A.Kuzemin, Ph.D. (Moscow)	Редакционная коллегия / Editorial board Серов Владимир Николаевич Д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва, Россия) / Prof. Vladimir N. Serov, M.D., Ph.D., Academician of Russian Academy of Sciences, FESC (Moscow, Russia) Савельева Галина Михайловна Д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва, Россия) / Prof. Galina M. Savel'yeva, M.D., Ph.D., Academician of Russian Academy of Sciences, FESC (Moscow, Russia) Сухих Геннадий Тихонович Д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва, Россия) / Prof. Gennadiy T. Sukhikh, M.D., Ph.D., Academician of Russian Academy of Sciences, FESC (Moscow, Russia) Вихляева Екатерина Михайловна Д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Москва, Россия) / Prof. Ekaterina M. Vichlyeva, M.D. Ph.D., Associated Member of Russian Academy of Sciences, FESC (Moscow, Russia)	Мельниченко Галина Афанасьевна Д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва, Россия) / Prof. Galina A. Melnichenko, M.D., Ph.D., Academician of Russian Academy of Sciences, FESC (Moscow, Russia) Козаченко Владимир Павлович Д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия) / Prof. Vladimir P. Kozachenko, M.D., Ph.D. (Moscow, Russia) Краснопольский Владислав Иванович Д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва, Россия) / Prof. Vladislav I. Krasnopolskiy, M.D., Ph.D., Academician of Russian Academy of Sciences, FESC (Moscow, Russia) Пестрикова Татьяна Юрьевна Д-р мед. наук, проф. (Хабаровск, Россия) / Prof. Tatyana Y. Pestrikova, MD, PhD (Khabarovsk, Russia) Белокрыницкая Татьяна Евгеньевна Д-р мед. наук, проф. (Чита, Россия) / Prof. Tatyana E. Belokrinit'skaya, MD, PhD (Chita, Russia)	Иоханнес Битцер Д-р медицины, проф. Больница Университета Базеля (Базель, Швейцария) / Johannes Bitzer, MD, PhD, University Hospitals of the University of Basel (Basel, Switzerland) Давид Серфати Д-р медицины, проф. Госпиталь Сент-Луис (Париж, Франция) / David Serfaty, MD, PhD, Hospital Saint-Louis (Paris, France) Джорджи Бартфай Д-р наук, проф. Университет Сегеда (Сегед, Венгрия) / Gyorgy Bartfai, MD, PhD, University of Szeged (Szeged, Hungary) Андреа Дженаззани Д-р наук, проф. Университет Пизы (Пиза, Италия) / Andrea Genazzani, MD, PhD, Università di Pisa (Pisa, Italy)
---	---	--	---

С О Д Е Р Ж А Н И Е

Актуальное консервативное лечение миомы матки. Улипристала ацетат и повреждение печени: надуманная трагедия? А.Л.Тихомиров	4
Менопаузальная гормональная терапия и здоровье женщины: мнение специалистов	9
Акушерские риски химиотерапии во время беременности Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова	16
Особенности строения половых органов девочек с аплазией влагалища и матки (синдромом Майера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера) Д.А.Кругляк, Ф.Ш.Мамедова, З.К.Батырова, В.Д.Чупрынин, А.В.Асатурова, Н.В.Зайцев, Е.В.Уварова, И.А.Лужина, С.С.Луньков, Е.А.Филиппова, Н.А.Буралкина	20
Антиоксидантные эффекты лигнана – 7-гидроксиматаирезинола в качестве комPLEMENTАРНОЙ ТЕРАПИИ гинекологических заболеваний М.В.Полуэктова, Л.С.Мкртчян, Т.В.Чиркова, О.А.Воробьева, Л.И.Крикунова	25
Инъекционный метод лечения стрессового недержания мочи (обзор литературы) Е.И.Ермакова	31
Воспалительные заболевания органов малого таза: современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы) Т.Ю.Пестрикова, И.В.Юрасов, Е.А.Юрасова	35
Менопаузальная гормональная терапия и рак тела матки: допустимость тандема О.В.Якушевская, С.В.Юренева, А.Э.Протасова, Г.Н.Хабас, М.Р.Думановская	42
Значение прегравидарной подготовки и репродуктивных установок женщин г. Омска Е.Н.Кравченко, Р.А.Моргунов	48
Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита К.Г.Серебrennikova, Н.А.Арутюнян, А.И.Алехин	53
Использование рибофлавина и цитрата магния в акушерстве и гинекологии О.А.Громова, И.Ю.Торшин, Н.К.Тетруашвили	60
Динамика симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома и частоты рецидивов инфекций нижних мочевых путей у женщин в пери- и постменопаузе на фоне комбинированной терапии препаратом Триожиналь® Д.Ю.Пушкар, М.Ю.Гвоздев	67
Клинико-лабораторные критерии occultной формы преждевременной недостаточности яичников Л.А.Марченко, Р.И.Машаева	73
Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с аденомиозом, сопровождающимся синдромом тазовой боли М.Р.Оразов, В.Е.Радзинский, М.Б.Хамошина, А.О.Духин, Л.Р.Токтар, Ю.С.Читанова	77

С О Н Т Е Н Т S

REVIEW Current conservative treatment of uterine fibroids. Ulipristal acetate and liver damage: contrived tragedy? A.L.Tikhomirov	4
CLINICAL CONFERENCE Menopausal hormone therapy and women's health: experts' opinion	9
REVIEW Obstetric risks of chemotherapy during pregnancy Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova	16
CLASSICAL ARTICLE Peculiarities of the genital organs in girls with aplasia of the vagina and uterus (Mayer–Rokitansky–Kustner–Hauser syndrome) D.A.Kruglyak, F.Sh.Mamedova, Z.K.Batyrova, V.D.Chuprynin, A.V.Asaturova, N.V.Zaitsev, E.V.Uvarova, I.A.Luzhina, S.S.Lunkov, E.A.Filipova, N.A.Buralkina	20
CLASSICAL ARTICLE The lignans 7-hydroxymatairesinol application in adjuvant therapy of gynecological diseases M.V.Poluektova, L.S.Mkrтчyan, T.V.Tchirkova, O.A.Vorobyova, L.I.Krikunova	25
REVIEW Stress urinary incontinence: injection method of treatment (literature review) E.I.Ermakova	31
REVIEW Inflammatory disease of the womans reproductive system: modern trends in diagnosis and therapy (literature review) T.Yu.Pestrikova, I.V.Yurasov, E.A.Yurasova	35
REVIEW Menopausal hormone therapy and uterine cancer: the acceptability of the tandem O.V.Yakushevskaya, S.V.Yureneva, A.E.Protasova, G.N.Khabas, M.R.Dumanovskaya	42
CLASSICAL ARTICLE Appreciation of the importance of pregravid preparation and reproductive attitudes of women of childbearing age in the city of Omsk E.N.Kravchenko, R.A.Morgunov	48
REVIEW Diagnosis and clinical criteria for chronic endometritis K.G.Serebrennikova, N.A.Arutyunyan, A.I.Alekhin	53
REVIEW Use of riboflavinum and magnesium citrate in obstetrics and gynecology O.A.Gromova, I.Yu.Torshin, N.K.Tetruashvili	60
CLASSICAL ARTICLE Dynamics of symptoms of genitourinary menopausal syndrome and the frequency of recurrence of lower urinary tract infection in women in peri- and postmenopausal patients with combined therapy with Trioginal® D.Yu.Pushkar, M.Yu.Gvozdev	67
CLASSICAL ARTICLE Clinical and laboratory criteria for occult form of premature ovarian failure L.A.Marchenko, R.I.Mashaeva	73
CLASSICAL ARTICLE Clinical and anamnestic characteristics of patients with adenomyosis, accompanied by pelvic pain syndrome M.R.Orazov, V.E.Radzinsky, M.B.Khamoshina, A.O.Dukhin, L.R.Toktar, Yu.S.Chitanava	77

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ №ФС77-63961
Общий тираж 15 тыс. экз.
Учредитель ЗАО «Медицинские издания».
Издание распространяется бесплатно.
Каталог «Пресса России» 29572.
Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация для авторов на сайте www.hrmp.ru. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2018 г.
Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.
Издатель: ИП Берлин А.В.
Адрес издателя: 125239, Москва, б-р Матроса Железняка, 33/1
Адрес типографии: 107023, Москва, ул. Электрозаводская, 21

«Объединённая редакция»
Адрес: 127055, г. Москва, ул. Новослободская, д. 31, строение 4, помещение V, эт. 1
Телефон/факс: +7 (495) 098-03-59
www.hrmp.ru
E-mail: or@hrmp.ru

Медицинский директор:
Б.А. Филимонов
Исполнительный директор:
Э.А. Батова
Научный редактор издания:
Д.В. Волкова
Научные редакторы:
М.Б. Капелович, Д.А. Катаев, Е.В. Наумова

ММА «МедиаМедика»
Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, стр. 19
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83
E-mail: media@con-med.ru
Электронная версия: con-med.ru

Советник по управлению и развитию: Т.Л. Скоробогат

Директор по рекламе: Н.М. Сурова
Менеджер по работе с ключевыми клиентами: Н.А. Зуева
Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина, А.С. Барина, Е.Д. Кандина, А.С. Спирина

Работа с подписчиками:
Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)
E-mail: subscribe@con-med.ru

Актуальное консервативное лечение миомы матки. Улипристала ацетат и повреждение печени: надуманная трагедия?

А.Л.Тихомиров

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова»

Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

pacificoff@mail.ru

Миома матки является наиболее часто встречающимся опухолевидным тазовым образованием у женщин и самым распространенным показанием к гистерэктомии. Ранее была доказана эффективность долгосрочного интермиттирующего применения улипристала ацетата (УА) у больных с миомой матки. В мае 2018 г. способность УА вызывать лекарственное поражение печени (drug-induced liver injury – DILI) была опровергнута, Европейская комиссия утвердила положительное решение. По заключению экспертизы Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) соотношение польза/риск остается благоприятным. Выпущены рекомендации, направленные на уменьшение риска развития повреждения печени. УА остается 1-й линией лечения большинства миом.

Ключевые слова: лейомиома матки, гистерэктомия, регрессионные методы лечения, острая печеночная недостаточность, улипристала ацетат.

Для цитирования: Тихомиров А.Л. Актуальное консервативное лечение миомы матки. Улипристала ацетат и повреждение печени: надуманная трагедия? Гинекология. 2018; 20 (6): 4–7. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.000053

Review

Current conservative treatment of uterine fibroids. Ulipristal acetate and liver damage: contrived tragedy?

A.L.Tikhomirov

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation,

Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

pacificoff@mail.ru

Abstract

Uterine fibroids are the most common pelvic tumor formation in women and the most common indication for hysterectomy. The effectiveness of long-term intermittent use of ulipristal acetate (UA) in patients with uterine myoma has been proven earlier. In May 2018, the ability of UA to cause a drug-induced liver injury (drug-induced liver injury, DILI) was disproved, and the European Commission approved a positive decision. According to the conclusion Expertise of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) the benefit/risk ratio remains favorable. Published recommendations are aimed at reducing the risk of liver damage. UA remains the 1st line of treatment for most myomas.

Key words: uterine leiomyoma, hysterectomy, regression treatment methods, acute liver failure, ulipristal acetate.

For citation: Tikhomirov A.L. Current conservative treatment of uterine fibroids. Ulipristal acetate and liver damage: contrived tragedy? Gynecology. 2018; 20 (6): 4–7. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.000053

Лейомиомы матки широко распространены, к моменту наступления менопаузы до 80% женщин имеют рентгенологические или патоморфологические признаки миомы матки (ММ) [1, 2]. Проблема ММ до настоящего времени является актуальной вследствие высокой частоты хирургического радикализма [3–5]. При этом этиология и патогенез лейомиомы матки остаются не до конца ясными [6, 7]. В зависимости от расположения и размеров ММ симптомы различаются по частоте возникновения и интенсивности и включают такие проявления, как тазовые боли и давление, болезненная менструация, анемия, вызванная сильным кровотечением, снижение качества жизни и бесплодие [3, 4].

Несмотря на то что гистерэктомия является радикальным решением в случае «симптомной» ММ, многие женщины предпочитают не удалять матку с целью сохранения фертильности или по другим причинам [8]. В течение последнего десятилетия отмечается сокращение частоты гистерэктомий при увеличении частоты альтернативных подходов к лечению ММ и маточных кровотечений [9].

Альтернативные методы лечения, такие как фокусированный ультразвук под управлением магнитно-резонансной томографии или эмболизация маточных артерий, обладают определенными преимуществами и недостатками в сравнении с хирургическими операциями. Вместе с тем существует потребность в медикаментозном лечении ММ, позволяющем отсрочить операцию или избежать ее, если это соответствует желанию пациентки. С помощью медикаментозно-регрессионного метода лечения ММ возможно добиваться сокращения размеров миоматозных узлов и матки, а также нивелировать симптомы заболевания.

Актуальными терапевтическими индукторами регрессии ММ являются агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов (аГнРГ) и селективный модулятор рецепторов прогестерона (РП).

Уменьшать размеры миоматозных узлов и снижать интенсивность кровотечения могут аГнРГ. При сочетанных доброкачественных поражениях матки (ММ, гиперплазия эндометрия, аденомиоз) преимуществом гормональной абляции под влиянием аГнРГ является их способность не только регрессировать ММ, но и вызывать атрофические процессы в эктопическом и эутопическом эндометрии. Однако применение данных препаратов ограничено сроком от 3 до 6 мес в связи с выраженной супрессией синтеза эстрогенов, что ведет к появлению симптомов, схожих с симптомами менопаузы, и другим нежелательным явлениям.

Интерес к изучению возможности лечения ММ с использованием селективного модулятора РП был вызван тем, что натуральный прогестерон – основной гормон, стимулирующий рост ММ: клетки миомы экспрессируют функциональные РП; уровень не связанных РП в миомах выше, чем в миометрии; связывание с РП – в 3 раза выше в миомах, чем в миометрии; клетки миомы митогенно и пролиферативно чувствительны к действию прогестерона [6, 10, 14, 15].

К 2013 г. в западных странах *in vitro* уже было доказано селективное антипролиферативное, проапоптотическое и антифибротическое действие улипристала ацетата (УА) на миоматозные узлы [16, 17, 20, 21]. Также *in vitro* была продемонстрирована способность УА снижать в ММ экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), аденомедулина и их рецепторов, повышать деградацию экс-

трацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) путем увеличения матриксных металлопротеиназ и уменьшения их тканевых ингибиторов и коллагена [18, 21]. Однако исследования *in vitro* исключают важное значение аутокринно-паракринных патогенетических механизмов, которые являются неотъемлемыми звеньями сложных сигнальных путей, а оценка индекса апоптоза без сопоставления с уровнем митотической активности и пролиферации не вполне информативна. Именно поэтому на I этапе изучения УА целью нашего анализа стало проведение клинико-морфологического исследования с учетом основных показателей роста ММ. Нами была отобрана клинически примерно однородная группа пациенток с ММ по возрасту (37–42 года), размерам ММ (соответственно 16 нед беременности) и доминантного узла (10 см в диаметре), его локализации (интерстициальная с деформацией полости матки), симптоматике (меноррагии). Трехмесячный предоперационный курс лечения УА приводил к быстрому прекращению менометроррагий и уменьшению объема ММ без риска развития гиперплазии эндометрия. Такие же клинические результаты были отмечены в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях за рубежом. В проведенном нами исследовании были зарегистрированы индукция апоптоза и угнетение пролиферативной и митотической активности клеток ММ. Однако уменьшение только объема паренхимы ММ не позволяет объяснить значительное сокращение размеров, так как в «простых» ММ более 1/3 их объема представлено стромой – ЭЦМ [6]. Кроме этого, в росте ММ большую роль играют процессы неоангиогенеза [19]. Проведенное нами исследование показало, что, как и предполагалось по результатам работ с использованием культур тканей, УА и в клинических условиях вызывает уменьшение объема ММ не только вследствие индукции апоптоза, снижения пролиферативной и митотической активности, но и благодаря подавлению ангиогенеза, продукции факторов роста (VEGF, эпидермальный фактор роста – EGF, фактор роста фибробластов – FGF-2, трансформирующий фактор роста – TGF- β 1) в сочетании с повышением продукции матриксных металлопротеиназ (MMP-2, 10, 12) и снижением их тканевых ингибиторов (TIMP-1, 2, 3). Это приводит к редукции сосудистого русла, ремоделированию и уменьшению объема ЭЦМ ММ. Одновременное подавляющее влияние на паренхиматозный компонент, ангиогенез и ЭЦМ объясняет механизм быстрого, выраженного и пролонгированного уменьшения объема ММ под влиянием УА [7]. Последующие европейские исследования механизма регрессирующего воздействия УА на ММ объясняют еще более тонкие механизмы [22]. Безусловно, ММ гормонально зависима, а

прогестерон играет критическую роль в ее развитии и росте. Но стероидно зависимый рост ММ локально опосредуется цитокинами и факторами роста. В ЭЦМ ММ, в основном обеспечивающим ее рост, повышена экспрессия активина А – фактора роста из семейства TGF- β , активирующего синтез фибронектина (одной из самых значимых составляющих ЭЦМ ММ) и VEGF-A. В культуре гладкомышечных клеток ММ *in vitro* показана способность УА блокировать активин А, его рецепторы и VEGF-A при отсутствии подобного воздействия на неизмененный миометрий. То есть дополнительной изученной важной мишенью в сокращении объема ММ при использовании УА может быть активин А.

УА не только оказывает прямое действие на миоматозные узлы: подавляет пролиферацию, гипертрофию, митотическую активность, антиапоптотические механизмы, индуцирует апоп-

тоз, снижает экспрессию VEGF, вызывает склероз и гиалиноз, обеспечивает антифибротический эффект, – но и действует на гипоталамо-гипофизарном уровне – супрессирует гонадотропную функцию и фолликулогенез, сохраняя концентрацию эстрадиола на уровне средней фолликулярной фазы (60–150 пг/мл), не вызывая аменорею [23–25]. УА провоцирует аменорею в первые 7–10 дней применения, способствуя вместе с препаратами железа полному купированию анемии за 13 нед [26, 27]. Аменорея объясняется прямым действием на эндометрий, выраженным спазмом спиральных артерий [22], супрессией VEGF и частично связана с отсутствием овуляции [23].

Последующее наблюдение подгруппы женщин, которые не подверглись хирургическому вмешательству после 3-месячного исследования, показали, что УА оказывает сохраняю-

Рис. 1. Обзор по безопасности PRAC: случаи повреждений печени при терапии Эсмия, которые привели к трансплантации.

1. Пациентка **55 лет** – текущий **гепатит** после прекращения приема Эсмия (нетипично для лекарственной гепатотоксичности). Сопутствующее применение **цефуроксима** не может быть исключено.
2. Пациентка **58 лет** – патогистологическое исследование печени показало наличие ранее существовавшего хронического поражения печени вследствие **цирроза**.
3. Пациентка **45 лет** – нельзя исключить фульминантный **гепатит** вследствие **инфекции HHV6**.
4. Пациентка **46 лет** – нельзя исключить **гепатит E** (известно, что иногда течение болезни носит фульминантный = мгновенный характер).

Примечание. HHV6 – герпес-вирус человека 6-го типа.

щийся эффект (до 6 мес) после окончания лечения. Исследование PEARL III, проведенное в 18 исследовательских центрах в четырех странах Европы с одобрения Руководства по надлежащей клинической практике (GCP) Международной конференции по гармонизации, включало женщин репродуктивного возраста как минимум с одной ММ ≥ 3 см в диаметре, но не более 10 см, обильными менструальными кровотечениями и размером матки менее 16 нед беременности, которые имели показания к операции по поводу ММ [13]. Пациентки в возрасте 18–48 лет ($n=132$) с индексом массы тела от 18 до 40 кг/м² и регулярным менструальным циклом в 22–35 дней с уровнем фолликулостимулирующего гормона 20 МЕ/л и менее подходили для участия в исследовании с использованием интермиттирующих четырех курсов 3-месячного лечения УА. Период вне лечения между каждым курсом УА включал одно менструальное кровотечение и начало второго. Конечные точки эффективности и безопасности оценивались после первого курса лечения, после каждого последующего курса терапии и через 3 мес после завершения последнего курса лечения. Результаты III этапа многоцентровых клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность и безопасность повторных курсов терапии УА. Так, после первого 3-месячного курса терапии аменорея развивалась в среднем через 4 сут у 79% женщин, а объем ММ уменьшался на 45% (от 25 до 66%). После четырех 3-месячных курсов частота аменореи достигала 90%, а размеры ММ уменьшались на 72% объема, что позволило у части пациенток отказаться от хирургического вмешательства в связи со значительным и пролонгированным регрессом миоматозных узлов. В эндометрии у большинства женщин под влиянием УА развиваются обратимые (в течение нескольких недель даже после четырех курсов терапии) доброкачественные изменения только функционального слоя эндометрия, получившие название PRAC (PRM-Associated Endometrial Changes – изменения эндометрия, ассоцииро-

ванные с применением модуляторов РГТ), лежащие наряду с ановуляцией в основе аменореи [24, 25]. После прекращения лечения менструация обычно возвращается через 4–5 нед, и РАЕС больше не регистрируется. Кроме этого, лечение УА уменьшает боль, связанную с ММ, улучшает качество жизни [13].

По данным постмаркетинговых исследований, после регистрации препарат получали более 765 тыс. пациенток, при этом были описаны спорадические случаи повреждения печени и печеночной недостаточности. В феврале 2018 г. Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency – EMA) объявило о временных ограничительных мерах в отношении применения улипристала, после того как были зарегистрированы 5 случаев лекарственного поражения печени (drug-induced liver injury – DILI), 4 из которых завершились трансплантацией органа, связанных с приемом Эсмия. После этого Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) выступил с рекомендациями для врачей, согласно которым не следовало назначать или продолжать лечение данным препаратом. В мае 2018 г. способность УА вызывать DILI не была подтверждена. Основанием для этого послужил подробный анализ этих 4 наблюдений (рис. 1).

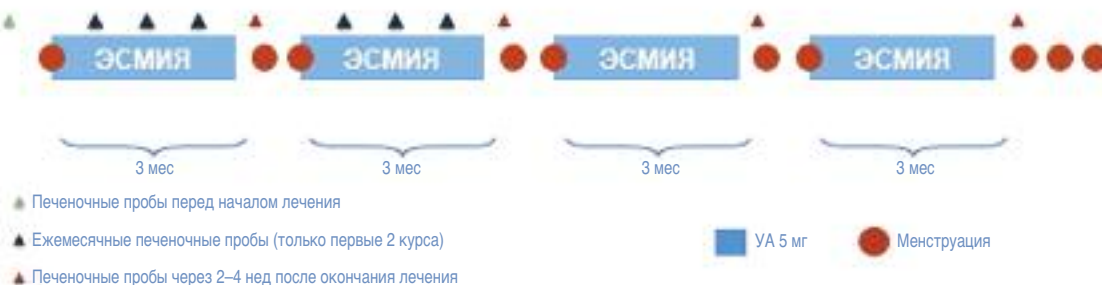
Также было отмечено, что УА не относится к фармакотерапевтическим группам препаратов, ассоциированным с повышенным риском развития DILI; его химическая структура не схожа со структурой соединений, включенных Группой по лекарственноиндуцированному повреждению печени в список химических подгрупп/типов молекул, способных повышать риск развития DILI, особенно со структурой соединений, входящих в первые 100 позиций данного списка. Препараты, применение которых сопряжено с большим риском повреждения печени, включают комбинации амоксициллина и клавуланата, противотуберкулезные препараты, кетолиды, макролиды, производные триазола, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеинкиназы, нестероидные противовоспалительные препараты – производные фенилacetилловой кислоты, а также интерфероны.

Однако в итоге PRAC выпустил рекомендации, направленные на уменьшение риска развития повреждения печени, что позволило врачам и пациенткам продолжить использование УА в качестве 1-й линии лечения ММ (рис. 2).

Эти поправки соответствуют закону Хая (руководство Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов по ведению DILI от июля 2009 г.), согласно которому маркерами DILI являются повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН), что указывает на гепатоцитолит, и подъем уровня общего билиру-

Рис. 2. Долгосрочная курсовая терапия Эсмия с учетом новых предписанных мер мониторинга печени.

- **Печеночные пробы** должны быть выполнены **перед началом терапии**. Лечение нельзя начинать, если активность трансаминаз (АЛТ или АСТ) превышает 2хВГН (изолированно или в сочетании с билирубином более 2хВГН).
- Во время лечения печеночные пробы необходимо выполнять **ежемесячно в течение первых 2 курсов терапии**. Для последующих курсов лечения печеночные пробы необходимо выполнять **однократно перед началом каждого нового курса терапии**, а также при наличии клинических показаний.
- Кроме того, печеночные пробы необходимо выполнять **через 2–4 нед после окончания лечения**.



1. Donnez J et al. Fertil Steril 2016; 105: 165–73.e4.
2. ESMYA SmpC. June 2018.

бина в 2 раза и более по сравнению с ВГН. Закон Хая в большей степени предсказывает риск развития летального исхода/трансплантации печени [28, 29]. Повышение активности АЛТ в 3 раза по сравнению с ВГН и увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в 2 раза по сравнению с ВГН встречаются редко в популяции пациентов без заболеваний печени (0,5%) и могут считаться тревожными сигналами [28, 29]. Билирубин сам по себе рассматривается как биохимический показатель функции печени, однако для того чтобы исключить начальные признаки холестаза, следует проверить, выполняется ли условие: АЛТ ВГН/ЩФ ВГН < 2. Более этого, в случае своевременного (очень быстрого) прекращения приема препарата наблюдается быстрое разрешение симптомов DILI в большинстве случаев потенциального медикаментозного повреждения печени.

В заключение необходимо отметить, что учитывая развитие острой печеночной недостаточности с трансплантацией печени у 4 из 765 тыс. пациентов вне Российской Федерации и отсутствие случаев развития острого повреждения печени при использовании УА у пациенток с ММ в нашей стране, в протоколе обследования которых четко прописано требование оценки биохимического анализа крови (в том числе печеночные пробы) перед любым методом лечения и в его динамике, можно утверждать, что исключение пациентов с нарушением функции или заболеваниями печени на этапе обследования и контроль активности печеночных ферментов во время курсов лечения УА способны минимизировать риски DILI.

Преимущества использования УА для лечения ММ очевидны. Женщины в репродуктивном периоде желают сохранить свою репродуктивную функцию. Пациентки в перименопаузальном периоде тоже желают сохранить матку. УА представляет собой единственную интернационально (более 80 стран мира) зарегистрированную долгосрочную альтернативу гистерэктомии для женщин с симптомной ММ.

Литература/References

- Day Baird D, Dunson DB, Hill MC et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (1): 100–7.
- Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94 (4): 435–8.
- Stewart EA, Nicholson WK, Bradley L et al. The burden of uterine fibroids for African-American women: results of a national survey. *J Womens Health (Larchmt)* 2013; 22 (10): 807–16.
- Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002; 17: 1424–30.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2008; 90 (5 Suppl): S125–S130.
- Тихомиров АЛ. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М., 2013. / Tikhomirov AL. Mioma, patogeneticheskoe obosnovanie organosokhraniayushchego lecheniya. M., 2013. [in Russian]
- Тихомиров АЛ, Манухина Е.И., Вученович Ю.Д. и др. Миома матки. Дифференцированный лечебный подход. Учебное пособие для врачей акушеров-гинекологов. М., 2015. / Tikhomirov AL, Manukhina EI, Vuchonovich Yu.D. i dr. Mioma матки. Differentsirovannyi lechenbnyi podkhod. Uchebnoe posobie dlia vrachei akusherov-ginekologov. M., 2015. [in Russian]
- Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L et al. The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209 (4): 319.e1–20.
- Wright JD, Herzog TJ, Tsui J et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol* 2013; 122 (2 Pt 1): 233–41.
- Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 358: 223–31.
- PEARL I Study Group. Donnez J, Tatarcbuk TF, Bouchard P et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409–20.
- PEARL II Study Group. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421–32.
- PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101: 1565–73.
- Donnez J, Hudecek R, Donnez O et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015; 103: 519–27.
- Tsigkou A, Reis FM, Lee MH et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil Steril* 2015; 104: 170–5.
- Xu Q, Takekida S, Obara N et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly (adenosine 5'-diphosphateribose)polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 953–61.
- Horne FM, Blithe DL. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 567–80.
- Koji T, Chedid M, Rubin JS et al. Progesterone-dependent expression of keratinocyte growth factor mRNA in stromal cells of the primate endometrium: keratinocyte growth factor as a progestomedin. *J Cell Biol* 1994; 125: 393–401.
- Xu Q, Obara N, Wei C et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod* 2006; 21: 2408–16.
- Reinsch RC, Murphy AA, Morales AJ, Yen SS. The effects of RU 486 and leuprolide acetate on uterine artery blood flow in the fibroid uterus: a prospective, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1623–27.
- Courtroy G, Donnez J, Marbaix E, Dolmans MM. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil Steril* 2015; 104: 426–34.
- Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C et al. A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2007; 87: 1399–412.
- Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low-dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3582–9.
- Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31: 556–69.
- Musallam KM, Tamim HM, Richards T et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in noncardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1396–407.
- Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil Steril* 2014; 102: 640–8.
- Islam MS, Protic O, Giannubilo SR et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 921–34.
- Chen M, Suzuki A, Thakkar S et al. The largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans. *Drug Discov Today* 2016; 21: 648–53.
- Lammert C, Einarsson S, Saba C et al. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology* 2008; 47: 2003–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Тихомиров Александр Леонидович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова».
E-mail: pacificoff@mail.ru

Менопаузальная гормональная терапия и здоровье женщины: мнение специалистов

По материалам региональной конференции «Гормоны и женщина. Возрастные аспекты МГТ», которая состоялась 20 октября 2018 г. в Санкт-Петербурге.

Для цитирования: Менопаузальная гормональная терапия и здоровье женщины: мнение специалистов. Гинекология. 2018; 20 (6): 9–15.

DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180094

Clinical Conference

Menopausal hormone therapy and women's health: experts' opinion

For citation: Menopausal hormone therapy and women's health: experts' opinion. Gynecology. 2018; 20 (6): 9–15. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180094

Осенью 2018 г. состоялась региональная конференция «Гормоны и женщина. Возрастные аспекты МГТ», проведенная под эгидой общественной организации «Российская ассоциация по менопаузе». Ведущие специалисты, занятые практической, педагогической и научно-исследовательской деятельностью в области менопаузы и гинекологической эндокринологии, посвятили свои доклады решению актуальных практических и научных проблем, связанных с охраной здоровья женщин.

Открыла конференцию **Вера Ефимовна Балан**, доктор медицинских наук, профессор, гинеколог-эндокринолог, руководитель поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ, президент Российской ассоциации по менопаузе. В своем выступлении она озвучила изменения в международных рекомендациях по ведению женщин в менопаузе.

В 2017 г. организациями, выпустившими современные руководства и рекомендации по гормональной терапии (ГТ), стали Североамериканское общество изучения менопаузы (North American Menopause Society – NAMS), а также Американская ассоциация клинических эндокринологов (The American Association of Clinical Endocrinologists – AACE). Клинические рекомендации NAMS от 2017 г. дополняют данные 2012, 2015 г. и представляют новейшие доказательные базы по применению менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для купирования симптомов, обусловленных менопаузой, дают оценку эффектов ГТ при различных состояниях и в разные периоды жизни, а также указывают дальнейшее направление научных изысканий. По-прежнему важным моментом при назначении или пролонгировании ГТ является понимание пользы и рисков в конкретном возрасте женщины, времени, прошедшем от менопаузы, типа МГТ, продолжительности лечения, необходимости наблюдения, потенциальных рисков при продолжении терапии.

ГТ остается наиболее эффективным методом и утверждена Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) для лечения вазомоторных симптомов (ВМС), генитоуринного менопаузального синдрома (ГУМС), профилактики потери костной массы и переломов. Согласно положениям NAMS (2017 г.), МГТ назначают женщинам моложе 60 лет или с длительностью менопаузы менее 10 лет при отсутствии противопоказаний.

ВМС сохраняются в среднем в течение 7,4 года (исследование Women's Health Across the Nation) и ассоциированы со снижением качества сна, раздражительностью, расстройствами концентрации, снижением качества жизни, ухудшением здоровья, рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, когнитивными расстройствами. Показано, что МГТ улучшает качество сна у женщин с ВМС. Эстрогены как в монорежиме, так и в комбинации с прогестагенами уменьшают еженедельную частоту приливов на 75%, значительно уменьшают тяжесть симптомов в сравнении с плацебо. Ни одна другая схема фармакологической и/или альтернативной терапии не дает большего эффекта. Однако при назначении ГТ нужно учитывать и

противопоказания: наличие вагинальных кровотечений неуточненной природы, тяжелых болезней печени в активной фазе, эстрогенчувствительного рака молочной железы (РМЖ) или рака эндометрия, ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, деменции, тромбоэмболии в личном или семейном анамнезе, поздней кожной порфирии, гипертриглицеридемии, реактивации эндометриоза, ухудшения мигрени или роста лейомиомы.

Для пациенток с ранней менопаузой и преждевременной недостаточностью яичников характерны стойкие ВМС, потеря костной массы, вульвовагинальная атрофия (ВВА), изменения настроения, повышение риска развития ИБС, деменции, инсульта, болезни Паркинсона, офтальмологических нарушений и общей смертности. У женщин с преждевременной недостаточностью яичников повышается риск смерти от ИБС, а также от всех других причин по сравнению с женщинами с нормальным возрастом естественной менопаузы, что может быть следствием преждевременного старения. Таким пациенткам ГТ необходимо назначать в течение первых месяцев после обращения.

Результатом нарушения углеводного и липидного обмена является прибавка массы тела, которая приводит к росту кардиометаболических рисков. МГТ значительно снижает вероятность возникновения сахарного диабета (СД) 2-го типа, хотя и не утверждена FDA для его профилактики. ГТ может уменьшить накопление абдоминальной/висцеральной жировой ткани и предупредить набор массы тела. В рекомендациях NAMS звучат также результаты исследований, касающиеся назначения МГТ и рисков развития болезни Альцгеймера: так, при раннем старте снижается риск болезни Альцгеймера, а при позднем риск увеличивается. Эффект ГТ зависит от изначального состояния когнитивной функции пациентки – с более благоприятным исходом у женщин с нормальной когнитивной функцией перед началом МГТ. Что касается отмены МГТ, доказано, что в этом случае фактически у всех женщин снижается костная плотность, увеличивается риск переломов, возрастает смертность от переломов шейки бедра (хотя при анализе в исследовании Women's Health Initiative – WHI в отношении переломов не было отмечено ребандинг-эффекта), в большинстве случаев возникает рецидив ГУМС. Настороженность сосредотачивается вокруг потенциального риска развития РМЖ и сердечно-сосудистых заболеваний при начале ГТ в возрасте старше 60 лет или спустя 10–20 лет от наступления менопаузы, а также увеличения этих рисков при длительной терапии.

Для женщин моложе 60 лет или в первые 10 лет после менопаузы прием МГТ ассоциирован с низким риском развития РМЖ, эндометриальной гиперплазии и рака эндометрия, венозных тромбоэмболий (ВТЭ), билиарных осложнений. При позднем назначении повышается вероятность развития инфаркта миокарда, инсульта, деменции. Метаанализ множества рандомизированных клинических исследований (РКИ) свидетельствует о значительном снижении смертности от всех причин у женщин, начинающих прием МГТ в возрасте моложе 60 лет и/или в течение 10 лет после наступления менопаузы. Однако защитного эффекта при старте приема ГТ более чем через 10 лет от наступления менопаузы не выявлено.

Рис. 1. Патогенез ГУМС в климактерии.



По данным NAMS, наиболее эффективный метод лечения ГУМС – эстрогены. Вагинальные формы низкодозированных препаратов, которые являются эффективными и безопасными для лечения ВВА, представлены в минимальных дозах и минимально абсорбируются, включают в себя кремы, таблетки и кольца, содержащие эстрадиол или конъюгированные эстрогены. Однако у женщин с РМЖ из-за повышения рисков даже небольшого увеличения уровня циркулирующих эстрогенов решение об использовании низкодозированных вагинальных эстрогенов должно приниматься совместно с онкологами. Профессор В.Е.Балан отметила, что на недавно прошедшем Международном конгрессе по менопаузе в Ванкувере были доложены результаты исследования, в котором через 3 мес после терапии эстриолом у женщин с перенесенным РМЖ уровень фракции эстрогенов в крови не повышался – в связи с этим к эстриолу может сформироваться другое отношение в том числе и со стороны онкологов.

В отношении недержания мочи вагинальная эстрогенотерапия может быть эффективна за счет увеличения количества сосудов в периуретральной области и в шейке мочевого пузыря, что уменьшает частоту и амплитуду сокращений детрузора и способствует расслаблению мышц. МГТ в сочетании с тренировкой мышц тазового дна, установкой пессариев или хирургическим лечением увеличивает синтез коллагена и улучшает состояние вагинального эпителия, однако в отношении пролапса органов малого таза доказательств эффективности нет. Вагинальные эстрогены способствуют уменьшению частоты развития гиперактивного мочевого пузыря, снижению частоты и ургентности мочеиспусканий. Снижение риска рецидивов мочевых симптомов наблюдается при применении вагинальных, но не оральных форм эстрогена, что было показано в РКИ.

В заявлении североамериканской рабочей группы по изучению вопросов здоровья женщин в климактерии (NAMS) содержится предложение о необходимости внесения изменений в инструкции по использованию низкодозированных влагалищных эстрогенов у женщин в постменопаузе. Ученые полагают, что предупреждения и опасения по поводу этих препаратов во многом завышены, поскольку на них перенесены все возможные риски системных эстрогенов. Однако в США в топических формах препаратов в основном используется эстрадиол, более «сильный», чем эстриол в креме и свечах, которыми располагают отечественные и европейские врачи.

Патогенетически обусловленной (рис. 1) становится эстрогенотерапия урогенитальных расстройств в климак-

терии. При сравнении результатов, полученных в метаанализах различных рандомизированных исследований, эффективности как локальной, так и системной терапии эстрогенами, показано, что локальные формы эстрогенов более эффективны, чем системная МГТ. Длительные наблюдения показывают отсутствие влияния локальных эстрогенов на эндометрий (6–24 мес). Препаратом выбора является эстриол, системная абсорбция которого минимальная, что особенно важно при выборе терапии у женщин с РМЖ.

Влияние эстрогенов на урогенитальный тракт известно: это восстановление кровотока, возобновление процессов пролиферации в уротелии и вагинальном эпителии, восстановление популяции лактобацилл, нормализация сократительной активности миофибрилл влагалищной стенки, детрузора и уретры, улучшение иннервации урогенитального тракта, повышение синтеза α - и β -адренорецепторов, мускариновых рецепторов и восстановление чувствительности к норадреналину, ацетилхолину, улучшение эластичности коллагена за счет разрушения старого и синтеза нового, влияние на локальный иммунитет. Именно эстриол связывается с рецепторами на весьма короткое время (табл. 1) и не оказывает системного воздействия. Эффективность местного эстриола в отношении урогенитальных расстройств постменопаузы доказана многочисленными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями с участием более 7 тыс. пациенток. Препаратом, содержащим эстриол, стал Овестин, терапия которым является двухступенчатой: с лечебной целью его назначают по 1 дозе крема или 1 свече 1 раз в день на ночь в течение 2–3 нед, затем переходят на поддерживающий этап, назначая по 1 дозе крема или 1 свече 2 раза в неделю на ночь длительно.

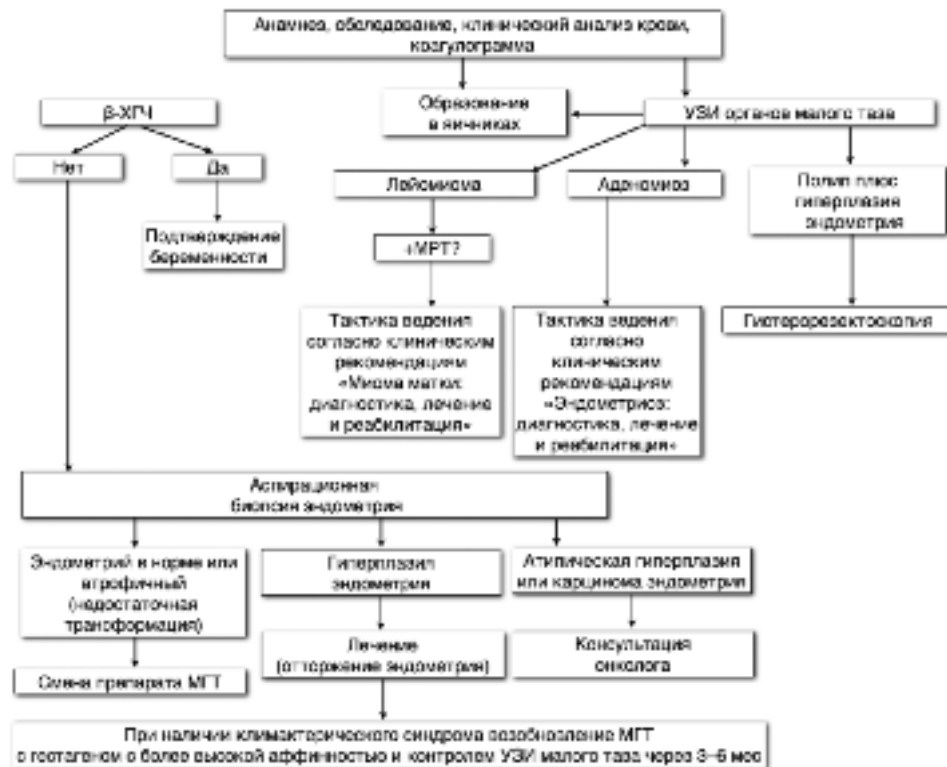
Профессор В.Е.Балан коснулась особенностей назначения эстрогенотерапии у женщин с сопутствующими состояниями или заболеваниями. Что касается инсульта, метаанализ РКИ не выявил повышенного риска развития заболевания у женщин, применявших терапию, в возрасте до 60 лет или менее 10 лет после наступления менопаузы, однако для женщин, находящихся в постменопаузе более 10 лет, увеличение этого показателя было значительным. Исходя только из наблюдательных исследований, при приеме низких доз и оральных, и трансдермальных форм эстрогенов риск возникновения инсульта оказался ниже, и четкой связи с возрастом не обнаружено. Относительно ВТЭ сравнительные РКИ отсутствуют, однако указано, что низкие дозы оральной формы эстрогенов могут привести к меньшему риску ВТЭ, чем более высокие; синтетические гестагены III–IV поколения, в отличие от прогестерона и дидрогестерона, связаны с более высоким риском венозных тромбозов; не выявлено повышенного риска развития заболевания при использовании влагалищных форм эстрогена, а данные немногих наблюдений указывают на меньший риск при применении трансдермальной МГТ, чем при оральной, однако прямых сравнительных исследований с использованием сопоставимых гестагенов не проводилось и требуются дальнейшие клинические исследования. В каждом конкретном случае клинические назначения должны быть индивидуализированы путем анализа данных и учета всех обстоятельств.

Влияние МГТ на риск развития ИБС может варьировать в зависимости от того, когда была начата ГТ по отношению к возрасту женщины и/или времени от начала менопаузы (однако ГТ не утверждена FDA для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний). Результаты Early versus Late Intervention Trial With Estradiol, Da-

Таблица. 1. Почему эстриол? (Р.Kuhl 1990, 2004, 2013 гг.)

Эстроген	Относительная аффинность связывания	Сродство	Время связывания, ч
17- β -Эстрадиол	2	10^{10}M^{-1}	6–8
Эстрон	11	10^9M^{-1}	6–8
Эстриол	10	10^9M^{-1}	1–4
Эстрадиола валерат	2		
Этинилэстрадиол	100	$2,5 \times 10^9 \text{M}^{-1}$	24

Рис. 2. Алгоритм ведения пациенток с кровотечением в перименопаузе.



Примечание. β-ХГЧ – β-субъединица хорионического гонадотропина человека. МРТ – магнитно-резонансная томография.
IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, 2016.

nish Osteoporosis Prevention Study и ряда метаанализов подтверждают снижение риска ИБС среди женщин, начавших ГТ в возрасте моложе 60 лет и/или тех, которые находятся в первые 10 лет после менопаузы. Что касается женщин, начавших ГТ после 10 лет от наступления менопаузы, или старше 60 лет, метаанализ исследований не выявил снижения частоты встречаемости или положительного эффекта на течение ИБС или в отношении общей смертности: более того, такие пациентки подвергаются более высоким абсолютным рискам ИБС, ВТЭ и инсульта, чем женщины, initiating прием ГТ в ранней постменопаузе. При назначении ГТ специалист должен учитывать личный и семейный риск сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и ВТЭ.

Различные типы эстрогенов и гестагенов, а также лекарственные формы, дозы, момент начала, продолжительность терапии могут играть роль при влиянии МГТ на молочные железы. В исследовании WHI у женщин, получавших конъюгированные эстрогены, по сравнению с группой плацебо выявлено снижение риска РМЖ в среднем через 7,2 года рандомизации, эффект сохранялся в среднем в течение 13 лет наблюдения. Наблюдательные исследования показали, что риск развития РМЖ может быть меньше при использовании микронизированного прогестерона и дидрогестерона по сравнению с синтетическими прогестагенами. Для защиты эндометрия предпочтительнее использовать дидрогестерон, поскольку микронизированный прогестерон необходимо адекватно дозировать: неправильно подобранная рецептура, количество или путь введения могут повлечь серьезные последствия для здоровья, включая повышенный риск возникновения эндометриальной неоплазии. Системная ГТ не рекомендуется пациенткам, перенесшим РМЖ, хотя при неэффективности негормональной терапии отдельные случаи могут быть обсуждены совместно с онкологом.

Метаанализ РКИ свидетельствует о значительном снижении смертности от всех причин у женщин, которые начинают ГТ в возрасте моложе 60 лет и/или в течение 10 лет после наступления менопаузы. Однако никакого защит-

ного эффекта при начале ГТ более чем через 10 лет от наступления менопаузы не выявлено.

В целом преимущества назначения МГТ включают в себя купирование стойких ВМС, профилактику потери костной массы и переломов, а также профилактику и лечение ГУМС. Не стоит прекращать прием МГТ всем женщинам старше 60–65 лет, в некоторых случаях возможна пролонгация терапии.

Тактики ведения пациенток с кровянистыми выделениями на фоне приема МГТ коснулась **Ирина Евгеньевна Зазерская**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России. При назначении МГТ важно учитывать не только жалобы пациентки и наличие показаний для ГТ, но и наличие сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний. Согласно классификации PALM-COEIN выделено 9 категорий аномальных маточных кровотечений. Первые четыре (PALM) – это аббревиатура, характеризующая органическую патологию, вызывающую маточное кровотечение: 1 – polyp (полип); 2 – adenomyosis (аденомиоз); 3 – leiomyoma (лейомиома); 4 – malignancy (малигнизация) и hyperplasia (гиперплазия). Последующие 5 (COEIN) отражают наличие неструктурных аномалий: 5 – coagulopathy (коагулопатия); 6 – ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция); 7 – endometrial (эндометриальные) и 8 – iatrogenic (ятрогенные причины); 9 – not yet classified (не классифицируемое).

Для понимания тактики терапии аномальных маточных кровотечений Ирина Евгеньевна разъяснила механизмы десквамации эндометрия. При снижении концентрации половых стероидов происходит сокращение спиральных артерий, начинается гипоксия дистальных отделов эндометрия. Происходит расширение сосудов, кровь поступает в дистальные отделы, в строму эндометрия, достигает поверхности последнего и попадает в полость матки. Изменения возникают локально, постепенно процесс охватывает весь эндометрий, отторгаются поверхностные 2/3 эндометрия. В перименопаузальном переходе чаще возникают ановуляторные циклы. Для женщин в перименопаузе при

Рис. 3. Алгоритм ведения пациенток с кровотечением в постменопаузе при приеме МГТ.



Примечание. ЛНГ-ВМС – левоноргестрелсодержащая внутриматочная система.

подборе средства МГТ предпочтение отдается циклическому режиму: на 28 дней менструального цикла назначают эстрогены, в последние 10–14 дней добавляют прогестерон или прогестаген.

В случае возникновения кровотечения можно следовать алгоритму (рис. 2), но учитывая, что не существует универсальных правил, и к каждой пациентке нужен индивидуальный подход. Тактика лечения зависит от наличия гинекологической патологии, состояния эндометрия; требуется выполнение аспирационной биопсии, в ряде случаев – консилиум с онкологами. Смена препарата зависит от аффинности прогестагенного компонента к рецепторам прогестерона, минимальной дозы прогестагена, оказывающей эффект на эндометрий. Для профилактики кровотечения и нивелирования дисбаланса прогестерона (лечения лютеиновой недостаточности) возможно дополнительное применение дидрогестерона во вторую фазу сохраненного менструального цикла (см. рис. 2).

В постменопаузальном периоде основной причиной кровотечения становится атрофический эндометрий, при этом рост кровеносных сосудов в нем не снижается. Процесс ангиогенеза включает деградацию внеклеточного матрикса вокруг сосудов, пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, деформацию сосудов, вероятно, приводящую к кровянистым выделениям. В первые 3–6 мес приема МГТ возможны ациклические кровянистые выделения, через 12 мес после последней менструации колебания уровней половых гормонов практически прекращаются. Основной режим, в котором должен происходить прием МГТ в этот период, – непрерывный. Алгоритм ведения пациенток с кровотечением в постменопаузе при приеме МГТ зависит от продолжительности приема препаратов (рис. 3). Показано, что постменопаузальные маточные кровотечения (ПМК) наблюдаются примерно у 90% женщин с раком эндометрия; однако только у 9% женщин с ПМК диагностируется рак эндометрия. У стратегий раннего обнаружения рака эндометрия, сосредоточенных на женщинах с ПМК, имеется хороший потенциал для выявления до 90% случаев этого заболевания; однако у большинства женщин с ПМК рак эндометрия не диагностирован.

Патология эндометрия не всегда носит глобальный характер, поэтому «слепая» биопсия эндометрия при получении отрицательного результата не является столь значимой и надежной. При получении отрицательного результата на предмет наличия онкологического заболевания или сложной атипичической гиперплазии эндометрия необходимыми техниками для разграничения общих и локальных процессов является гистероскопия. Также возможно продолжение непрерывной комбинированной терапии. Многие специалисты знакомы с правилом: «кровотечение в постменопаузе – это рак эндометрия, пока не доказано обратное», поэтому акушер-гинеколог должен использовать все доступные методы диагностики для выявления генеза кро-

вянистых выделений из половых путей у женщин в период постменопаузы.

Возможностям применения МГТ в объеме реабилитационных мероприятий у особых категорий пациентов – онкологических больных – было посвящено сообщение **Анны Эдуардовны Протасовой**, доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», профессора кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России и профессора кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России.

Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (39,3%), при этом опухоли половых органов составляют 18,2%. Если женщина, перенесшая онкологическое заболевание, обращается к акушеру-гинекологу с менопаузальными симптомами, врачу необходимо подойти к выбору препарата с особой тщательностью и совместно с онкологом. К одобренным FDA показаниям для назначения МГТ относят облегчение ВМС; предотвращение потери минеральной плотности костной ткани и уменьшение рисков переломов; гипогонадизм, первичную недостаточность яичников или преждевременную менопаузу. Низкие дозы влагалищных эстрогенов становятся терапией 1-й линии для изолированных симптомов ГУМС и симптомов ВВА. Назначение МГТ женщинам в ранней постменопаузе и/или в возрасте моложе 60 лет как в виде монотерапии эстрогенами, так и комбинированного режима терапии снижает общую смертность от 30 до 52%. К противопоказаниям назначения МГТ относят кровотечение из половых путей неясного генеза, РМЖ и рак эндометрия, острый гепатит, острый тромбоз глубоких вен, острую тромбоэмболию и кожную порфирию.

Современные возможности назначения МГТ пациенткам с гинекологическими онкозаболеваниями представила профессор А.Э.Протасова. Исследование WHI показало снижение заболеваемости РМЖ в группе монотерапии эстрогенами по сравнению с плацебо. Кроме того, относительный риск (ОР) развития РМЖ у женщин с мутацией гена BRCA при назначении МГТ ниже популяционного (ОР – 0,8). Рекомендации 2017 г. NAMS определяют возможность назначения МГТ пациенткам с отягощенным наследственным анамнезом РМЖ. Использование МГТ не изменяет риск развития РМЖ у женщин с наследственным фактором риска и не повышает риск развития РМЖ у женщин с семейной историей РМЖ или у женщин после профилактической овариэктомии в случаях мутации генов BRCA 1 или 2. Для коррекции ГУМС у больных РМЖ возможно использовать низкодозированные или ультранизкие дозы вагинальных эстрогенов

после консультации онколога. Системная ГТ таким больным противопоказана, однако в исключительных случаях после неэффективной негормональной терапии назначение МГТ может также обсуждаться только совместно с онкологом.

Что касается рисков развития рака эндометрия при назначении МГТ, то этот показатель не повышается. На фоне приема МГТ отмечен более высокий риск возникновения аномального маточного кровотечения. МГТ может быть предложена больным с низким риском развития рецидива рака эндометрия, после радикального хирургического (или комбинированного) лечения, при неэффективности других вариантов терапии и пациенткам с ранней хирургической менопаузой. Имеющиеся данные не указывают на повышенный риск развития рецидива рака эндометрия на ранней стадии заболевания на фоне МГТ. Информация об использовании МГТ при II стадии и выше отсутствует. Применение МГТ после лечения рака эндометрия следует индивидуализировать, принимая во внимание симптомы и предпочтения самой пациентки.

При развитии CIN или карциномы *in situ* шейки матки на фоне МГТ показаний для отмены препаратов нет. Проведение органосохраняющего объема лечения позволяет продолжить комбинированный режим МГТ. В исследованиях показано, что на фоне терапии происходит снижение риска развития плоскоклеточного рака шейки матки (РШМ), что говорит о возможности назначения МГТ таким пациенткам. В случаях исключительно хирургического метода лечения РШМ яичники возможно сохранить без рисков большего прогрессирования опухолевого процесса. После пангистерэктомии назначается монотерапия эстрогенами. После химиолучевой терапии РШМ сохраняется часть рецепторов эстрогенов эндометрия, поэтому необходимо использование комбинированной МГТ. В случае аденокарциномы шейки матки проведение МГТ не рекомендовано – следует назначать негормональное лечение для коррекции ВМС.

МГТ приводит к снижению риска развития колоректального рака на 37% (WNI, 2002 г.), и после отмены МГТ этот показатель возвращается к исходному значению. Поэтому назначение МГТ больным, имеющим колоректальный рак в анамнезе, давно является мировым стандартом.

На основании существующих в настоящее время данных взаимосвязь между МГТ и раком яичников остается неизвестной.

Подводя итог своему выступлению, профессор А.Э.Протасова отметила, что МГТ относится к медицинскому виду реабилитации. Возможность назначения МГТ онкологическим больным должно определяться показаниями, локализацией опухолевого процесса, в ряде случаев – гистологическим типом опухоли, методами лечения и видом МГТ.

Безопасность МГТ, с точки зрения фармаколога, оценила **Елена Николаевна Карева**, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. Целью назначения препаратов этой группы становится частичное восполнение дефицита половых гормонов, причем в таких минимально-оптимальных дозах гормональных препаратов, которые способны реально улучшить общее состояние больных, качество их жизни, обеспечить профилактику поздних обменных нарушений. В связи с наименьшим отрицательным влиянием на печень факторы коагуляции и углеводный обмен в качестве эстрогенного компонента МГТ используют натуральные эстрогены или близкие к ним эквиваленты, в качестве гестагенных компонентов – медроксипрогестерон, норэтистерон, дидрогестерон, диеногест и др. спиронон.

В отличие от молодых женщин с преждевременным выключением функции яичников, которым необходимо полноценное гормональное замещение, после наступления естественной менопаузы низкой дозы эстрогенов (1 мг 17-β-эстрадиола) вполне достаточно. В отличие от синтетических, природные эстрогены оказывают положительное действие на сердечно-сосудистую систему. К натуральным

эстрогенам относят конъюгированные эстрогены, эстрадиола ацетат и валерат, 17-β-эстрадиол, эстриол, эстриола суццинат.

Избегать гиперплазии эндометрия позволяет циклическое добавление к эстрогенам гестагенов в течение 14 дней. Прогестаген должен быть не только максимально приближен к натуральному прогестерону (метаболически нейтрален), но и по возможности иметь дополнительные эффекты, корректирующие возрастные метаболические изменения. Согласно рекомендациям ведущих мировых организаций по менопаузе, предпочтительными гестагенами в МГТ являются микронизированный прогестерон и дидрогестерон. При этом биодоступность микронизированного прогестерона при пероральном либо трансдермальном применении низкая, поэтому именно дидрогестерон оптимален для пероральной МГТ.

Эффективность МГТ зависит от тяжести проявлений климактерических расстройств, наличия сопутствующих соматических заболеваний и правильного выбора препарата. Ранние типичные симптомы начинают купироваться уже к концу 1-го месяца приема, стойкий эффект развивается к 4–6-му месяцу лечения, максимальный эффект получают спустя 2–3 года. При легких и средних формах урогенитальных расстройств у женщин в перименопаузе эффективность МГТ составляет до 80%. Что касается влияния МГТ на развитие постменопаузального остеопороза, в течение 1-го года терапии происходит остановка процессов резорбции, в последующие 2–3 года минеральная плотность кости начинает увеличиваться, при приеме препаратов в течение 5–7 лет снижается частота переломов шейки бедра на 50%, позвонков – на 70–80%.

Влияние препаратов МГТ на разные виды метаболизма неплохо изучено. В метаанализе 107 РКИ показано, что МГТ снижает уровень инсулинорезистентности, оказывает благоприятное влияние на липидный профиль, способствует снижению частоты случаев впервые выявленного СД. Влияние прогестинов на углеводный обмен зависит от способа введения и типа прогестина: так, медроксипрогестерона ацетат и норэтистерона ацетат могут негативно влиять на углеводный обмен и усугублять инсулинорезистентность, в то время как дидрогестерон не оказывает негативного влияния. Большинство синтетических гестагенов – производных 19-нортестостерона – повышают толерантность к глюкозе, способствуют снижению инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, особенно при длительном применении.

В отношении сосудистой стенки дидрогестерон обладает протективным действием: его устойчивый метаболит – дигидродидрогестерон – увеличивает синтез NO так же, как и прогестерон. Дидрогестерон улучшает липидный спектр: снижает общий холестерин и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), повышает липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), улучшает гликемический профиль. В отношении сердечно-сосудистой системы положительные эффекты МГТ отмечаются к концу 6-го месяца терапии: у пациентов снижается частота сердечных сокращений, уменьшаются боли в области сердца, стабилизируется артериальное давление, исчезают приступы симпатоадреналовых кризов, увеличивается ударный и минутный объем сердца, а также показатели сократительной способности миокарда. При продолжительности постменопаузы более 5 лет эффект достигается позже: снижение степени атерогенности крови при использовании циклической МГТ происходит к 9–12-му месяцу лечения: снижается общий холестерин и ЛПНП, индекс атерогенности, повышается уровень ЛПВП. Дидрогестерон не оказывает тромбогенного эффекта, а при минимальных дозах эстрогенов (в составе препарата Фемостон® мини) даже снижает риск тромбозов, что позволяет назначать его при некоторых патологических состояниях (табл. 2).

Таким образом, препараты МГТ с дидрогестероном (линейка препаратов Фемостон®) являются предпочтительными для женщин, у которых климактерические симптомы протекают на фоне ожирения, инсулинорезистентности, метаболического синдрома и СД, а также для тех, кому показана длительная МГТ. Препараты Фемостон® 2/10, Фемостон® 1/10,

Таблица 2. Безопасность при назначении дидрогестерона ¹⁻⁴			
Потребности и особенности пациентки	Дидрогестерон	Прогестерон	Синтетические гестагены
Одобен Минздравом России при нарушениях менструального цикла	+	+	-
Не подавляет овуляцию	+ ^a	-	-
Сохраняет положительный эффект эндогенных эстрогенов	+	+	-
Сохраняет положительный эффект эндогенных андрогенов	+	± ^b	± ^b
Разрешен при риске тромбозов	+	-	-
Разрешен при СД	+	± ^c	± ^c
Разрешен при раке молочной железы	+	-	-
Прием препарата не зависит от приема пищи и состояния микрофлоры кишечника	+	-	+
Можно принимать вместе с препаратами любых других групп – не влияет на их эффективность	+	-	-
Можно назначать пациенткам с фоточувствительностью	+	-	+
Можно назначать пациенткам с мигренью и эпилепсией	+	-	-
Дидрогестерон селективен в отношении рецепторов прогестерона, что снижает вероятность побочных эффектов и лекарственного взаимодействия ¹⁻⁴ .			
Примечание. «+» – да; «±» – с ограничениями; «-» – нет; ^a – в обычной дозировке; ^b – дидрогестерон имеет менее выраженное антиандрогенное действие, чем прогестерон, а комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенными прогестинами обладают выраженным антиандрогенным эффектом ² ; ^c – нельзя при СД с осложнениями, могут влиять на гипогликемическую терапию. ¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® от 26.02.2018, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Утрожестан® от 16.06.2017. ³ Schindler A.E. Maturitas 2009; 65: S3–S11. ⁴ Сайт grls.rosminzdrav.ru, доступ 20.08.2018. ⁵ Rizner TL et al. Steroids 2011; 76 (6): 607–15.			

Фемостон® 1/5 конти обладают нейтральным эффектом в отношении андрогенного статуса женщины, не оказывая ни андрогенного, ни антиандрогенного действия, и не способны усугублять симптомы, вызванные снижением уровня тестостерона, у тех пациенток, у которых менопауза протекает с дефицитом эстрогенов и андрогенов.

Резюмируя свое выступление, профессор Е.Н.Карева напомнила коллегам, что при отсутствии противопоказаний и грамотном назначении МГТ существенно улучшает качество жизни пациенток с климактерическим синдромом без каких-либо фатальных осложнений. Ультранизкодозированные препараты для МГТ (в частности, 0,5 мг 17-β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона – Фемостон® мини) демонстрируют высокий профиль безопасности даже в отношении наиболее существенных осложнений ГТ, таких как отсутствие увеличения риска венозных тромбозов.

Ключевым механизмом старения был посвящен доклад терапевта, диетолога, семейного врача **Марины Робертовны Баяндиной**. К одной из основных теорий старения относят генетическую. Так, изменение в функции и структуре молекул, накопление молекул с измененной структурой и функцией (как следствие повреждений в структуре ДНК) ведут к ускорению процессов старения. С возрастом накапливаются соматические мутации и хромосомные аномалии в клетках. Исследования показали, что люди с более короткими теломерами – повторяющимися последовательностями ДНК, локализуемых на концах хромосом, – имели значительно более высокие риски преждевременной смертности вследствие сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний. Прогрессивное укорочение теломер ведет к клеточному апоптозу и онкогенной трансформации клеток и ассоциировано с сердечно-сосудистой патологией, СД 2-го типа, раком легких, почек, мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта, остеопорозом и пр. Высокое содержание растительной клетчатки и омега-3 в пище, снижение употребления протеинов, диета, богатая антиоксидантами (витамины Е, витамин С, бета-каротин), ограничение калорийности рациона и физическая активность позитивно влияют на длину теломер.

Практический интерес для врача представляют полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК): омега-3 и омега-6. Омега-3 ПНЖК оказывают множественные эффекты на органы и ткани: регулируют функцию сосудистой стенки, оказывают противовирусный и антибактериальный эффект, участвуют в подавлении воспалительного процесса, регулируют клеточное старение, оказывают нейропротективное и антиагрегантное действие.

Ключевым представителем жирных кислот класса омега-6 является арахидоновая кислота, которая входит в состав фосфолипидов клеточных мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток и играет регулируемую роль. Она вносит большой вклад в иницирование цитокинового каскада и провоспалительных реакций. Неправильное соотношение омега-3/омега-6 связано с увеличением рисков сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и других системных хронических заболеваний. Оптимальным считается показатель 4–5/1. Результаты исследований показывают, что прием омега-3 ПНЖК замедляет укорочение длины теломер лейкоцитов.

Механизмы старения также объясняет и эпигенетика, изучающая изменения организации хроматина и экспрессии генов без изменения последовательности генетического кода. Эпигенетические изменения в метилированной ДНК и РНК влияют на структуру митохондрий, регулируют гомеостаз в том числе через апоптоз и энергетический метаболизм. В последних публикациях появился термин «эпигенетическая диета» – это набор продуктов, употребление которых обеспечивает достаточный уровень метилирования даже с учетом возрастных изменений. Основу эпигенетической диеты составляет достаточное содержание в пище растительной клетчатки (зеленых листьев овощей), продуктов, богатых ресвератролом (темный виноград, черника, шоколад), эпигаллокатехин галлат зеленого чая, куркумин, продукты, богатые фолатами (зелень, ароматные травы).

Еще одним широко изучаемым сигнальным путем, через который реализуются механизмы старения, является семейство белков сиртуинов. Впервые обнаруженные в дрожжах, сиртуины увеличивают продолжительность жизни клеток через подавление экспрессии генов. Сиртуины – 7 классов белков, которые играют центральную регулируемую роль в метаболическом гомеостазе, регулируют процессы старения и патогенез возрастных заболеваний, процесс транскрипции генов, репарации ДНК, модификации гистонов, клеточной дифференцировки, воспаление, старение и суточные ритмы. В некоторых продуктах содержится ресвератрол, природный фитоалексин, который активирует действие сиртуинов и сходен по эффекту с ограничением калорий – а ограничение калорийности на 20–40% рассматривается как один из наиболее эффективных диетологических подходов к продлению жизни и влиянию на развитие возраст-ассоциированных заболеваний.

Эндокринная теория старения предполагает возраст-ассоциированное изменение уровня гормонов и гормональной сигнальной регуляции. Возрастной дефицит гормонов роста и половых стероидов ведет к уменьшению размеров органов, снижению возможности к восстановлению и под-

держанию функций. Поддержание гормонального баланса является одним из ключевых инструментов в управлении старением.

Иммунная теория изучает возрастное снижение системных защитных и репаративных механизмов, ассоциированное с повышением заболеваемости и смертности.

Зарубежными коллегами в 2000 г. введен термин «inflamm-aging» (англ. inflammation + aging – воспаление + старение), который подчеркивает влияние хронического, вялотекущего, системного воспаления (при отсутствии выраженного инфекционного процесса) на процессы старения. Лабораторными маркерами процесса становятся повышение числа CD8⁺-Т-клеток, снижение CD4⁺-Т- и CD19⁺-В-клеток, повышение уровня интерлейкина (ИЛ)-6 и С-реактивного белка. К механизмам развития inflamm-aging относят стресс, оксидативные реакции, повреждение ДНК, старение стволовых клеток и пр. Источником провоспалительных цитокинов является висцеральный жир. Изменение в распределении жира связано со значимыми клиническими последствиями и развитием возраст-ассоциированных заболеваний. К факторам, влияющим на inflamm-aging, отно-

сится достаточное поступление в организм цинка (регулирует иммунный воспалительный ответ через взаимодействие с ИЛ-6, фактором некроза опухоли α и протеинами теплового шока), ресвератрола (показан его противовоспалительный эффект через супрессию провоспалительных цитокинов), витамина D (снижает уровень секреции цитокинов, проявляет иммуномодулирующий эффект и разрешает хроническое воспаление), омега-3 (у взрослых уровень омега-3 крови обратно коррелировал с уровнем С-реактивного белка и ИЛ-6 плазмы). Все вышесказанное доказывает необходимость дополнительного приема, в частности, омега-3, в составе препаратов. Показано, что содержание омега-3 ПНЖК в биологически активных добавках часто не соответствует указанному в инструкции. Единственный в мире препарат, зарегистрированный в качестве рецептурного лекарственного средства, – Омакор.

Таким образом, к принципам anti-aging относят управление стрессом, поддержание гормонального баланса, ограничение калорийности пищи, обогащение рациона полифенолами и пищевыми волокнами, достаточный уровень физической активности и употребление правильных жиров.

Акушерские риски химиотерапии во время беременности

Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова[✉]

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»

Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

[✉]katyanikitina@mail.ru

В течение первых 4 нед гестации эмбрион не дифференцирован и воздействие химиопрепаратов происходит по принципу «все или ничего». Наиболее уязвимым для химиотерапии является период с 5 по 10-ю недели беременности, применение 1 цитостатика повышает риск развития пороков у плода до 10%, а нескольких – до 25%. Назначение терапии после 12 нед не ассоциировано с риском пороков развития, но приводит к задержке роста плода и панцитопении у новорожденных в 30%. Вероятность метастатического поражения плаценты и плода крайне низка и описана преимущественно для гематогенных опухолей. Курс лечения должен быть закончен за 3 нед до родов.

Ключевые слова: беременность, рак, химиотерапия, пороки развития, тератогенное действие, эмбриотоксичность, метастазы, задержка роста плода.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Акушерские риски химиотерапии во время беременности. Гинекология. 2018; 20 (6): 16–19. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180064

Review

Obstetric risks of chemotherapy during pregnancy

Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova[✉]

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

[✉]katyanikitina@mail.ru

Abstract

During the first 4 weeks of gestation, the embryo is not yet differentiated and exposure to chemotherapy occurs the all-or-nothing principle. Most vulnerable to chemotherapy is the period from 5 to 10 weeks of pregnancy, the use of 1 cytostatic increases the risk of malformations in the hearth up to 10%, and a few – up to 25%. Prescription of therapy after 12 weeks is not associated with the risk of malformations. Development, but leads to delayed growth of the fetus and pancytopenia in newborns in 30%. Probability of a metastatic lesion the placenta and fetus is extremely low and is described primarily for hematogenous tumors. The course of treatment must be completed in 3 weeks. Before giving birth.

Key words: pregnancy, cancer, chemotherapy, defects developmental, teratogenic effect, embryotoxicity, metastases, delay fetal growth.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Obstetric risks of chemotherapy during pregnancy. Gynecology. 2018; 20 (6): 16–19. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180064

Злокачественные новообразования, диагностированные во время или в течение 1 года после окончания гестации, называются ассоциированными с беременностью. Их суммарная частота составляет 17–38 случаев на 100 тыс. родов. Чаще других встречаются рак молочной железы (РМЖ), рак шейки матки и щитовидной железы, лимфома Ходжкина, меланома и лейкоз [1]. За последнее десятилетие зафиксирована устойчивая тенденция роста частоты онкологических заболеваний, ассоциированных с беременностью. Одной из очевидных ее причин является увеличение среднего возраста пациенток, желающих реализовать свои репродуктивные планы [1, 2]. В большинстве случаев при своевременном лечении прогноз не ухудшается, а отсроченное начало терапии значительно снижает показатели 5-летней выживаемости [1–3].

Методами терапии злокачественных новообразований являются хирургический, лекарственный (химиотерапия, таргетная терапия) и лучевой. Хирургическое лечение безопасно во всех сроках беременности и не повышает риска развития перинатальных осложнений. Химиотерапия имеет ряд ограничений. Все цитостатические препараты проникают через плаценту и могут оказывать эмбриотоксический и тератогенный эффекты. Наиболее уязвимым является период с 5 по 10-ю недели беременности. Применение в данный промежуток времени 1 цитостатика повышает риск развития пороков у плода до 10%, при комбинации препаратов риск увеличивается до 25%. Назначение терапии после 12 нед не ассоциировано с риском пороков развития, однако повышает вероятность задержки роста плода и панцитопении у новорожденных (30%) [4].

В течение первых 4 нед гестации (первые 2 нед от зачатия) эмбрион не дифференцирован. Воздействие химиопрепаратов в этот период происходит по принципу «все или ничего», то есть либо произойдет прерывание беременности, либо ее дальнейшее течение не будет отличаться от физиологического [1].

Органогенез продолжается с 5 по 10-ю неделю. Введение в этот период антиметаболитов (флуороурацил, метотрексат) и алкилирующих агентов (бисульфат, хлорамбуцил, циклофосфамид) приводит к грубым порокам развития плода в 16, 8 и 6% в I, II и III триместрах соответственно, а риск развития акушерских осложнений составляет 33, 27 и 25% соответственно. При исключении из схемы терапии антагонистов фолиевой кислоты – частота пороков развития снижается до 6%. Проведение радиотерапии повышает риск развития пороков лицевого черепа, но только при превышении дозы в 100 мГр [5].

В течение II и III триместров процессы органогенеза завершены, но продолжается формирование органов зрения, половой и центральной нервной систем. В связи с этим проведение химиотерапии не сопровождается формированием врожденных пороков. Головной мозг у плода развивается на протяжении всего периода гестации, поэтому цитостатики теоретически могут влиять на процессы нейрогенеза. Задержка роста плода, преждевременные роды, ante- и интранатальная гибель и подавление гемопоэтических клеток наблюдается на фоне химио- и лучевой терапии. Постнатально у детей могут развиваться нарушения функций нервной системы, бесплодие и опухолевые заболевания [5, 6].

Проведение химиотерапии непосредственно перед родами не рекомендовано, так как приводит к супрессии костного мозга и значительно повышает вероятность развития сепсиса, тяжелой анемии, кровотечения и постнатальной смерти плода. Внутритробная химиотерапия не так опасна, так как плацента адсорбирует на своей поверхности и выводит большее количество лекарств, чем печень и почки ребенка постнатально [5].

Является общепринятым, что назначение химиотерапии во II и III триместрах допустимо и проводится по стандартным методикам, не отличающимся от таковых вне беременности. Дозы препаратов рассчитываются исходя из

Таблица 1. Химиопрепараты и ферменты печени, участвующие в их метаболизме		
Химиопрепарат	Изоформы цитохрома P450	Эффект
Циклофосфамид	CYP2B6, CYP3A4	Активация
Изофламинд	CYP2B6, CYP3A4	Активация
Доксорубин	CYP3A4	Инактивация
Доцетаксел	CYP3A4	Инактивация
Паклитаксел	CYP2C8, CYP3A4	Инактивация
Этопозид	CYP3A4	Инактивация
Эрлотиниб	CYP1A2, CYP3A4	Инактивация
Гефитиниб	CYP3A4	Инактивация
Винорелбин	CYP3A4	Инактивация
Поддерживающая терапия		
Кодеин	CYP1A2	Инактивация
Морфин	–	Активация (?)
Парацетамол	–	Активация (?)
Метоклопрамид	CYP2D6	–
Ондансетрон	CYP1A1, 1A2, CYP2D6	Активация (?)

Таблица 2. Химиопрепараты и связывающие их белки плазмы		
Химиопрепарат	Несвязанная с белками фракция, %	Связывающий белок
Блеомин	Более 99	Плазма
Карбоплатин	1	Альбумин
Цисплатин	Менее 5	Альбумин, трансферрин, γ-глобулин
Циклофосфамид	87	Плазма
Доцетаксел	Менее 2	Альбумин, оросомукоид, ЛПВП
Доксорубин	15–25	Альбумин
Этопозид	4	Альбумин
5-фторурацил	Более 95	Альбумин, α-, β- и γ-глобулины
Ифосфамид	45	Плазма
Иринотекан (CPT-11)	65	Альбумин
Метотрексат	54	Альбумин
Оксалиплатин	13-21	Альбумин, γ-глобулин
Паклитаксел	2-8	Альбумин, оросомукоид, ЛПВП
SN38 (активный метаболит CPT-11)	2	Альбумин, оросомукоид
Тамоксифен	Менее 2	Альбумин, β-глобулин
Топотекан	79	Альбумин
Винорелбин	12	Оросомукоид
Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности		

площади тела пациентки и не должны достигать токсических. При расчете доз необходимо учитывать изменения фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств, происходящих во время беременности [5, 6].

Увеличение объема циркулирующей крови, скорости клубочковой фильтрации и печеночного клиренса во время беременности может снижать эффективную концентрацию лекарства в крови [7].

Скорость клубочковой фильтрации возрастает примерно на 45% в начале гестации и достигает 150% к III триместру, что требует пересчета эффективной дозы препарата. Увеличение объема циркулирующей крови и снижение концентрации альбумина в плазме способствуют росту печеночно-почечного клиренса лекарственных средств. Кроме того, в организме появляется третье пространство – амниотическая жидкость, способствующая перераспределению лекарств и снижению их концентрации в крови. Энтеральное введение лекарств нежелательно, так как их всасываемость замедлена в связи со снижением перистальтики желудочно-кишечного тракта [8, 9].

Таблица 3. Ферменты плаценты, участвующие в связывании лекарств			
Изоотипы цитохрома P450	Подтипы изоотипов цитохрома P450	I триместр	Доношенный срок
CYP1	CYP1A1	+1, 2, 3	+1, 2, 3
	CYP1A2	+1	-1, 2
	CYP2B1	+1	+1
CYP2	2A6	-1	-1
	2A7	-1	-1
	2A13	-1	-1
	2B6	-1	-1
	2B7	-1	-1
	2C	+1	-1
	2D6	? (+1, -3)	-1, 3
	2E1	? (+1, 2, ±3)	? (+1, ±2, 3)
	2F1	+1	+1
CYP3	3A3	?	? (+1, -2)
	3A4	+1, 2	? (+1, ±2, -3)
	3A5	+1, 2	? (+1, ±2)
	3A6	+1, 2	? (+1, -2)
	3A7	+1, 2	? (±1, 2)
CYP4	4B1	+1	+1, 2
Примечание. 1 – экспрессия мРНК, 2 – экспрессия белков, 3 – активность ферментов: «+» – определяется; «-» – не определяется; «?» – неизвестно или противоречивый результат.			

В норме метаболизм ксенобиотиков происходит в печени в две фазы. Большинство ферментов, необходимых для их расщепления, участвует в I фазе: цитохром P450 (CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6), алкогольдегидрогеназа. Глюкуро-нитрансфераза, сульфотрансфераза и глутатион-S-трансфераза реализуют II фазу. Активность изоформы цитохрома P450 (CYP3A4) в III триместре возрастает на 50–100%, что ускоряет процесс инактивации лекарств и приводит к снижению их концентрации в системном кровотоке. Активность CYP1A2 во время беременности снижается, и концентрация лекарств, в нейтрализации которых принимает участие данный фермент, будет выше ожидаемой. В табл. 1 представлены противоопухолевые препараты и ферменты печени, принимающие участие в их расщеплении [10, 11].

Развитие токсических эффектов определяется количеством препарата, не связанного с белками плазмы. На фоне беременности снижается уровень альбумина (на 13% к 32-й неделе), что приводит к увеличению количества свободного препарата и риска его токсического воздействия на плод. Альбумин не является единственным белком, с которым связываются лекарства, α-, β- и γ-глобулины также играют в этом значительную роль. В табл. 2 представлены белки плазмы, связывающие химиопрепараты [12, 13].

Плацента выступает в качестве биологического барьера, а также может влиять на метаболизм лекарственных средств за счет имеющихся в ее структуре ферментов (табл. 3). Все химиопрепараты проникают через плаценту путем пассивной диффузии, активного транспорта или облегченной диффузии. Скорость проникновения определяется молекулярной массой, липофильностью и связью с белками-переносчиками. Вещества с низкой молекулярной массой, высокой липофильностью, неионизирующиеся при физиологических показателях pH и слабо связанные с белками плазмы, легче проникают через плаценту. Кроме того, на плаценте экспрессируются белки, способные связывать ксенобиотики и препятствовать их проникновению к плоду. Примером служит Р-гликопротеин (P-gp, MDR1, ABCB1) и белок резистентности РМЖ (BCRP, ABCG2), которые локализируются на материнской поверхности плаценты и блокируют проникновение к плоду паклитаксела [14–17].

Клинических работ, посвященных изучению концентрации химиопрепаратов в плодовом кровотоке крайне мало. M.D'Incalci и соавт. опубликовали результаты исследования пациентки с лимфомой Ходжкина. На фоне терапии цикло-

Таблица 4. Акушерская тактика при ведении беременных с онкопатологией	
Период наблюдения	Акушерская тактика
Беременность	Максимально допустимая доза лучевой нагрузки для плода – 50–100 мГр
	Химиотерапия противопоказана в I триместре беременности
	Таргетная терапия противопоказана
	Прерывание беременности должно быть обсуждено при диагностике заболевания до 20-й недели беременности и в случае неблагоприятного прогноза для матери
	Учитывать повышенный риск ассоциированных с возрастом осложнений беременности (преэклампсия, гипертензия, гестационный сахарный диабет)
	Метастатическое поражение органов плода возможно
	На фоне химиотерапии у беременных повышен риск развития инфекционных осложнений, анемии и кровотечения. Плановое родоразрешение на фоне химиотерапии недопустимо
Роды	Цель – роды после 37 нед
	Придерживаться 3-недельного интервала между окончанием курса химиотерапии и родами
	Предпочтительны влагалищные роды
	Плацента должна быть исследована на наличие метастазов
Послеродовой период	Назначение низкомолекулярного гепарина
	Рекомендации по грудному вскармливанию индивидуальны

фосфамидом (400 мг/м²) в сроке 34 нед ей был выполнен амниоцентез через 1 ч после внутривенного введения препарата. Концентрация циклофосфамида в амниотической жидкости составила 25% от его уровня в материнской плазме [16].

На фоне инфузии цисплатина его концентрация в амниотической жидкости достигает 13% от плазменной, что доказывает минимальный риск применения данного препарата во время беременности. Карбоплатин также проникает трансплацентарно, его концентрация в крови и амниотической жидкости у плода составляет от 2,2 до 23,7% от таковой в материнском кровотоке и не оказывает токсического эффекта. Доксорубин, проникая трансплацентарно, накапливается в легких, печени и почках плода и отсутствует в тканях кишечника, амниотической жидкости и головного мозга. Пегилированный доксорубин не проникает через плаценту, а липосомальный – проникает в концентрации до 12% от материнской. Трансплацентарный переход паклитаксела незначителен и составляет около 5% от дозы, введенной матери [17, 18].

Для исключения вероятности рождения ребенка с супрессией гемопоэтических клеток, последний курс химиотерапии завершают за 3 нед до родов [1].

В настоящее время недостаточно публикаций и наблюдений за детьми, рожденными после внутриутробной химиотерапии, однако определенно известно об отсутствии рисков формирования врожденных пороков при лечении, проводимом со II триместра [1].

Таргетная терапия во время беременности не проводится в связи с высоким риском осложнений для плода и недостаточным количеством наблюдений. Использование селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов не рекомендовано, так как ассоциировано с развитием кровотечения, пороков лицевого черепа и половых органов, а также высоким риском антенатальной гибели плода [16].

Моноклональные антитела представляют собой крупные молекулы, проникающие через плаценту только путем активного транспорта. Их использование опасно, так как приводит к развитию маловодия, поражению дыхательной и мочевыделительной систем (трастузумаб) и блокировке В-клеточной активности (ритуксимаб) [1, 16].

Молекулы малого размера, такие как ингибиторы тирозинкиназы, могут проникать трансплацентарно без препятствий и приводить к формированию грубых пороков развития.

После хирургического лечения рака яичников химиотерапия может проводиться со II триместра. Она целесообразна для пациенток с IA/IB стадией болезни, grade 2/3 и для IC или II стадий (любой гистологический тип), а также для серозной и светлоклеточной карциномы (стадия IA, IB, IC), при III и IV стадиях. Как и вне беременности, назначаются препараты платины с таксанами или без. Комбинированная терапия является более эффективной. Во время беременности предпочтителен карбоплатин + цисплатин в связи с лучшей переносимостью и меньшим риском разви-

тия неблагоприятных отдаленных последствий (нефро- и нейротоксичность). Из таксанов предпочтителен паклитаксел + доцетаксел в связи с меньшим угнетением костного мозга. Применение цисплатина ассоциировано с задержкой развития плода, преждевременными родами, маловодием, многоводием, вентрикуломегалией и микрофтальмией у плода [2, 4, 16, 18].

При РМЖ наиболее частым режимом химиотерапии является сочетание доксорубина с циклофосфамидом или 5-фторурацилом с доксорубином и циклофосфамидом. Данное лечение во II триместре не ассоциировано с ухудшением перинатальных исходов, но на фоне терапии антирадикалином у плода может развиваться кардиомиопатия [3].

Применение таксанов во время беременности изучено недостаточно. Опубликованы результаты терапии РМЖ у 40 пациенток с применением таксанов (паклитаксел – 21 случай, доцетаксел – 16, оба препарата – 3 случая), и ни в одном из них не было зафиксировано токсичного эффекта для плода [17].

Назначение трастузумаба во время беременности противопоказано, так как приводит к маловодию, гипоплазии легких, скелетным аномалиям и антенатальной гибели плода [16, 17].

Использование лапатиниба [пероральный ингибитор erbB-1/2 тирозинкиназы, эффективен при HER2/neu (erbB-2)] у беременных мало изучено. Опубликованы единичные случаи использования препарата, недостаточные для решения вопроса о его безопасности для плода [17].

Проведение терапии требует учета не только рисков от использования химиопрепаратов. С целью купирования ряда побочных эффектов основной терапии параллельно назначаются антианемические, обезболивающие и кортикостероидные средства. Их выбор должен осуществляться с учетом потенциального риска для плода. Например, назначение кортикостероидов может привести к развитию церебрального паралича. Метилпреднизолон и гидрокортизон в значительном количестве метаболизируются в плаценте и в связи с этим предпочтительны для использования (за исключением ситуаций, когда кортикостероиды назначаются для профилактики респираторного дистресс-синдрома плода) [1].

Противорвотные средства (прометазин, селективные блокаторы серотонина, антагонисты нейрокинина 1 и дроперидол) в сочетании с дифенгидраминам или дексаметазоном используются для купирования выраженной тошноты и рвоты. Длительное применение дексаметазона не рекомендовано в связи с риском для матери и плода [1].

Ведение беременности

В большинстве случаев на фоне химиотерапии проводится рутинное наблюдение, аналогичное таковому при физиологическом течении беременности. До начала лечения необходимо провести тщательное ультразвуковое ис-

следование (УЗИ) для исключения предсуществующих пороков развития плода с последующим повторением УЗИ и доплерометрии ежемесячно [1, 7].

Срок родоразрешения должен быть максимально приближен к доношенному, но в среднем составляет 35–37 нед. Предпочтительны роды через естественные родовые пути, так как после них восстановление пациентки происходит быстрее и курс послеродовой химиотерапии может быть начат раньше. К сожалению, большинство женщин родоразрешаются путем кесарева сечения без наличия на то абсолютных показаний. Оперативное родоразрешение предпочтительно при наличии метастазов в трубчатые кости (риск переломов), центральную нервную систему (противопоказаны потуги), при раке шейки матки и вульвы [7, 16].

После родов химиотерапия может быть начата через 7 дней. Послеродовой период и онкологическое заболевание являются самостоятельными факторами риска венозных тромбозомболических осложнений, в связи с чем в течение всего периода нахождения в стационаре проводится терапия низкомолекулярными гепаринами (табл. 4) [1].

Злокачественные новообразования плода и плаценты являются редкими осложнениями беременности. Пренатальная диагностика их возможна, но крайне затруднена в связи с неспецифичностью ультразвуковых признаков. Магнитно-резонансная томография должна быть использована во всех случаях, когда метастатическое поражение не может быть исключено [18].

После первого описания метастатического поражения плаценты в 1866 г. было опубликовано только 100 случаев. Наиболее часто оно возникает при меланоме, лейкозе, лимфоме, раке легких и РМЖ. Метастатическое поражение плода еще более редкое состояние, которое было описано только в 17 случаях [18, 19].

Наиболее часто поражение плаценты развивается при гематогенном распространении опухоли [20–23]. Макроскопически оно представлено ограниченной массой, локализованной на материнской части плаценты и напоминающей инфаркт. При световой и электронной микроскопии выявлены специфические изменения структуры плаценты при ее поражении метастазами. К ним относятся фибриноидные отложения в синцитиотрофобласте, избыток синцитиальных узелков и аутофагосом, дилатация синцитиального эндоплазматического ретикула, большое количество цитотрофобластных клеток, утолщение трофобластической базальной мембраны и фагоцитоз ядросодержащих (опухолевых) клеток. Предполагается, что фагоцитоз опухолевых клеток синцитиотрофобластом может играть определенную протекторную роль в предотвращении трансплацентарного распространения метастазов [21, 24–26].

В одном из опубликованных обзоров были приведены данные о 87 случаях метастатических новообразований плаценты, 72 из них были локализованы только в плаценте, 10 – только в тканях плода [27]. В 27 случаях беременная страдала меланомой, в 15 – РМЖ, в 15 – лейкозией/лимфомой и в 10 – раком легких. Вовлечение плода было наиболее распространено при метастатической меланоме (6 из 27), 5 из 6 младенцев умерли от той же болезни вскоре после рождения. Описаны также случаи первичного метастазирования в плаценту при лимфоме, раке кишечника и РМЖ [27].

При вовлечении плаценты риск метастазирования в ткани плода составляет 22%. Новорожденные, в плацентах которых были выявлены опухолевые очаги, относятся к группе высокого риска и подлежат тщательному постнатальному мониторингу [27]. Кроме того, первичные злокачественные новообразования плода (нейробластома), могут также поражать плаценты [28, 29].

Подтверждение метастатического поражения плаценты не является показанием для досрочного родоразрешения. Выжидательная терапия почти всегда оправдана, за исключением

случаев быстрого увеличения размеров метастазов, появления фетальных поражений и неиммунной водянки плода. Роды должны проводиться в специализированном центре совместно с детскими хирургами и онкологами [28, 30].

Литература/References

1. Halem A, Azim Jr. *Managing cancer during pregnancy*. Springer, 2016; p. 191.
2. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 2005; 16 (12): 1855–60.
3. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, Tereffe W. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women before 35 years. *Cancer* 2009; 115 (6): 1174–84.
4. Amant F, Deekers S, Van Calsteren K, Loibl S. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010; 46 (18): 3158–68.
5. Mir O, Berveiller P. Increased evidence for use of chemotherapy in pregnancy. *Lancet Oncol* 2012; 13 (9): 852–4.
6. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012; 13 (9): 887–96.
7. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Steffensen K. Gynecologic cancers in pregnancy: guideline of a Second International Consensus Meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (3): 394–03.
8. Mir O, Berveiller P, Pons G. Trastuzumab – mechanism of action and use. *N Engl J Med* 2007; 357 (16): 1664–5.
9. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B. Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncol* 2015; 1 (8): 1145–53.
10. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (10): 989–1008.
11. Scripture CD, Sparreboom A, Figg WD. Modulation of cytochrome P450 activity: implications for cancer therapy. *Lancet Oncol* 2005; 6 (10): 780–9.
12. Krauer B, Dayer P, Anner R. Changes in serum albumin and alpha 1-acid glycoprotein concentrations during pregnancy: an analysis of fetal-maternal pairs. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91 (9): 875–81.
13. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (8): 487–514.
14. Pacifici GM, Nottoli R. Placenta transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28 (3): 235–69.
15. Nekhayeva IA, Nanovskaya TN, Hankins GD, Ahmed MS. Role of human placental efflux transporter P-glycoprotein in the transfer of buprenorphine, levo-alpha-acetylmethadol, and paclitaxel. *Am J Perinatol* 2006; 23 (7): 423–30.
16. D'Incalci M, Sessa C, Colombo N et al. Transplacental passage of cyclophosphamide. *Cancer Treat Rep* 1982; 66 (8): 1681–2.
17. Van Hasselt JG, van Calsteren K, Heyns L, Han S. Optimizing anticancer drug treatment in pregnancy cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol* 2014; 25 (10): 2059–65.
18. Ellorby M, Khare VK, Osborne P, Shanklin DR. Placental metastasis from maternal carcinoma. A report of three cases. *J Reprod Med* 1995; 40 (5): 399.
19. Baergen RN, Johnson D, Moore T, Benirschke K. Maternal melanoma metastatic to the placenta: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121 (5): 508.
20. Wang T, Hamann W, Hartge R. Structural aspects of a placenta from a case of maternal acute lymphatic leukaemia. *Placenta* 1983; 4 (2): 185.
21. Russell P, Lavery CR. Malignant melanoma metastases in the placenta: a case report. *Pathology* 1977; 9 (3): 251.
22. Sokol RJ, Hutchison P, Cowan D, Reed GB. Amelanotic melanoma metastatic to the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124 (4): 431.
23. Potter JF, Schoeneman M. Metastasis of maternal cancer to the placenta and fetus. *Cancer* 1970; 25 (2): 380.
24. Tsukamoto N, Kasbimura Y, Sano M et al. Choriocarcinoma occurring within the normal placenta with breast metastasis. *Gynecol Oncol* 1981; 11 (3): 348.
25. Choriocarcinoma of the placenta. By the OSMA Committee on Maternal Health. *Ohio State Med J* 1975; 71 (3): 144.
26. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003; 21 (11): 2179.
27. Altman JF, Lowe L, Redman B et al. Placental metastasis of maternal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (6): 1150.
28. Pavlidis N. Lung cancer during pregnancy: an emerging issue. *Lung Cancer* 2008; 59 (3): 279.
29. Sebire NJ, Jauniaux E. Fetal and placental malignancies: prenatal diagnosis and management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33 (2): 235.
30. Sotelo-Avila C, Grabam M, Hanby DE, Rudolph AJ. Nevus cell aggregates in the placenta. A histochemical and electron microscopic study. *Am J Clin Pathol* 1988; 89 (3): 395.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».

E-mail: katyankitina@mail.ru

Особенности строения половых органов девочек с аплазией влагалища и матки (синдромом Майера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера)

Д.А.Кругляк[✉], Ф.Ш.Мамедова, З.К.Батырова, В.Д.Чупрынин, А.В.Асатурова, Н.В.Зайцев, Е.В.Уварова, И.А.Лужина, С.С.Луньков, Е.А.Филиппова, Н.А.Буралкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

[✉]diana.kruglyak@yandex.ru

Цель исследования – оценить особенности строения наружных и внутренних половых органов у девочек с аплазией влагалища и матки.

Материалы и методы. В исследование вошли 64 девушки-подростка в возрасте 15–18 лет. Обследование девочек включало общий и гинекологический осмотр с оценкой особенностей строения промежности, наружных половых органов и уретры, в том числе при помощи специально разработанной схемы измерений анатомических ориентиров. Проводили ультразвуковое исследование с прицельной оценкой маточных рудиментов и при выявлении признаков функционирования – лапароскопическое их удаление с обязательным гистологическим исследованием препарата. С целью оптимальной оценки типа тканей, выстилающих зону влагалищной ямки, проводили анализ материала, полученного путем соскоба с изучаемой зоны методом жидкостной цитологии.

Результаты. У каждой третьей пациентки (34,3%) диагностирована патология мочевого выделительной системы. У большинства пациенток наружное отверстие уретры располагалось типично. Почти у всех имелся гимен (95%). При осмотре вульвы у подавляющего большинства больных в области предполагаемого входа во влагалище имелась слепо заканчивающаяся влагалищная ямка (95,3%). Длина ямки в среднем была равной 1,7±0,1 см. По данным мазков-соскобов с влагалищной ямки присутствовали плоские клетки поверхностного, промежуточного, а также парабазального и базального типов. Выявлены представители палочковой (лактобациллы) и кокковой микрофлоры. Топографо-анатомический анализ ориентиров промежности девочек с аплазией влагалища показал, что глубина влагалищной ямки слабо зависела от возраста пациенток и не зависела ни от одного предполагаемого нами ориентира. По результатам инструментальных методов исследования органов малого таза у 68,75% девочек визуализировался мышечный тяж. При этом у 22% девочек имелись признаки функционирования рудиментарных рогов. Яичники, как правило, были расположены высоко, у входа в малый таз. Всем больным с циклическим болевым синдромом и замкнутыми функционирующими маточными рудиментами выполнены лапароскопия, удаление рогов матки с маточными трубами. Гистологическое исследование полученных препаратов характеризовалось обнаружением стромы эндометрия и активных эндометриальных желез.

Заключение. Авторы подчеркивают, что многосторонний осмотр и обследование данной когорты больных являются крайне важным для диагностики и оптимизированного лечения.

Ключевые слова: пациентки с аплазией влагалища и матки, визуальные методы диагностики, оперативное лечение.

Для цитирования: Кругляк Д.А., Мамедова Ф.Ш., Батырова З.К. и др. Особенности строения половых органов девочек с аплазией влагалища и матки (синдромом Майера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера). Гинекология. 2018; 20 (6): 20–24. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180077

Classical Article

Peculiarities of the genital organs in girls with aplasia of the vagina and uterus (Mayer–Rokitansky–Kyustner–Hauser syndrome)

D.A.Kruglyak[✉], F.Sh.Mamedova, Z.K.Batyrova, V.D.Chuprynin, A.V.Asaturova, N.V.Zaitsev, E.V.Uvarova, I.A.Luzhina, S.S.Lunkov, E.A.Filippova, N.A.Buralkina, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

[✉]diana.kruglyak@yandex.ru

Abstract

Objective – to evaluate the structural features of the external and internal genital organs in girls with aplasia of the vagina and uterus.

Materials and methods. The study included 64 adolescent girls aged 15–18. The examination included a general and gynecological with an assessment of the structural features of the perineum, external genital organs and urethra, including using a specially designed measurement scheme for anatomical landmarks. An ultrasound study was performed with the aiming assessment of uterine horns and, when identifying signs of functioning, laparoscopic removal of them with histological study. In order to optimally assess the type of tissue lining the vaginal fossa zone, an analysis was carried out of the material obtained by scraping from the studied zone using liquid cytology.

Results. Every third patient (34.3%) was diagnosed with urinary system pathology. In most patients, the external opening of the urethra was typical. Almost everyone had hymen (95%). Gynecological examination showed that in the vast majority of patients in the area of intended vaginal entry, was a blindly ending vaginal fossa (95.3%). The length of the fossa was on the average 1.7±0.1 cm. According to the smear scrapings from the vaginal fossa, flat cells of the superficial, intermediate, and parabasal and basal types were present. Representatives of the lactobacillus and coccal microflora were revealed. A topographic-anatomical analysis of the orientations of the perineum in girls with aplasia of the vagina showed that the depth of the vaginal fossa weakly depended from the age of the patients and did not depend on any of the suggested guide points. According to the results of instrumental methods of investigation of the pelvic organs, 68.75% of the girls had a muscular cord at the uterus place. Moreover, 22% of girls had signs of the functioning of rudimentary horns. Ovaries, as a rule, were located high, at the entrance to the small pelvis. Laparoscopy was performed in all patients with cyclic pain syndrome and closed functioning uterine rudiments, removal of the uterine horns with fallopian tubes were preferred. Histological examination of the obtained preparations was characterized by the detection of endometrial stroma and active endometrial glands.

Summary. The authors emphasize that a multilateral examination of this cohort of patients is extremely important for the diagnosis and optimized treatment.

Key words: patients with aplasia of the vagina and uterus, visual diagnostic methods, surgical treatment.

For citation: Kruglyak D.A., Mamedova F.Sh., Batyrova Z.K. et al. Peculiarities of the genital organs in girls with aplasia of the vagina and uterus (Mayer–Rokitansky–Kyustner–Hauser syndrome). Gynecology. 2018; 20 (6): 20–24. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180077

Частота аплазии влагалища и матки (синдрома Майера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера – СМРКХ) составляет 1 случай на 4–5 тыс. новорожденных девочек [1–3]. На СМРКХ приходится 90% всех наблюдений аплазии влагалища, и только в 7% случаев аплазия влагалища сочетается с функционирующей маткой [4]. Аплазия влагалища и матки (СМРКХ) является крайней степенью

врожденного дисморфогенеза среди всех случаев врожденной патологии органов репродуктивной системы [5]. СМРКХ характеризуется физиологически развитыми вторичными половыми признаками (женский фенотип), нормальным женским кариотипом (46, XX), врожденным отсутствием матки и влагалища или отсутствием матки и верхних двух третей влагалища и нормально функционирующими

Рис. 1. Схематическое изображение анатомических ориентиров, использованных при анализе особенностей строения промежности у девочек с СМРКХ.



яичниками. По данным зарубежной литературы СМРКХ подразделяют на три варианта. Первый вариант – типичный (простой, или изолированный) – характеризуется отсутствием матки и влагалища. Второй вариант называют атипичным или сложным. Для него характерна, кроме отсутствия матки и влагалища, еще и почечная или скелетная патология [2]. У 33,3% пациенток отмечено сочетание аплазии матки с пороками мочевыделительной системы [6]. Патология опорно-двигательного аппарата при СМРКХ проявляется от сколиоза до синдрома Клиппеля–Фейля (порок развития шейных и верхнегрудных позвонков, для которого характерна короткая и малоподвижная шея) [7]. Третий вариант – MURCS-ассоциация (синдромокомплекс, включающий аплазию мюллеровых протоков, почечную дисплазию и патологию шейно-грудного отдела позвоночника). Также при СМРКХ выделяют три варианта аплазии матки: в виде одного цилиндрического валика (справа, слева, в центре), двух мышечных валиков и полного отсутствия рудиментов маток [5, 8]. Основой диагностики заболевания является гинекологический осмотр с применением визуальных методов исследования на разных этапах клинического поиска. Данные, описывающие строение половых органов пациенток с СМРКХ, малочисленны и разрозненны и не позволяют дать особенности строения гениталий данной когорты пациенток.

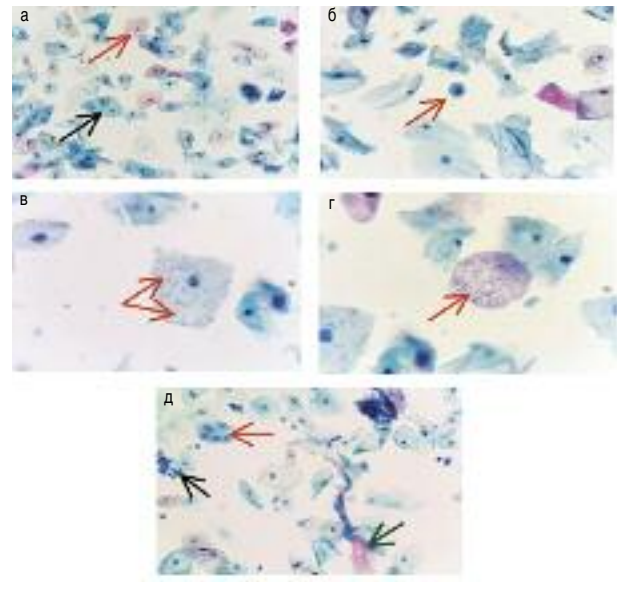
В связи с изложенным целью нашего исследования было оценить особенности строения наружных и внутренних половых органов у девочек с СМРКХ.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели в проведенное исследование были включены 64 девушки-подростка в возрасте 15–18 лет, находившиеся на лечении в отделении гинекологии детского и подросткового возраста ФГБУ «НМИЦ АГП им. И.М.Кулакова» с установленным диагнозом аплазии влагалища и матки. Все девушки были обследованы только после получения добровольного информированного согласия пациенток и/или их законных представителей.

Обследование девочек включало общий и гинекологический осмотр с оценкой особенностей строения промежности, наружных половых органов и уретры, в том числе при помощи специально разработанной схемы измерений ана-

Рис. 2. Результаты жидкостной цитологии соскобов эпителия влагалищной ямки у пациенток с СМРКХ: а – поверхностные (красная стрелка) и промежуточные (черная стрелка) клетки плоского эпителия, $\times 200$; б – парабазальная клетка плоского эпителия, $\times 200$; в – палочковая микрофлора (лактобациллы), $\times 400$; г – кокковая микрофлора, $\times 400$; д – скопления лейкоцитов (отмечено черной стрелкой), комплекс клеток плоскоклеточной метаплазии (отмечено красной стрелкой), «чешуйка» (отмечено зеленой стрелкой), $\times 200$. Окраска по Папаниколау.



томических ориентиров (рис. 1). Для уточнения анатомо-топографических и структурных особенностей внутренних половых органов проводили ультразвуковое исследование с прицельной оценкой маточных рудиментов и при выявлении признаков функционирования, перед началом формирования влагалища, проводили лапароскопическое их удаление с обязательным гистологическим исследованием препарата. С целью оптимальной оценки типа тканей, выстилающих зону влагалищной ямки, проводили анализ материала, полученного путем соскоба с изучаемой зоны методом жидкостной цитологии. Статистическая обработка была проведена на персональном компьютере при помощи программного пакета SPSS Statistics 17.0 для Windows. Значения считались достоверными при $p < 0,05$, недостоверными – $p > 0,05$.

Результаты

Объективный осмотр показал, что все девочки по своим весоростовым параметрам, развитию молочных желез, костно-мышечной системы, пропорций тела, подкожно-жировой клетчатки и волосяного покрова не отличались от здоровых сверстниц.

При изучении соматической патологии выявлено, что у каждой третьей пациентки (22; 34,3%) диагностирована патология мочевыделительной системы: агенезия почки – у 9 (14,1%) пациенток, нефроптоз – 7 (10,9%), тазовая дистопия – 4 (6,2%) и расширение чашечно-лоханочного аппарата – 2 (3,1%).

При гинекологическом осмотре наружные половые органы у всех девочек были развиты по женскому типу. У большинства из них (92,2%) наружное отверстие уретры располагалось типично. У 8,0% пациенток отмечена дистопия уретры. У 1,6% наблюдалось сочетание расширения и низкого расположения уретры. Почти у всех имелся гимен (95%). У большинства (85,9%) гимен был представлен по типу кольцевидного с бахромчатым свободным краем, менее часто (4,7%) отмечена кольцевидная девственная плева с ровным свободным краем. У 2 девочек (3,1%) гимен был решетчатый и у 1 (1,6%) – перегородчатый. При осмотре вульвы у подавляющего большинства больных входа во влагалище не определялось и в области предполагаемого влагалища имелась слепо заканчивающаяся влагалищная ямка ($n=61$; 95,3%). Длина ямки колебалась от 0,5 до 5,0 см и в среднем была равной $1,7 \pm 0,1$ см. У одной девушки отсут-

Рис. 3. Аплазия матки. В проекции матки на фоне небольшого скопления свободной жидкости определяется гипэхогенный тяж с четкими ровными контурами размерами около 30 мм. Продольное трансабдоминальное сканирование.



ствовавали вход во влагалище и гимен (предполагаемый вход во влагалище сглажен).

Согласно плану исследования выполнен забор мазков-соскобов с влагалищной ямки с использованием жидкостной цитологии. Результаты показали присутствие плоских клеток поверхностного, промежуточного (преимущественно), а также парабазального и базального типов. Выявлены представители палочковой (лактобациллы) и кокковой микрофлоры. «Чешуйки» (ороговевшие клетки плоского эпителия, лишенные ядра) были единичными, хотя и встречались в большинстве мазков (в 9 из 12), что свидетельствовало, таким образом, о принадлежности исследуемого эпителия к плоскому неороговевающему. В двух мазках визуализировались скопления лейкоцитов (рис. 2).

На следующем этапе мы изучили топографо-анатомические ориентиры промежности и предположили, что они позволят нам выявить взаимосвязь между длиной влагалищной ямки и изученными параметрами. Так, расстояние между наружным отверстием уретры и входом во влагалище колебалось от 0,3 до 2,0 (0,9±0,1) см, между входом во влагалище и анусом – от 2,0 до 5,0 (3,6±0,1) см, между уретрой и анусом – от 3,5 до 7,5 (5,0±0,2) см, между седалищными буграми – от 6,0 до 21,0 (10,4±0,5) см, а верхней и нижней спайкой – от 3,5 до 6,0 (4,7±0,1) см. Однако анализ корреляционных зависимостей показал умеренную корреляцию между расстоянием от уретры до ануса и возрастом девушек ($r=0,477$, $p=0,012$), и глубина влагалищной ямки слабо зависела от возраста пациенток ($r=0,266$, $p=0,033$) и не зависела ни от одного предполагаемого нами ориентира (см. рис. 1).

При ректальном бимануальном исследовании внутренних половых органов у 44 (68,7%) пациенток по центру малого таза в области предполагаемого расположения тела матки определялся тяж размерами от 2,0 до 2,5 см мягкоэластичной консистенции, безболезненный при осмотре. У 15 (23,4%) девочек имелись два мышечных валика по боковым стенкам таза размерами от 1,5 до 2,0 см мягкоэластичной консистенции, безболезненные у 8, болезненные у 7. У 5 (7,8%) – рудиментарные матки.

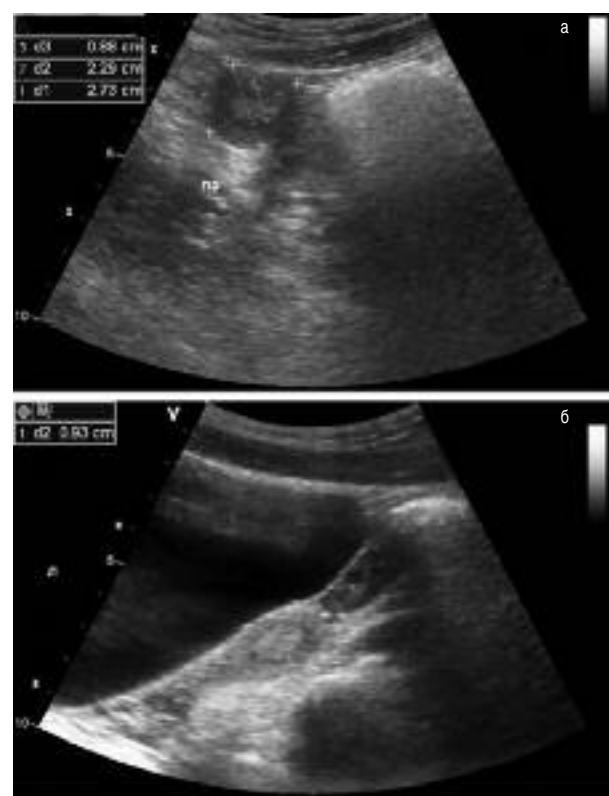
По результатам ультразвукового исследования органов малого таза у 44 (68,75%) девочек определялась плотная эхо-структура – мышечный тяж (рис. 3). Длина его в среднем была равной 25,3±0,8 мм, ширина – 7,9±0,6 мм, переднезадний размер – 12,6±1,1 мм. Матка в виде 2 мышечных валиков, расположенных у стенок малого таза, была диагностирована у 15 (23,4%) девочек (рис. 4). Средние их размеры: длина правого составила 19±2,5 мм, ширина – 11,5±1,1 мм, переднезадний размер – 15±1,3 мм; длина левого была 19,4±2,9 мм, ширина – 11,6±1,1 мм и переднезадний размер – 15,7±1,2 мм.

У 12 (18,8%) девочек признаки функционирования рудиментарных рогов определялась с одной стороны (рис. 5), у 2 (3,1%) – были двусторонними. Рудименты были расположены в тазу пристеночно, заканчиваясь ко-

Рис. 4. При трансабдоминальном поперечном сканировании у боковых стенок малого таза определяются изоэхогенные тяжи (маркеры) с четкими ровными контурами размерами около 30 мм – правый и левый рог матки без признаков функционирования.



Рис. 5: а – правый замкнутый функционирующий рудиментарный рог матки, расположенный у боковой стенки таза; маркерами указаны размеры рога (2,73х2,29 см), толщина эндометрия (0,88 см); б – рудиментарный рог матки слева с признаками функционирования – толщина эндометрия составляет 9,3 мм; латеральнее и выше расположен неизменный яичник.



нусообразно. Яичники, как правило, были расположены высоко, у входа в малый таз. Средние размеры правого яичника составили 32,3±0,7, 15,7±0,5 и 22,3±0,8 мм, левого – 30,5±0,9, 16,9±0,7 и 23,4±0,9 мм. С целью уточнения функционирования рудиментарных маток пациенткам выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза (рис. 6).

Всем больным с циклическим болевым синдромом и замкнутыми функционирующими маточными рудиментами выполнены лапароскопия, удаление рогов матки (рис. 7).

Гистологическое исследование полученных препаратов характеризовалось обнаружением стромы эндометрия и активных эндометриальных желез (рис. 8).

Рис. 6. При магнитно-резонансной томографии у боковых стенок малого таза определяются рудиментарные функционирующие рога матки с четкими ровными контурами размерами около 30 мм – правый и левый рога матки с признаками функционирования (а) и без признаков функционирования (б).

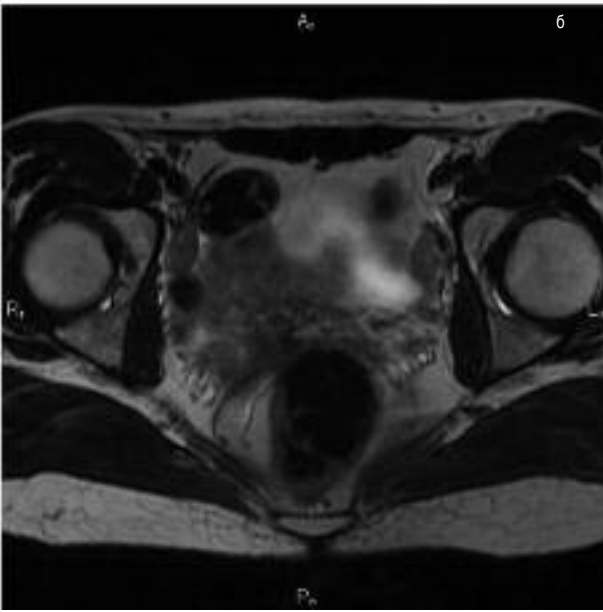
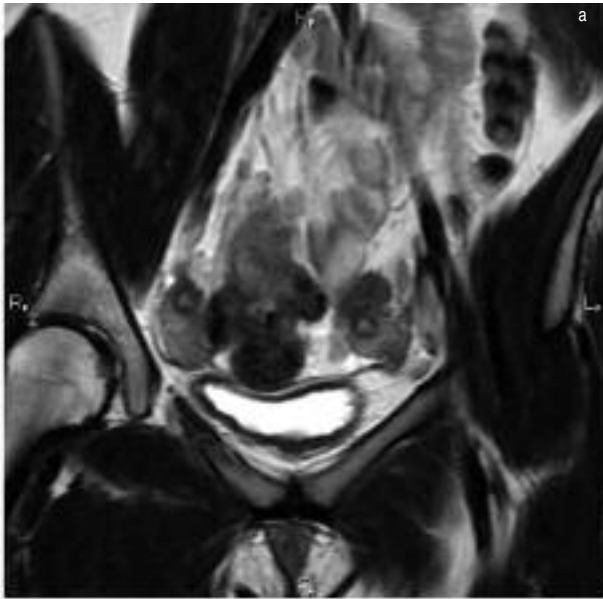
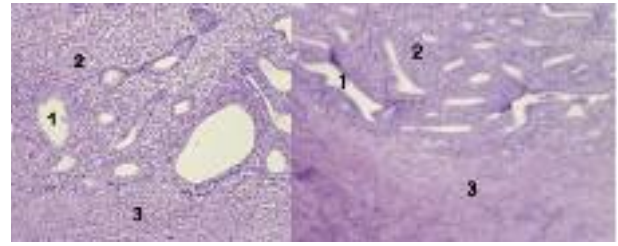


Рис. 7: а – правый функционирующий рудиментарный рог, этапы операции; б – удаление правого рога матки с помощью биполярного коагулятора и ножниц.



Рис. 8. Гистологическая картина замкнутого функционирующего маточного рога: 1 – просвет эндометриальной железы; 2 – строма эндометрия; 3 – миометрий.



Обсуждение

Таким образом, девочки с СМРКХ фенотипически не отличаются от здоровых сверстниц. По данным российских авторов, у 33,3% пациенток отмечено сочетание аплазии матки с пороками мочевыделительной системы [6]. В нашем исследовании также отмечены данные факты. Так, каждая третья обследованная девочка отягощена патологией мочевыделительной системы (агенезия почки – 14,1%, нефроптоз – 10,9%, тазовая дистопия – 6,2%, расширение чашечно-лоханочного аппарата – 3,1%).

В исследованиях разных авторов описано, что у больных с аплазией влагалища и матки преддверие влагалища может быть представлено сглаженной поверхностью от уретры до прямой кишки, может иметь вид девственной плевы без углубления в промежности или с отверстием, через которое определяется слепо заканчивающееся влагалище длиной от 1 до 3 см. У пациенток, живущих половой жизнью, оно может быть представлено емким, слепо заканчивающимся каналом [9, 10]. Согласно работам других исследователей, у данной когорты пациенток выделяют 4 типа строения преддверия влагалища: 1-й – преддверие влагалища с гладкой поверхностью слизистой оболочки без отверстия, 2-й – преддверие влагалища покрыто складчатой слизистой оболочкой, имеет вид девственной плевы без отверстия, 3-й – преддверие влагалища имеет вид девственной плевы с отверстием, через которое при зондировании определяется рудимент влагалища длиной 0,5–1 см, 4-й – преддверие влагалища с дном, являющимся девственной плевой, через отверстие в которой при зондировании определяется рудимент влагалища длиной 1–2 см. Отмечено, что чаще всего встречаются 1 и 2-й типы строения – 41,7 и 19,3% соответственно [5]. Обследование 32 больных с СМРКХ показало, что вход во влагалище и гимен отсутствуют у большинства пациенток, а влагалище представляло собой углубление длиной 0,5–1,5 см (n=28). У 14 (43,7%) из них отмечены низкое расположение уретры и расширение его выходного отверстия [11]. Другие исследователи в своих работах указывают на то, что вход во влагалище четко определялся практически у всех больных, а у одной – присутствовал кольцевидный гимен, за которым визуализировалось углубление, кожа на этом месте растягивалась на 2–3 см [12]. По представленным работам отмечается разница у девочек с СМРКХ при гинекологическом осмотре в строении преддверия влагалища, а именно – наличие или отсутствие гимена и длина влагалищной ямки.

По данным нашего исследования, у 64 девочек с СМРКХ наружные половые органы были развиты по женскому типу. В большинстве случаев наружное отверстие уретры расположено типично, у некоторых пациенток наблюдается дистопия уретры (8%), что встречается в 2 раза реже в сравнении с данными литературы. Почти у всех пациенток имелся гимен (95%), что отлично от аналогичных исследований других авторов. У большинства из пациенток (85,9%) гимен был в виде кольцевидного с бахромчатым свободным краем, менее часто (4,7%) имела кольцевидная девственная плева с ровным свободным краем и редко гимен был решетчатый (3,1%) или перегородчатый (1,6%).

В литературе имеются данные о том, что вновь созданное влагалище выстилает многослойный ороговевающий эпителий [11]. Однако в исследовании микроскопии содержимого влагалища у пациенток с СМРКХ обнаружено большое

количество эпителия во всех случаях. Флора оказалась смешанной и соответствовала чистоте влагалища 1–2-й степени [12]. В то же время при проведении кольпоэлонгации по Шерстневу искусственное влагалище образуется путем вытяжения слизистой оболочки преддверия вагины и углубления имеющейся или образовавшейся в ходе процедуры ямки в области вульвы с помощью протектора (кольпоэлонгатора) [9]. В исследовании S.Nayashida и соавт. (2015 г.) сравниваются структурные и биологические особенности 2 методов Frank (метод формирования влагалища с помощью серии протезов разной величины по длине и диаметру) [5] и McIndoe (формирование влагалища из ткани, взятой на бедре или ягодицах) [13]. Уровень pH во влагалище по методу Frank был ниже, и палочка Додерлейна присутствовала в 90%, а на коже высевались анаэробные бактерии. Гормональная цитология в 100% показала деятельность (влияние) эстрогенов, чего не было у McIndoe [14].

В нашем исследовании результаты образцов мазков-соскобов с использованием жидкостной цитологии показали принадлежность исследуемого эпителия к многослойному плоскому неороговевшему.

В основном СМРКХ описывается тремя вариантами аплазии матки: в виде одного цилиндрического валика (справа, слева, в центре), двух мышечных валиков и полного отсутствия рудиментов маток [5, 8]. По данным инструментальных исследований эндометрий визуализируют у 25% пациенток [15]. В нашем исследовании у 70,0% девочек определялся один цилиндрический валик; два мышечных валика, расположенных у стенок малого таза, были у 23,4%. В 20% случаев имели признаки функционирования, что согласуется с данными литературы.

В нашей работе мы попытались дать клинко-анатомический портрет пациенток с аплазией влагалища и матки, чтобы на его основании было легче диагностировать данное заболевание с последующим выполнением оптимизированного комплексного лечения. Следует подчеркнуть, что наличие маточных рудиментов с признаками функционирования по данным визуальных методов диагностики является показанием для проведения оперативного лечения, в том числе для профилактики эндометриоза, поражения, в объеме их удаления, предпочтительно с использованием видеоэндоскопических технологий. В свою очередь, измерение расстояния между передней и задней спайкой может позволить спрогнозировать ожидаемую длину неовлагалища и своевременно подключить дополнительные методы воздействия, в том числе и физического, с максимальной персонализацией подхода и повышения шанса эффективного лечения. Акцент на эпителий, выстилающий влагалищную ямку, или неовлагалище, позволит разработать меры профилактики по защите от инфекций, передаваемых половым путем. Таким образом, многосторонний осмотр и обследование являются крайне важными у данной когорты пациенток.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кругляк Диана Анатольевна – врач акушер-гинеколог 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: diana.kruglyak@yandex.ru

Мамедова Фатима Шапиевна – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: f_mamedova@oparina4.ru

Батырова Залина Кимовна – канд. мед. наук, акушер-гинеколог, науч. сотр. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: linadoctor@mail.ru

Чупрынин Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru

Асатулова Александра Вячеславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: a_asaturova@oparina4.ru

Зайцев Никон Владимирович – врач-патологоанатом отделения патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова»

Уварова Елена Витальевна – д-р мед. наук, проф., рук. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: elena-uvarova@yandex.ru

Лужина Ирина Анатольевна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: mri.lab@mail.ru

Лушков Станислав Сергеевич – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: dok-ginekolog@yandex.ru

Филиппова Елена Александровна – канд. мед. наук, зав. отделением ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: e_filippova@oparina4.ru

Буралкина Наталья Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru

Литература/References

- Gell JS. Mullerian anomalies. *Semin Reprod Med* 2003; 21 (4): 375–8.
- Guerrier D, Mouchel T, Pasquier L, Pellerin I. The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome (congenital absence of uterus and vagina) – Phenotypic manifestations and genetic approaches. *J Negative Res Bio-Med* 2006; 5 (1).
- Morcel K, Camboireux L, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 13.
- Кира Е.Ф., Полумова А.К., Вязьмина К.Ю. Хирургическое лечение аплазии влагалища и шейки матки с применением робототехники. *Вестн. Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова*. 2010; 5 (2): 130–2. / Kira EF, Politova AK, Vi-az'mina KI. Khirurgicheskoe lechenie aplazii vlagalishcha i sheiki матки s primeneniem robototekhniki. *Vestn. Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I.Pirogova*. 2010; 5 (2): 130–2. [in Russian]
- Адамян Л.В., Кулаков В.И., Хашикуева А.З. Пороки развития матки и влагалища. М.: Медицина, 1998. / Adamian LV, Kulakov VI, Khas-bukoeva AZ. Poroki razvitiia матки i vlagalishcha. M.: Meditsina, 1998. [in Russian]
- Вербенко А.А., Шахматова М.П. Аплазия влагалища. М.: Медицина, 1982. / Verbenko AA, Shakhmatova MP. Aplaziia vlagalishcha. M.: Meditsina, 1982. [in Russian]
- Fisher K, Esham RH, Thorneycroft I. Scoliosis is associated with typical I Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *South Med J* 2000; 93 (2): 243–6.
- Мартыш Н.С. Клинико-эхографические аспекты нарушений полового развития и аномалий развития матки и влагалища у девочек. Автореф. ... д-ра мед. наук. М., 1996. / Martysb N.S. Kliniko-ek-bograficheskie aspekty narushenii polovogo razvitiia i anomalii razvitiia матки i vlagalishcha u devochek. *Avto-ref. ... d-ra med. nauk. M.*, 1996. [in Russian]
- Стрижакова М.А. Пороки развития влагалища и матки у девочек (клиническая лекция). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2005; 3: 38–44. / Strizhakova MA. Poroki razvitiia vlagalishcha i матки u devochek (klinicheskaja leksiia). *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov*. 2005; 3: 38–44. [in Russian]
- Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология. Рук-во для врачей. М.: Литтерра, 2009. / Uvarova E.V. Detskaia i podrostkovaia ginekologija. *Ruk-vo dlia vrachei. M.: Litterra*, 2009. [in Russian]
- Саруханов А.Г. Отдаленные результаты кольпопоза у подростков. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 1994; с. 22. / Sarukhanov AG. Otdalennye rezul'taty kol'popoeza u podrostkov. *Avto-ref. ... kand. med. nauk. M.*, 1994; s. 22. [in Russian]
- Угрюмова Л.Ю. Клиническая оценка эффективности различных методов кольпопоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008; с. 18. / Ugriumova LI. Klinicheskaja otsenka effektivnosti razlichnykh metodov kol'popoeza. *Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. M.*, 2008; s. 18. [in Russian]
- McIndoe A. The treatment of congenital absence and obliterative conditions of the vagina. *Br J Plast Surg* 1950; 2 (4): 254–67.
- Nayashida SA, Soares JM Jr, Costa EM et al. The clinical, structural, and biological features of neovaginas: a comparison of the Frank and the McIndoe techniques. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 186: 12–6.
- Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24 (2): 193–208.

Антиоксидантные эффекты лигнана – 7-гидроксиматаирезинола в качестве комPLEMENTАРНОЙ ТЕРАПИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.В.Полуэктова[✉], Л.С.Мкртчян, Т.В.Чиркова, О.А.Воробьева, Л.И.Крикунова

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. 249031, Россия, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10
✉ poluaktova@mrrc.obninsk.ru

Актуальность. Работа посвящена изучению антиоксидантного действия лигнана – 7-гидроксиматаирезинола при различной гинекологической патологии.

Материалы и методы. В исследование включены 30 женщин, принимающих лигнан – 7-гидроксиматаирезинол (в дозе 30 мг/сут в течение 60 дней), которым проводилось миниинвазивное или хирургическое лечение. У них был изучен общий антиоксидантный статус и его ферментативное звено до и после лечения препаратом.

Результаты и выводы. Сравнительный анализ полученных результатов показал, что препарат наряду с антиоксидантным обладает также регуляторным и противовоспалительным действием при хорошей его переносимости, что позволило его рекомендовать для применения в качестве комPLEMENTАРНОЙ ТЕРАПИИ при гинекологических заболеваниях различного генеза (доброкачественные и злокачественные опухолевые заболевания, воспалительные заболевания и пр.), особенно после хирургических вмешательств.

Ключевые слова: комPLEMENTАРНАЯ ТЕРАПИЯ, лигнан 7-гидроксиматаирезинол, антиоксидант, антиоксидантный статус.

Для цитирования: Полуэктова М.В., Мкртчян Л.С., Чиркова Т.В. и др. Антиоксидантные эффекты лигнана – 7-гидроксиматаирезинола в качестве комPLEMENTАРНОЙ ТЕРАПИИ гинекологических заболеваний. Гинекология. 2018; 20 (6): 25–30. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.000048

Classical Article

The lignans 7-hydroxymatairesinol application in adjuvant therapy of gynecological diseases

M.V.Poluektova[✉], L.S.Mkrtychyan, T.V.Tchirkova, O.A.Vorobyova, L.I.Krikunova

A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 249031, Russian Federation, Obninsk, ul. Marshala Zhukova, d. 10
✉ poluaktova@mrrc.obninsk.ru

Abstract

The antioxidant effects of lignan – 7-hydroxymatairesinol as complementary therapy for gynecological diseases Relevance. The work is devoted to the study of the antioxidant effect of lignan – 7-hydroxymatairesinol in various gynecological diseases.

Materials and methods. The study included 30 women taking lignan – 7-hydroxymatairesinol (in a dose of 30 mg/day for 60 days), which was conducted mini-invasive or surgical treatment. They studied the general antioxidant status and its enzymatic link before and after drug treatment.

Results and conclusions. Comparative analysis of the results showed that the drug along with antioxidant has anti-inflammatory action with good portability, which allowed him to recommend for use as a complementary therapy for gynecological diseases various nature: malignant neoplastic diseases, inflammatory diseases, etc), especially after surgery.

Key words: complementary therapy, lignan 7-hydroxymatairesinol, antioxidant, antioxidant status.

For citation: Poluektova M.V., Mkrtychyan L.S., Tchirkova T.V. et al. The lignans 7-hydroxymatairesinol application in adjuvant therapy of gynecological diseases. Gynecology. 2018; 20 (6): 25–30. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.000048

Актуальность

Ведущее место в процессах повышения резистентности организма к неблагоприятному влиянию различных факторов химической и физической природы, а также социальных и биологических стрессоров занимают биохимические механизмы адаптации, в которых активно участвует антиоксидантная система. Сохранение баланса между свободнорадикальными процессами и системой антиоксидантной защиты обеспечивает нормальное функционирование всех жизненно важных органов и систем. Процессы свободнорадикального окисления, не выходящие из-под контроля антиоксидантной системы, играют важную физиологическую роль в самообновлении и перестройке мембранных структур, регуляции ионного транспорта, изменении активности мембраносвязывающих ферментов, биосинтезе простагландинов, стероидных гормонов, лейкотриенов, в процессах фагоцитоза. Пероксидация, доминирующая на фоне развития воспалительных реакций организма, состояния гипоксии или гипероксии, истощения антиоксидантного резерва, является основным патогенетическим фактором разных заболеваний, в том числе и органов женской половой сферы [1–3].

Использование нелекарственных препаратов антиоксидантного действия в сочетании с традиционными мето-

дами лечения лежит в основе принципа комPLEMENTАРНОЙ ТЕРАПИИ и является перспективным направлением современной медицины [4–7]. По данным литературы известно, что 7-гидроксиматаирезинол (7-ГМР), являющийся одним из основных компонентов экстрактов лигнанов из ели обыкновенной (*Picea abies*) и действующим веществом препарата Лигнариус, характеризуется в том числе очень мощными антиоксидантными свойствами [8, 9]. В этом аспекте интересным представляется использование препарата Лигнариус у женщин с различной гинекологической патологией, проживающих на территориях, радиационно загрязненных после катастрофы на Чернобыльской АЭС. Согласно нашим исследованиям, у женщин, подвергшихся действию малых доз радиации, наблюдаются нарушения проантиоксидантного равновесия, «напряжения» антиоксидантных механизмов, причем более выраженные в группе с предраковыми и онкологическими заболеваниями [10, 11]. Такие изменения рассматривают как неблагоприятные, так как снижение функции антиоксидантной системы организма способствует бесконтрольной активации свободнорадикального окисления и негативно влияет на стойкость организма к действию разных неблагоприятных экологических факторов.

Значение показателей системы антиоксидантной защиты у женщин в группах до и после приема препарата Лигнариус			
Показатели (единицы измерения)	Здоровые лица, проживающие на радиационно загрязненных территориях – контрольная группа (n=137)	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=15)
	М (мин; макс)	М (мин; макс)	М (мин; макс)
1. АОА до лечения, ммоль/л	1,3 (1,25; 1,35)	1,26 (0,9; 1,43)	1,26 (1,0; 1,6)
АОА после лечения, ммоль/л		1,53 (1,2; 1,9)**	1,61 (1,32; 1,91)**
2. СОД до лечения, Ед/мл	169 (140; 198)	188 (152; 204)	187 (122; 194)
СОД после лечения, Ед/мл		197 (172; 232)*	192 (165; 234)
3. ГП до лечения, Ед/мл	7,5 (4,17; 10,88)	8,3 (6,8; 10)	8,6 (6,5; 22)
ГП после лечения, Ед/мл		7,4 (5,6; 9,3)	9,3 (6,5; 13,2)
4. ГР до лечения, Ед/л	56 (51; 61)	66,7 (55; 88,7)	65,8 (50,8; 94,4)
ГР после лечения, Ед/л		67,3 (56; 86)	73,2 (55,7; 88,2)
5. ЦП до лечения, мг/л	440 (250; 630)	345 (295; 464)	345 (61; 470)
ЦП после лечения, мг/л		326 (273; 463)**	377 (304; 535)
6. СРБ-в до лечения, мг/дл	0,5 (0,01; 1,0)	1,2 (0,4; 2,5)	3,1 (0,6; 5)
СРБ-в после лечения, мг/дл		0,8 (0,4; 2,6)**	2,5 (0,6; 49,2)
7. Железо до лечения, мкмоль/л	21 (12; 30)	16,6 (6,2; 27,4)	18 (5,6; 28)
Железо после лечения, мкмоль/л		16,1 (12,9; 38,6)	16,1 (2; 22)
8. Ферритин до лечения, мкг/л	155 (10; 300)	31,5 (15; 130)	65 (12,9; 239)
Ферритин после лечения, мкг/л		24,9 (16; 121)	57 (8,3; 193)
9. Трансферрин до лечения, г/л	2,8 (2; 3,6)	2,72 (1,97; 3,84)	3 (2,4; 3,96)
Трансферрин после лечения, г/л		2,85 (2,07; 4)	3 (1,64; 4,3)

Здесь и далее на рис. 2, 5: * $p \leq 0,05$ – по отношению к исходным значениям; ** $p \leq 0,01$ – по отношению к исходным значениям.

Изучение изменения показателей ферментативного звена системы антиоксидантной защиты на фоне приема лигнанов у женщин с базовыми нарушениями и низким потенциалом антиоксидантной активности организма позволяет сформулировать необходимость и целесообразность применения 7-ГМР в качестве антиоксидантного средства.

Материал и методы

В исследование включены 30 больных с различными гинекологическими заболеваниями, сформированных в 2 клинические группы. Первая группа состояла из 15 пациенток с неполным выпадением матки и влагалища 1-й степени, которым проводилось миниинвазивное вмешательство: восстановление стенок влагалища с использованием лазерных и филлерных технологий, предполагающее лазерную обработку слизистой оболочки влагалища во фракционном режиме, и субмукозное введение в перинеальную/парауретральную область объемобразующих гелей. Вторая группа включала 15 пациенток с доброкачественными и злокачественными новообразованиями женских половых органов, которым проведено хирургическое лечение: видеоэндоскопическая гистерэктомия с/без придатков у больных с миомой матки, резекция шейки матки по поводу внутриэпителиального цервикального рака, видеоэндоскопическая аднекэктомия новообразований яичников.

Пациентки обеих групп после проведенного специализированного лечения начинали принимать препарат Лигнариус по схеме: 1 капсула, содержащая 30 мг действующего вещества лигнана – 7-ГМР, в день в течение 60 дней.

До и после специализированного лечения определялся антиоксидантный резерв организма, который оценивали

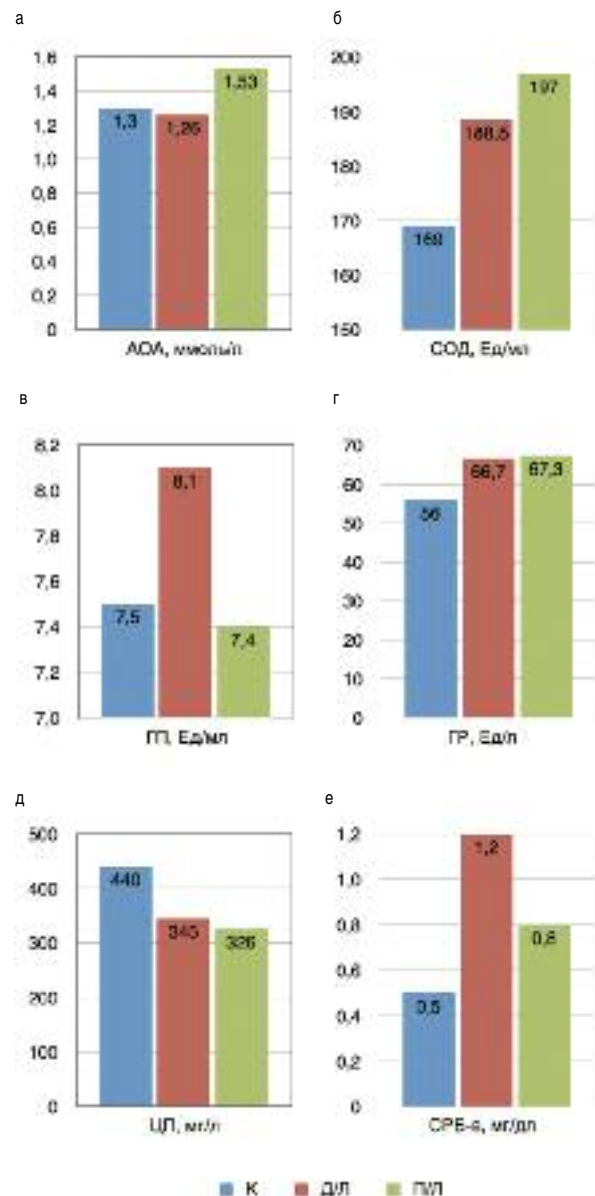
по следующим показателям: общая антиоксидантная активность (АОА) как интегральный показатель антиоксидантной системы в целом и ферментативное звено как наиболее реактивное в системе антиоксидантной защиты. Ферментативное звено представлено глутатионредуктазой (ГР), глутатионпероксидазой (ГП), супероксиддисмутазой (СОД) и ферро- O_2 -оксидоредуктазой (церулоплазмин – ЦП)*.

Для изучения состояния системы антиоксидантной защиты использовалась плазма крови с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота). Определение ферментативных показателей осуществлялось с применением наборов фирмы Randox (Великобритания) с валидными сроками их пригодности, хранившихся в соответствии с рекомендованными изготовителями, и использованием автоматической аналитической системы Beckman Coulter (США) на основе метода спектрофотометрии. Для определения концентрации железа, трансферрина, ферритина и церулоплазмينا использовались наборы Beckman Coulter (США). Калибровка методик и проведение контроля качества исследований осуществлялись согласно соблюдению требований стандартов по клинической лабораторной диагностике. Диапазон контрольных значений по выбранной схеме лабораторных показателей был нами определен ранее для здоровых лиц ($n=137$), проживающих на радиационно загрязненных территориях, – они составили контрольную группу.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США) для персонального компьютера, с использованием методов параметрического и непараметрического анализа.

*ГР – фермент класса оксидоредуктаз, участвует в восстановлении (освобождении) связанного глутатиона, который выступает как коэнзим в биохимических реакциях, играет важную роль в механизмах сборки белков, увеличивает пул витаминов А, С и др. ГР часто рассматривается в ассоциации с ГП, поскольку активность последней в значительной степени зависит от содержания, восстановленного глутатиона. Совместное действие этих ферментов включено в механизмы защиты организма от перекиси водорода и органических перекисей. ГП – селеносодержащий фермент, катализирующий превращение пероксида водорода и органических гидропероксидов до гидросоединений, которые в дальнейшем могут метаболизироваться клеточными системами. СОД занимает центральное место в ферментной системе антиоксидантной защиты организма. Она катализирует реакцию дисмутации супероксид-анион-радикала с образованием пероксида водорода и молекулярного кислорода. ЦП, медьсодержащий белок, проявляет каталитическую активность в отношении большого числа субстратов, эффективно окисляет ионы Fe^{2+} , аскорбиновую кислоту, фенолы, амины, катехолы и является одновременно ферроксидазой, аскорбатоксидазой и аминоксидазой, перехватывает свободнорадикальные формы кислорода, предохраняя таким образом от их повреждающего действия липидосодержащие метаболиты.

Рис. 1. Динамика показателей системы антиоксидантной защиты у женщин 1-й группы (n=15) до и после приема препарата Лигнариус.



Примечание. Здесь и далее на рис. 4: ДЛ – до лечения, ПЛ – после лечения.

Результаты лечения

Изучение исходного антиоксидантного статуса больных в клинических группах

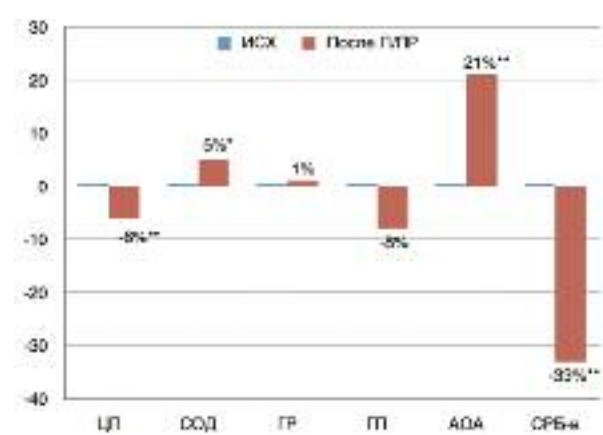
Выполнено изучение исходных показателей антиоксидантной системы у больных в зависимости от гинекологической патологии и используемых методов лечения (1 и 2-я клинические группы); см. таблицу.

Анализ полученных результатов показал, что у больных обеих групп исходные значения ферментов, обладающих антиоксидантной активностью и представляющих ферментативное звено антиоксидантного статуса – СОД, ГП, ГР, ЦП – не выходили за пределы контрольных значений К (см. таблицу).

Изучение результатов общей антиоксидантной активности у обследованных женщин до лечения показало тенденцию к снижению исходных значений по сравнению с референсными, которые определены фирмой Randox (Великобритания) среди европейской популяции. Диапазон последних составляет 1,3–1,77 ммоль/л.

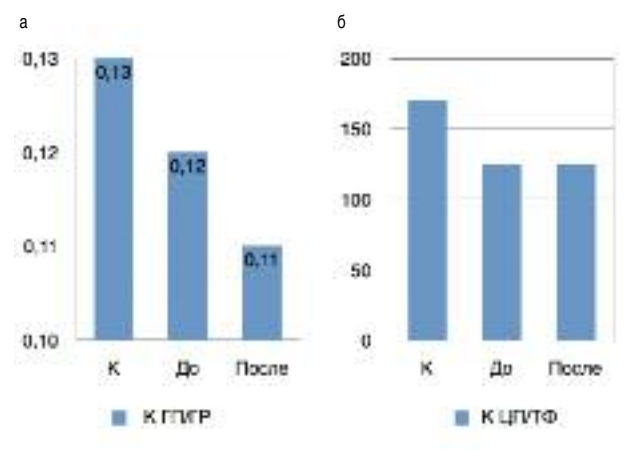
Значения контрольного интервала у здоровых лиц женского пола, проживающих на радиационно загрязненных территориях, рассчитанный нами ранее, был сопоставим с

Рис. 2. Динамика показателей антиоксидантного статуса больных 1-й группы (n=15) после лечения препаратом Лигнариус.



Примечание. Здесь и далее на рис. 5: ИСК – до лечения, ПЛР – прием препарата.

Рис. 3. Динамика значений расчетных коэффициентов у женщин 1-й группы (n=15) до и после приема препарата Лигнариус.



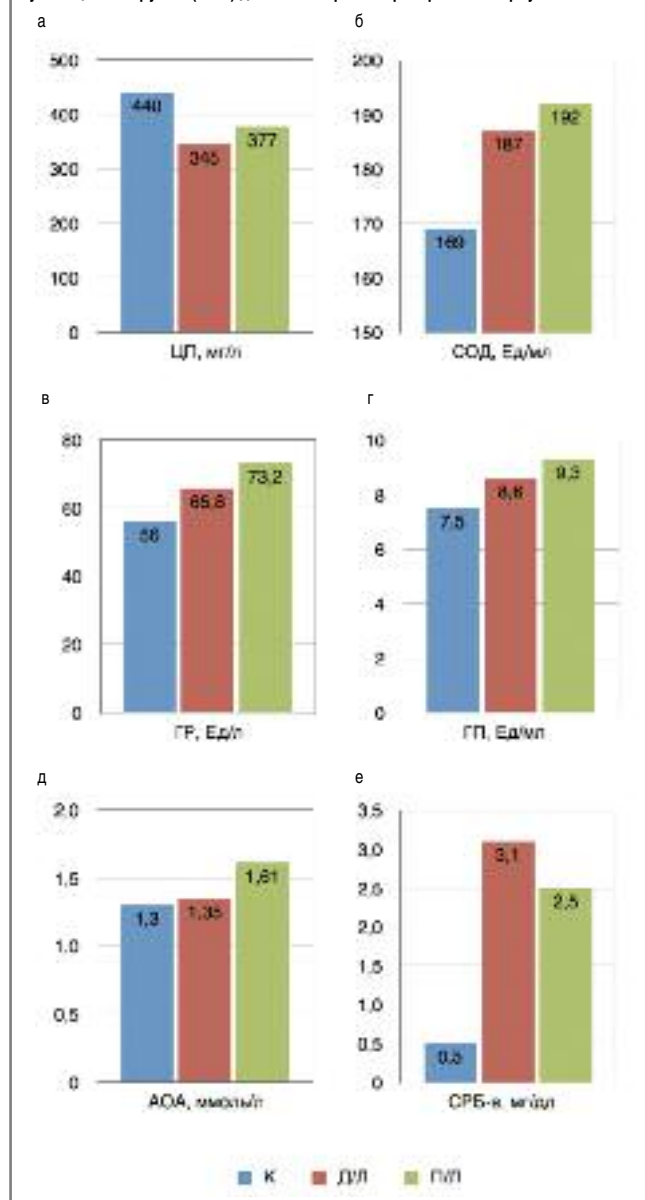
интервалом у женщин, страдающих гинекологическими заболеваниями. Однако минимальные значения у здоровых женщин достигали величины 1,25 ммоль/л, а у женщин с гинекологической патологией 1 и 2-й групп – 0,9 и 1,0 ммоль/л соответственно (см. таблицу).

Также, как видно из таблицы, уровень общей антиоксидантной активности, представляющей собой интегральную картину антиоксидантного статуса, у обследованных женщин приближался к нижней границе общепринятого референсного интервала (1,3 ммоль/л), составив 1,26 ммоль/л как в 1-й, так и 2-й группе, что может свидетельствовать о снижении у них антиоксидантного потенциала в целом.

Активность антиоксидантных ферментов до лечения превышала К. Так, активность СОД оказалась выше контрольной на 10%, ГП – на 18%, ГР – на 10% в обеих группах.

Наблюдалось также превышение активности ГП по отношению к активности ГР, а значение К ГП/ГР оказалось несколько ниже контрольного – на 8% ($p=0,211$). Соотношение активности ферментов ГП и ГР (К ГП/ГР) заслуживает особого внимания. ГП и ГР находятся в динамической взаимосвязи по отношению к глутатиону. Как известно, ГП переводит глутатион восстановленный в глутатион окисленный, тем самым способствуя детоксикации свободных радикалов в клетке. В свою очередь ГР активирует процессы перехода глутатиона окисленного в глутатион восстановленный, т.е. обратную реакцию, обеспечивая субстрат для работы ГП. В нормальных физиологических условиях эти ферменты работают в определенном балансе, обеспечивая динамическое равновесие в системе «свободнорадикальные процессы–антиоксидантная система защиты».

Рис. 4. Динамика лабораторных показателей системы антиоксидантной защиты у женщин 2-й группы (n=15) до и после приема препарата Лигнариус.



Указанные данные могут свидетельствовать о тенденции смещения равновесия в сторону образования глутатиона окисленного на фоне активации свободнорадикального окисления.

В области интереса находятся также лабораторные показатели, отражающие метаболизм железа. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления в значительной мере зависит от ионов металла переменной валентности, в том числе железа (Жел) двухвалентного (Жел^{2+}), концентрация которого увеличивается при окислительном стрессе за счет высвобождения из вне- и внутриклеточных депо и восстановления Жел трехвалентного (Жел^{3+}) в составе железосодержащих белков – ферритина и трансферрина (ТФ). Как известно, ионы Жел^{2+} обладают прооксидантной активностью, а Жел^{3+} – антиоксидантной.

Исходные значения показателей метаболизма железа, независимо от нозологии диагностированного гинекологического заболевания (воспалительные, опухолевые), также являлись идентичными в обеих группах.

В связи с тем, что больных 1-й группы объединяло неполное выпадение матки и влагалища, сопровождающееся нарушением микрофлоры влагалища и рецидивирующими воспалительными процессами нижних отделов женской половой сферы (вагинит, эндоцервицит и др.), в схему биохимического обследования был включен С-реактивный белок высо-

Рис. 5. Динамика показателей антиоксидантного статуса больных 2-й группы после лечения препаратом Лигнариус.

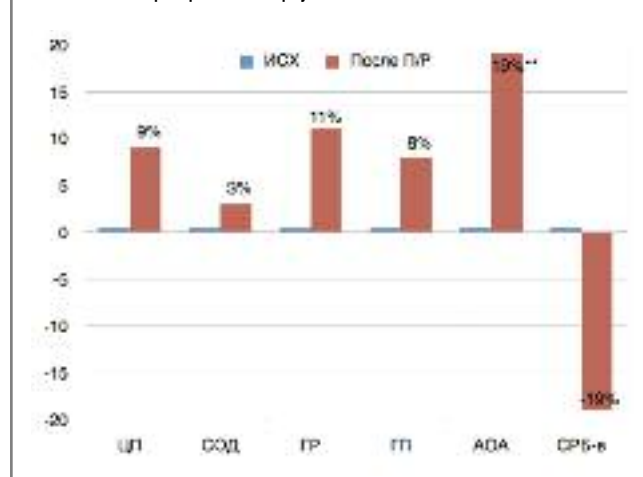
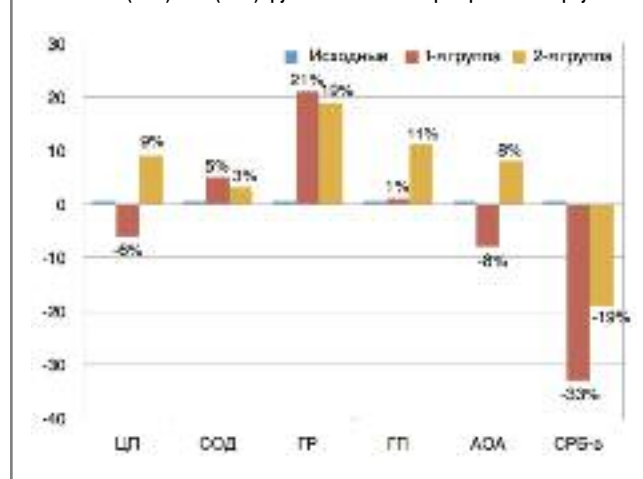


Рис. 6. Сравнительная картина состояния антиоксидантного потенциала у больных 1-й (n=15) и 2-й (n=15) групп после лечения препаратом Лигнариус.



кочувствительный (СРБ-в), используемый в нашем исследовании как маркер неспецифической реакции организма на неблагоприятные клинические события (воспаление). Однако его исходное значение у обследуемых женщин 1-й группы оказалось ближе к референсным значениям (1,2 мг/дл). Напротив, у больных 2-й группы, имеющих доброкачественные и злокачественные новообразования яичников, шейки и тела матки, уровень СРБ-в превышал референсные значения в несколько раз (3,7 мг/дл).

Исследование состояния антиоксидантного статуса больных 1-й клинической группы после лечения препаратом Лигнариус

Динамика показателей антиоксидантного статуса больных 1-й группы представлена в таблице и на рис. 1.

Анализ результатов повторного исследования крови больных показал, что после завершения приема препарата (через 60 дней от начала приема) отмечено статистически значимое повышение общей антиоксидантной активности на 21% по отношению к исходному значению ($p < 0,01$); рис. 2, см. таблицу.

Активность СОД также увеличилась на 5% ($p = 0,052$), в то время как активность ГП и ЦП снизился на 8 и 6% соответственно. Уровень СРБ-в снизился на 33% ($p < 0,01$). Активность ГР осталась практически без изменений.

Данная динамика показателей может свидетельствовать о положительном эффекте лигнана – 7-ГМР, способствующего перераспределению активности ферментативного звена системы антиоксидантной защиты, при этом переклотив на себя определенную долю антиоксидантного эффекта и в целом способствуя повышению потенциала об-

щего антиоксидантного статуса и уменьшению воспалительных реакций.

У пациенток 1-й группы после лечения отмечена тенденция к сохранению величины К ЦП/ГФ после проведенной терапии, что, возможно, связано с отсутствием действия препарата на данный компонент антиоксидантной системы (рис. 3).

Однако зафиксировано снижение коэффициента ГП/ГР за счет уменьшения активности ГП при сохраненной концентрации ГР, что указывает на смещение равновесия в системе «ГП–глутатион–ГР» в сторону восстановления глутатиона (см. таблицу; см. рис. 3). Этот факт можно также расценивать как положительный эффект антиоксидантного действия препарата Лигнариус.

Исследование состояния антиоксидантного статуса больных 2-й клинической группы после лечения препаратом Лигнариус

Динамика показателей антиоксидантного статуса больных 2-й группы представлена в таблице и на рис. 4.

Анализ результатов показал, что после завершения 2-месячного курса лечения с использованием препарата Лигнариус у пациенток наблюдалось увеличение активности всех исследуемых ферментов: ЦП – на 9%, СОД – на 3%, ГР – на 11%, ГП – на 8% (рис. 5). Общая антиоксидантная активность возросла на 19%, различия являются статистически значимыми ($p \leq 0,01$). Необходимо отметить, что уровень СРБ-в снизился на 19%.

Наблюдаемая динамика всех изучаемых показателей на ближайших сроках после хирургического вмешательства и по окончании приема препарата может свидетельствовать о наличии выраженного антиоксидантного и противовоспалительного эффекта препарата лигнана – 7-ГМР. Известно, что у больных после хирургического лечения, как правило, наблюдаются снижение антиоксидантного потенциала и наличие вялотекущих воспалительных реакций, а восстановление протекает более длительно.

Сравнительный анализ состояния антиоксидантного статуса больных в клинических группах после лечения препаратом Лигнариус

Сравнительный анализ динамики изучаемых показателей у больных с различной патологией репродуктивной системы и различными методами лечения показал, что на фоне приема препарата Лигнариус отмечается повышение общей антиоксидантной активности как у больных с неопухолевой патологией с миниинвазивным вмешательством (1-я группа), так и у пациенток с опухолевыми заболеваниями с хирургическим лечением (2-я группа) – соответственно на 21 и 19% ($p > 0,05$); рис. 6. У больных обеих групп отмечено также значительное снижение маркера воспалительных процессов СРБ-в – соответственно на 33 и 19%, при этом наиболее выраженное в группе с наличием рецидивирующих воспалительных процессов нижних отделов женской половой сферы – 1-я группа ($p \leq 0,05$).

Необходимо отметить, что в клинических группах после приема лигнана – 7-ГМР наблюдался несколько разнонаправленный характер изменений ряда ферментов – ЦП и ГП, различия статистически значимы ($p \leq 0,05$). Возможно, это сопряжено с различием в степени нарушений процессов перекисного окисления липидов при неопухолевой и опухолевой гинекологической патологии, а также с используемым объемом инвазивного лечения, что инициирует избирательное действие препарата. По всей вероятности, действующее вещество препарата Лигнариус наряду с антиоксидантным действием обладает также и регуляторной функцией, направленной на активацию тех звеньев системы антиоксидантной защиты, которые при определенных стрессовых ситуациях (например, обширные хирургические вмешательства) позволяют сохранить не только антиоксидантный резерв, но и повысить антиоксидантный потенциал в целом.

Выводы

1. Применение препарата на основе активного компонента лигнана – 7-ГМР как элемента комPLEMENTАРНОЙ тера-

пии у больных с различными заболеваниями гинекологической сферы благотворно влияет на организм, способствуя повышению антиоксидантного потенциала и как следствие – снижению воспалительных реакций.

2. 7-ГМР оказывает интегральное воздействие независимо от метода лечения, реализуясь как при миниинвазивных манипуляциях, так и при хирургических вмешательствах. При этом в сочетании с хирургическим методом лечения препарат обладает не только эффективным антиоксидантным свойством, но и регуляторным действием, которое заключается, по всей вероятности, в активации тех звеньев гомеостаза, которые инициируют активацию ферментативной составляющей системы антиоксидантной защиты, в целом повышая ее потенциал.
3. Препарат лигнана – Лигнариус по схеме: 1 капсула (30 мг) в сутки в течение 60 дней – может быть рекомендован для включения в алгоритм лечения заболеваний женских половых органов в качестве адъювантного средства.

В результате проведенных исследований установлено, что препарат лигнана (Лигнариус по схеме: 1 капсула 30 мг/сут в течение 60 дней) обладает эффективным антиоксидантным действием. Подтвержденное результатами исследования антиоксидантное, а также регуляторное и противовоспалительное действие препарата при хорошей его переносимости позволяет рекомендовать его для применения в качестве комPLEMENTАРНОЙ ТЕРАПИИ при гинекологических заболеваниях различного генеза (доброкачественные и злокачественные опухолевые заболевания, воспалительные заболевания и др.), особенно после хирургических вмешательств.

Литература/References

1. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Bardimova TP et al. Regularities of changes of parameters of lipid peroxidation process in apparently healthy people of different age periods of reproductive system formation. *Bull. ESSC SB RAMS* 2006; 1: 119–22.
2. Подгорнова НА, Гречканев Г.О. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2010; 2: 13–5. / Podgornova NA, Grechkanev G.O. Pokazateli perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoi sistemy zasbchity kak prognosticheskie kriterii ti-azbesti techeniya klimaktericheskogo sindroma. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2010; 2: 13–5. [in Russian]
3. Звычайный МА. Преждевременное старение женского организма при дефиците половых стероидов – патогенез, терапия и профилактика. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2004. / Zychainyi MA. Prezhdevremennoe starenie zhen'skogo organizma pri defitsite polovykh steroidov – patogenez, terapiya i profilaktika. Av-toref. dis. ... d-ra med. nauk. Cheliabinsk, 2004. [in Russian]
4. Oyunchimeg B, Hwang JH, Ahmed M et al. Complementary and medicine use among patients with cancer in Mongolia: a National hospital survey. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2017; 17 (1): 58. DOI: 10.1186/s12906-017-1576-8
5. Witkowska AM, Waskiewicz A, Zujko ME et al. Are Total and Individual Dietary Lignans Related to Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Postmenopausal Women? A Nationwide Study. *Nutrients* 2018; 10: 865.
6. Kwon GT, Jung JI, Song HR et al. Piceatannol inhibits migration and invasion of prostate cancer cells: possible mediation by decreased interleukin-6 signaling. *J Nut Biochem* 2012; 23: 228–38.
7. Peubu E, Paul P, Remes M et al. The antitumor lignan Nortrachelogenin sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-induced cell death by inhibition of the AKT pathway and growth factor signaling. *Biochem Pharmacol* 2013; 86: 571–83.
8. Pharmacokinetics and Bioavailability of Plant Lignan 7-Hydroxymatairesinol and Effects on Serum Enterolactone and Clinical Symptoms in Postmenopausal Women: A Single-Blinded, Parallel, Dose-Comparison study. *J Am Coll N* 2013; 32 (6): 428–35.
9. Johar D, Maher A, Aboelmagd O et al. Whole-food phytochemicals anti-oxidative potential in alloxan-diabetic rats. *Toxicol Rep* 2018; 5: 240–25.
10. Громова О.А., Рубашкина А.Н., Филимонова М.В. и др. Адъювантная терапия 7-гидроксиматанрезинолом как метод повышения онкологической безопасности приема эстрогенов. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2018; 1: 14–9. / Gromova OA, Rubashkina AN, Filimonova MV. i dr. Ad'iuvantnaia terapiya 7-gidroksimatanrezinoloim kak metod povysbeniya onkologicheskoi bezopasnosti priema estrogenov. *Effektivnaia farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 1: 14–9. [in Russian]
11. Полуэктова М.В., Чиркова Т.В., Михальская Т.Ю. и др. Оценка биохимического статуса женщины, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях Брянской области, спустя 30 лет после аварии на ЧАЭС. Медицинские радиологические последствия Чернобыля: прогноз и фактические данные спустя 30 лет. Обнинск, 2016. / Poluektova MV, Chirkova TV, Mikha'skaia TJu. i dr. Otsenka biokhimicheskogo statusa zhen'skch, prozhivaiushchikh na zagriaznennykh radionuklidami territoriiakh Brianskoi oblasti, spustia 30 let posle avarii na ChAES. *Meditsinskie radiologicheskie posledstviya Chernobylya: prognoz i fakticheskie dannye spustia 30 let*. Obninsk, 2016. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Полуэктова Марина Викторовна – канд. биол. наук, зав. отд-нием лабораторной диагностики МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии».

E-mail: poluektova@mrrc.obninsk.ru

Мкртчян Лиана Сирекановна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Чиркова Татьяна Вадимовна – ст. науч. сотр. отд-ния лабораторной диагностики МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Воробьева Ольга Александровна – науч. сотр. отд-ния лабораторной диагностики МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Крикунова Людмила Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Инъекционный метод лечения стрессового недержания мочи (обзор литературы)

Е.И.Ермакова✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

✉ermakova.health@mail.ru

Цель обзора литературы – представление клинических научных данных, основанных на современных доказательствах информации, о ведении пациенток со стрессовым недержанием мочи, эффективности и безопасности периуретральных инъекций различных объемообразующих веществ.

Материал и методы. Проведен обзор отечественных и зарубежных источников, посвященных распространенности, этиопатогенезу и принципам лечения стрессового недержания мочи у женщин, в частности инъекционному методу.

Результаты. Приведены данные об этиопатогенезе, диагностике и методах лечения стрессового недержания мочи у женщин в зависимости от степени тяжести патологии. Проанализированы данные о периуретральных инъекциях различных объемообразующих материалов, их эффективности и безопасности.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, недержание мочи при напряжении, периуретральное введение объемообразующих веществ, slingовые операции, биологическая обратная связь.

Для цитирования: Ермакова Е.И. Инъекционный метод лечения стрессового недержания мочи (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (6): 31–34. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180071

Review

Stress urinary incontinence: injection method of treatment (literature review)

E.I.Ermakova✉

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

✉ermakova.health@mail.ru

Abstract

The purpose of the review – presentation of clinical scientific data based on current evidence of information on the management of patients with stress urinary incontinence, the effectiveness and safety of periurethral injections of various bulking substances.

Material and methods. A review of Russian and foreign sources on the prevalence, etiopathogenesis, diagnosis and treatment of stress urinary incontinence in women, in particular the injection method.

Results. The review presents data of the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of stress urinary incontinence in women, depending on the severity of the pathology. Analyzed the data of periurethral injection of various bulking materials, their effectiveness and safety.

Key words: stress urinary incontinence, the introduction of periurethral bulking substances, sling surgery, biofeedback.

For citation: Ermakova E.I. Stress urinary incontinence: injection method of treatment (literature review). Gynecology. 2018; 20 (6): 31–34. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180071

Введение

Недержание мочи является одной из наиболее распространенных и трудных проблем в современной урогинекологии. Совершенно обоснованно эта проблема считается медико-социальной, поскольку нередко приводит к разладам в семейной жизни, отчужденности личности от общества, развитию депрессий и неврозов, снижению или полной потере трудоспособности.

Стрессовое недержание мочи (СНМ) является наиболее часто встречающимся типом инконтиненции. По данным литературы, СНМ страдают от 20 до 38% женщин в возрасте от 30 до 65 лет. Разброс статистических данных, вероятно, связан с неоднородностью исследуемых групп по степени клинических проявлений, физическому состоянию, социальному положению, возрасту и т.д. И все же можно без преувеличения сказать, что не менее чем каждая 5-я женщина в возрасте от 45 до 70 лет имеет недержание мочи при напряжении (НМПН) [1].

СНМ характеризуется непроизвольными потерями мочи, связанными с превышением внутрипузырного давления над максимальным уретральным в отсутствии сокращений детрузора. Термин «стрессовое недержание мочи» общепринятый, а под стрессом подразумеваются все факторы, приводящие к внезапному повышению внутрибрюшного давления: кашель, смех, чиханье, подъем тяжестей, бег, прыжки и т.д.

Причины, вызывающие развитие СНМ, весьма разнообразны. Неоспоримым является тот факт, что в большинстве случаев болеют рожавшие женщины. Согласно последним данным в развитии заболевания основную роль играет не количество, а характер родов. Недержание мочи чаще возникает после родов, носивших травматичный характер, со-

провождающихся разрывами мышц тазового дна, промежности, мочеполовой диафрагмы, акушерскими операциями, что приводит к расхождению мышц тазовой диафрагмы, замещению мышечной ткани соединительнотканными рубцами [2]. Однако недержание мочи встречается и у пациентов, не имевших в анамнезе причин, нарушающих функцию сфинктеров мочевого пузыря. В таких случаях заболевание может быть связано с врожденной системной недостаточностью соединительной ткани [2, 3]. Причиной развития СНМ нередко являются различные гинекологические операции: экстирпация матки, гистерэктомия, а также эндоуретральные оперативные вмешательства. Развитие нарушений мочеиспускания и недержания мочи у женщин после радикальных операций на матке связаны с парасимпатической и соматической денервацией мочевого пузыря, уретры и мышц тазового дна, нарушением анатомических взаимоотношений органов малого таза; если при операции удаляются яичники, то дополнительно возникает гипостроения [2, 3]. Одним из ведущих этиологических факторов развития недержания мочи у женщин в менопаузе считается прогрессирующий эстрогенный дефицит. По мнению ряда авторов, при возрастном эстрогенном дефиците возникают атрофические процессы в уретелии, уменьшается васкуляризация стенки мочеиспускательного канала, а также снижается содержание и эластичность коллагена соединительной ткани урогенитального тракта и мышечно-связочного аппарата органов малого таза [3].

Кроме того, возникновению СНМ способствуют: курение, хронические заболевания органов дыхания, сопровождающиеся сильным кашлем, хронические запоры и ожирение. По мнению ряда авторов, кашель и натуживание провоцируют резкое и длительное повышение внутрибрюшного

давления (например, во время приступов), способствующее нарушению механизмов передачи давления на мочевой пузырь и уретру, что приводит к перерастяжению и перенапряжению нервно-мышечных структур тазового дна, сопровождающихся их микроразрывами и развитием в дальнейшем денервации и дистрофических изменений в сфинктерном аппарате мочевого тракта [2].

В основе патогенеза НМПН S.Raz выделил два основных фактора: дислокацию и ослабление связочного аппарата неизменного мочеиспускательного канала и уретровезикального сегмента, изменения в самом мочеиспускательном канале и сфинктерной системе, приводящие к нарушению функции замыкательного аппарата уретры [4]. На основании этого J.Blaivas и соавт. разработали классификацию, согласно которой выделяют три типа СНМ: 1 и 2-й связаны с дислокацией и ослаблением уретровезикального сегмента, а 3-й – с недостаточностью внутреннего сфинктера уретры [5].

Кроме анатомической классификации существует несколько классификаций стресс-инконтиненции по степени тяжести. В нашей стране широкое применение нашла классификация, предложенная Д.В.Каном [6].

При легкой степени тяжести непроизвольное выделение мочи отмечается только при резком и внезапном повышении внутрибрюшного давления – сильном кашле, тяжелых физических нагрузках. При этом потери мочи исчисляются несколькими миллилитрами.

При средней степени тяжести клинические симптомы появляются во время смеха, чиханья, умеренной физической нагрузки, ходьбы.

При тяжелой степени больные почти полностью теряют мочу при любой физической нагрузке, ходьбе, переходе из горизонтального положения в вертикальное.

Диагностика НМПН основывается на сборе анамнеза, жалоб, данных осмотра в гинекологическом кресле (наличие или отсутствие цисто-, ректоцеле, образований в области уретры, мочевого пузыря и пр.). Важное значение для постановки диагноза имеет определение функциональных проб – кашлевой и пробы Вальсальвы. Более точным и значимым методом диагностики недержания мочи является комплексное уродинамическое исследование. Оно включает ряд тестов, с помощью которых можно определить форму, тип, степень тяжести недержания мочи, а также осуществить оптимальный выбор метода лечения [2, 3].

Современные методы лечения СНМ разделяются на консервативные и хирургические. Последние показаны при тяжелой степени СНМ.

На сегодняшний момент разработано и модифицировано более 200 различных методов хирургической коррекции стресс-инконтиненции, среди которых можно выделить несколько групп [7].

- 1) операции, восстанавливающие нормальную пузырно-уретральную анатомию влагалищным доступом;
- 2) операции, относящиеся к позадилобным уретроцистоцервикопексиям в различных модификациях;
- 3) операции, корригирующие пузырно-уретральную анатомию и фиксирующие мышечно-связочный аппарат;
- 4) слинговые (петлевые) операции в различных модификациях;
- 5) парауретральное введение объемообразующих средств.

Выбор того или иного метода хирургического лечения должен осуществляться с учетом типа НМПН, а также наличия и степени цисто-, ректоцеле. Наиболее распространенными операциями при 1 и 2-м типах СНМ, обусловленных гипермобильностью уретры, являются различные варианты уретроцистоцервикопексий [7, 8]. При 3-м типе, обусловленном недостаточностью внутреннего сфинктера уретры, показаны петлевые (слинговые) операции. Первой методикой была операция TVT (Tension-free Vaginal Tape). Разработал метод и успешно применил на практике U.Ulsten в 1996 г. [7]. В настоящее время TVT практически полностью вытеснила методика TVT-O, которая более проста в выполнении (не требует постоянного цистоскопического контроля за ходом проводников) и малотравматична. Суть слинговых операций заключается в создании искусственного механизма закрытия, ведущего к пассивному удержа-

нию мочи. Формирование петли (слинга) вокруг шейки мочевого пузыря и проксимальной уретры восстанавливает их нормальное положение, приводит к коррекции заднего пузырно-уретрального угла, уменьшению угла наклона уретры к симфизу, повышению внутриуретрального давления [8].

Эффективность слинговых операций (TVT, TVT-O) по данным многочисленных исследований составляет от 80 до 90% [7–9]. Однако, несмотря на высокую эффективность хирургических вмешательств, частота рецидивов недержания мочи остается высокой – от 6 до 18% [8]. Кроме того, выполнение упомянутых видов оперативного лечения СНМ может сопровождаться целым рядом серьезных осложнений, таких как ранение мочевого пузыря и уретры, сосудов малого таза; обструкция мочевых путей; инфекции мочевых путей; нейропатии [7, 8].

При легкой степени стресс-инконтиненции рекомендована тренировка мышц тазового дна по методике Арнольда Кегеля. Регулярные упражнения направлены на повышение тонуса мышц тазового дна и развитие сильного рефлекторного сокращения в ответ на внезапное повышение внутрибрюшного давления. Основная трудность и недостаток методики заключается в том, что 40–50% пациенток не способны изолированно сокращать мышцы тазового дна, особенно если учесть, что эти мышцы являются анатомически скрытыми. Вместо того, чтобы активировать тазовые мышцы, пациентки обычно сокращают мышцы-антагонисты – прямую мышцу живота, бедренные мышцы, еще больше при этом повышая внутрибрюшное давление. Очевидно, что такие упражнения оказываются не только неэффективными, но и способствуют усугублению недержания мочи [10, 11]. Задача изолированной тренировки различных групп мышц тазового дна наиболее эффективно может быть решена при применении метода биологической обратной связи, поскольку в данном случае наглядная информация доводится непосредственно до пациента, что позволяет легко контролировать правильность выполнения упражнений. Однако в этом случае возникает необходимость регулярного и длительного посещения медицинского учреждения, что ограничивает широкое применение данного метода [10].

Эффективным решением вопроса в такой ситуации могут быть периуретральные инъекции объемообразующих веществ.

Инъекционный метод

Лечение НМПН инъекционным методом имеет почти 80-летнюю историю. В 1938 г. B.Murless сделал сообщение о лечении 20 женщин инъекциями склерозирующего агента – морруата натрия, который вызывал выраженную воспалительную реакцию, а в дальнейшем разрастание соединительной ткани и процессы склерозирования в области введения, что приводило к компрессии проксимальной уретры. С тех пор интерес урологов и урогинекологов к нехирургическому методу лечения СНМ постоянно нарастал. Это потенцировало создание новых объемообразующих агентов с более оптимальными характеристиками [12].

Механизм действия периуретральных инъекций специальных средств сводится к компрессии проксимальной части уретры для повышения закрывающего внутриуретрального давления. Другими словами, объемообразующие вещества используются для компенсации дефицита мягких тканей в области шейки мочевого пузыря за счет увеличения их объема. В связи с этим показанием для инъекционного метода является нетяжелая форма СНМ, вызванная недостаточностью внутреннего сфинктера уретры (3-й тип) [13]. Данный метод противопоказан при активной инфекции мочевых путей, злокачественных новообразованиях уретры и мочевого пузыря, гиперактивности мочевого пузыря, остром и хроническом обструктивном синдроме, а также повышенной чувствительности к предложенному веществу.

Эффективность периуретральных инъекций во многом зависит от применяемого материала.

В качестве объемообразующих агентов использовались 2 категории материалов – органические и синтетические.

В свою очередь, органические подразделяются на человеческие (аллоимплантаты) и чужеродные (ксеноимплантаты); см. таблицу.

Применение таких аллоимплантатов, как аутологический хрящ и аутологический коллаген, ограничено из-за высокой стоимости, так как для получения данных материалов необходимы клеточные технологии. Препараты аутожира отличались хорошей биосовместимостью, неиммуногенностью, легкостью в получении материала, а также невысокой стоимостью. Однако результаты многочисленных исследований по использованию аутожира для лечения СНМ показали очень низкую эффективность. Большинство работ приводят значение эффективности инъекций аутожира в пределах 20–30% через 6–12 мес наблюдения. Основными причинами неудач являются быстрое рассасывание и реабсорбция жира [12, 15, 16].

Из ксеноимплантатов наибольшее распространение получил бычий коллаген (GAX-коллаген) – высоко биосовместимый материал, вызывающий минимальные воспалительные реакции в области введения. Однако препарат не лишен отрицательных свойств, которые влияют как на эффективность, так и на безопасность лечения. GAX-коллаген обладает способностью рассасываться после введения в ткани организма. Процессы его биodeградации начинаются с 12-й недели и полностью заканчиваются к 12 мес. Это обстоятельство, как показали многочисленные исследования, снижает первоначальную эффективность лечения в 2–3 раза. A.Appell и соавт. провели многоцентровое исследование по применению препарата бычьего коллагена у женщин с НМПН, проживающих в Северной Америке; 127 пациенток с недостаточностью внутреннего сфинктера уретры наблюдались в течение 2 лет после периуретральных инъекций. Из них только 46% к концу периода наблюдения не отмечали эпизодов неудержания мочи. Другим важным недостатком GAX-коллагена является его способность вызывать аллергические реакции разной степени тяжести, частота встречаемости которых, по литературным данным, составляла от 2 до 5% [15, 16].

Силиконовый полимер (Macroplastique) представляет собой водную суспензию поливинилпирролидона в качестве носителя и солидного полидиметилсилоксанового эластомера (вулканический силикон) в качестве объемобразующего агента. Опыт применения силикона для инъекционного метода лечения СНМ показал, что данный препарат обладает биосовместимостью, не вызывает воспалительных явлений в тканях и аллергических реакций. Долгосрочные исследования показали высокую эффективность лечения с применением силиконовых имплантов. M.Sheriff и соавт. в течение 3 лет использовали трансуретральные инъекции препарата Macroplastique для коррекции стресс-инконтиненции у 64 женщин. Положительный результат наблюдался у 90% пациенток через 6 мес и 75% через 1 год после лечения. Однако многими авторами было отмечено, что малые частицы силиконового эластомера (менее 50 м) способны захватываться макрофагами и диссеминировать в легкие, почки, головной мозг, лимфоузлы. И хотя частицы силикона не вызывали в органах воспалительной реакции и образования гранул, а также не обладали канцерогенностью, но беспокойство по поводу возможной миграции вызвало у общества негативное отношение к имплантации силиконового полимера, что резко ограничило применение этого материала в США и других странах [13, 15, 16].

Микросферы с декстраномером (Dx) и гиалуроновой кислотой (NASHA/Dx, Zuidex, Urodex) представляют собой комплекс из нерастворимых в воде микросфер Dx размерами от 80 до 250 м, взвешенных в несущем геле гиалуроновой кислоты неживотного происхождения. Оба компонента, входящих в состав препарата, высоко биосовместимы, неиммуногенны и не обладают способностью мигрировать в различные органы и ткани [13]. Первое исследование по применению препарата на основе гиалуроновой кислоты (NASHA/Dx) проведено в Швеции в 2003 г. Трансуретральные инъекции препарата были произведены 42 пациенткам со стресс-инконтиненцией 3-го типа с помощью специальной системы Implancer, которая позволяет вводить материал слепым методом, т.е. без цистоскопиче-

Классификация объемобразующих веществ [14]	
Органические	Синтетические
1. Аллоимплантаты Человеческий коллаген • аутологический хрящ • аутологическая жировая ткань 2. Ксеноимплантаты Бычий коллаген, связанный с глицеральдегидом	1. Угльные шарики (Durasphere) 2. Силикон (Macroplastique) 3. Полиакриламидный гидрогель (Bulkamid) 4. Микросферы с декстраномером и гиалуроновой кислотой (Уродекс) 5. Гидроксипатит кальция

ского контроля, что значительно упрощает процедуру введения. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 12 мес. Результаты показали, что 45% женщин полностью удерживали мочу, 32% пациенток отмечали значительное улучшение, и в 23% случаев лечение было безуспешным. В настоящее время препараты на основе гиалуроновой кислоты широко применяются для лечения НМПН как за рубежом, так и в России. Эффективность инъекционного метода с применением микросфер с Dx и гиалуроновой кислотой при нетяжелой форме стресс-инконтиненции, по данным литературы, составляет от 70 до 75% [15, 16].

Полиакриламидный гидрогель (Bulkamid, ДАМ+) представляет собой водный трехмерный сетчатый полиакриламидный полимер. Благодаря своей молекулярной формуле (построение молекул в виде трехмерной решетки), а также множественным межмолекулярным связям препарат обладает высокой вязкостью, эластичностью, не подвергается биodeградации, не изменяет со временем свою форму. Достаточно большие размеры молекул и сильные внутримолекулярные связи гарантируют устойчивость и стабильность материала и препятствуют миграции его частиц как в близлежащие, так и в отдаленные органы и ткани. Эффективность периуретральных инъекций полиакриламидного геля оценена во многих клинических исследованиях, в том числе рандомизированных, и составляет, по данным разных авторов, от 70 до 80% через год наблюдения [17]. Наиболее крупное рандомизированное проспективное исследование проведено в 33 центрах Северной Америки. В него были включены 345 пациенток с НМПН, 229 из которых произвелись периуретральные инъекции препарата Bulkamid, а 116 женщинам – препарата, содержащего коллаген. Через 12 мес наблюдения эффективность в группе полиакриламидного геля составила 77,3% (47,2% полностью удерживали мочу, 30,1% отмечали значительное улучшение), в группе коллагена – 70% (50% полностью удерживали мочу, 20% отмечали улучшение) [18].

Таким образом, современные синтетические объемобразующие препараты показали хорошую эффективность и безопасность при лечении женщин со СНМ. Однако идеального инъекционного материала пока, к сожалению, не найдено. В настоящее время продолжается поиск и внедрение эффективных, безопасных и доступных по цене объемобразующих агентов.

Заключение

Использование периуретральных инъекций объемобразующих веществ как метод лечения СНМ у женщин продолжает развиваться и рассматривается во всем мире как весьма перспективный, так как отличается низкой травматичностью, простотой выполнения и минимальными осложнениями. Анализ литературных данных показал, что наиболее частыми осложнениями, наблюдаемыми после процедуры введения объемобразующих веществ, являются: преходящая задержка мочеиспускания (2–4%), кратковременная гематурия (20–25%), воспалительные заболевания мочевыводящих путей (5–7%) [12, 13, 16].

Но надо обязательно помнить, что у данного метода есть свои четкие показания, своя «ниша». Инъекции объемобразующих материалов эффективны при нетяжелой форме СНМ 3-го типа, обусловленного недостаточностью внутреннего сфинктера уретры. Особенным достоинством инъекционного метода является повышение резистентности уретры без увеличения детрузорного давления, необходимого для полного и свободного опорожнения мочевого пузыря. Это, в свою очередь, значительно снижает риск воз-

никновения обструктивного синдрома, имеющего место после подвешивающих и слинговых операций.

Литература/References

1. Monz D, Pons M, Hampel C et al. *Patien – repoted impact of urinary incontinence. Results from treatment seeking women in 14 European countries. Maturitas* 2005; 52 (2): 25–8.
2. Hampel C, Weinbold D, Benken N et al. *Prevalence and Natural History of Female Incontinence. Eur Urol* 2007; 32 (Suppl. 2): 3–12.
3. Ермакова Е.И., Балан В.Е. Урогенитальные нарушения у женщин в климактерии: оптимизация методов лечения. *Акуш. и гинекол.* 2013; 3: 85–9. / Ermakova E.I., Balan V.E. *Urogenital'nye narusheniia u zhenshchin v klimakterii: optimizatsiia metodov lecheniia. Akush. i ginekol.* 2013; 3: 85–9.
4. Raz S. *Vaginal surgery for stress incontinence. J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 345–7.
5. Blaivas JG, Olsson CA. *Stress incontinence classification and surgical approach. J Urol* 1988; 139: 737.
6. Кан Д.В. *Руководство по акушерской и гинекологической урологии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1986; с. 486–95. / Kan D.V. Rukovodstvo po akusherskoi i ginekologicheskoi urologii. 2-e izd., pererab. i dop. M.: Meditsina, 1986; s. 486–95. [in Russian]*
7. Hansen MF. *Surgical treatment for urinary incontinence in women. Danish nationwide cohort studies. Dan Med J* 2018; 65 (2); pii: B5447.
8. Baessler K, Christmann-Schmid C, Maber C et al. *Surgery for women with pelvic organ prolapse with or without stress urinary incontinence. Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8.
9. Shab SM, Gaunay GS. *Treatment options for intrinsic sphincter deficiency. Nat Rev Urol* 2012; p. 177.
10. Ермакова Е.И., Кубицкая Ю.В., Балан В.Е., Аполихина И.А. Биологическая обратная связь в лечении недержания мочи у женщин. *Акуш. и гинекол.* 2013; 12: 102–5. / Ermakova E.I., Kubitskaia Ju.V., Balan V.E., Apolikbina I.A. *Biologicheskaiia obratnaia sviaz' v lechenii nederzhanii mochii u zhenshchin. Akush. i ginekol.* 2013; 12: 102–5. [in Russian]
11. Costa AALFD, Vasconcellos IM, Pacheco RL et al. *What do Cochrane systematic reviews say about non-surgical interventions for urinary incontinence in women? Sao Paulo Med J* 2018; 136 (1): 73–83.
12. Matsuoka PK, Locali RF, Pacetta AM et al. *The efficacy and safety of urethral injection therapy for urinary incontinence in women: a systematic review. Clinics (Sao Paulo)* 2016; 71 (2): 94–100.
13. Kirchin V, Page T, Keegan PE et al. *Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev. Neurourol Urodyn* 2018; 37 (7): 2286–7.
14. Dmochowski R, Appell A. *Delivery of injectable agents for treatment of stress urinary incontinence in woman evolving techniques. Tech Urol* 2008; 7 (2): 110–7.
15. Casteleijn FM, Zwolsman SE, Kowalik CR, Roovers JP. *Patients' perspectives on urethral bulk injection therapy and mid-urethral sling surgery for stress urinary incontinence. Int Urogyn J* 2018; 29 (9): 1249–57.
16. Zhao Y, Guo X, Lobodasch K et al. *Bulking agents - an analysis of 500 cases and review of the literature. Clin Exp Obstet Gynecol* 2016; 43 (5): 666–72.
17. Vecchioli-Scaldazza CV, Smaali C, Morosetti C et al. *Polyacrylamide hydrogel (Bulkamid®) in female patients of 80 or more years with urinary incontinence. Int Braz J Urol* 2014; 40 (1): 37–43.
18. Sokol ER, Karram MM, Dmochowski R. *Efficacy and safety of polyacrylamide hydrogel for the treatment of female stress incontinence: a randomized, prospective, multicenter. North American study. J Urol* 2014; 192 (3): 843–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Ермакова Елена Ивановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: ermakova.health@mail.ru

Воспалительные заболевания органов малого таза: современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы)

Т.Ю.Пестрикова[✉], И.В.Юрасов, Е.А.Юрасова

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России.

680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

[✉]typ50@rambler.ru

Медицинская, социальная и экономическая актуальность воспалительных заболеваний органов малого таза требует весьма внимательного отношения к диагностике и лечению этой патологии. В структуре гинекологической заболеваемости число пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями гениталий занимает первое место, составляя 60,4–65,0%, причем не только в России, но и во всем мире. Показатель заболеваемости воспалительными заболеваниями органов малого таза за первое десятилетие XXI в. возрос у пациенток 18–24 лет в 1,4 раза, а у 25–29-летних – в 1,8. Одновременно увеличились затраты на диагностику и лечение, которые достигают 50–60% всех расходов на оказание гинекологической помощи населению. Понятие воспалительных заболеваний органов малого таза является собирательным. В него входят различные нозологические формы. Существуют многочисленные противоречия во взглядах на диагностические подходы и лечебную тактику, характер скрининга и контроль за отдаленными результатами лечения, этиологическое и патогенетическое значение различных микроорганизмов, обнаруживаемых в половых путях у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. В предлагаемом обзоре представлены результаты современного подхода к диагностике, тактике ведения и реабилитации пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, микробный спектр возбудителей, антимикробная терапия, реабилитация.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (6): 35–41. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180072

Review

Inflammatory disease of the womans reproductive system: modern trends in diagnosis and therapy (literature review)

T.Yu.Pestrikova[✉], I.V.Yurasov, E.A.Yurasova

Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russian Federation, Khabarovsk,

ul. Murav'eva-Amurskogo, d. 35

[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

Medical, social and economic relevance of inflammatory diseases of the woman's reproductive organs requires a very careful attitude to the diagnosis and treatment of this pathology. The number of patients with genital infections and inflammatory diseases of the pelvic organs can takes the first place in structure of gynecological morbidity, and is 60.4–65.0%, and this fact is not unique to Russia, but all over the world. Incidence rate of inflammatory diseases of the pelvic organs in the first decade of the twenty-first century is increased at 1.4 times in patients who are from 18 to 24 years old and at 1.8 times in patients aged 25–29 years. At the same time, the cost of diagnosis and treatment has increased, reaching 50–60% of the total cost of providing gynecological care for population. The inflammatory diseases of pelvic organs are a collective concept. It includes of various nosological forms. There are numerous contradictions in the views on diagnostic approaches and treatment tactics, the nature of screening and control over the long-term results of treatment, the etiological and pathogenetic significance of various microorganisms found in the genital tract in patients with inflammatory diseases of the pelvic organs. Currently, there are many opinions among specialists about diagnostic approaches and treatment tactics, the type of screening and monitoring the long-term results of treatment, the etiological and pathogenetic role of various microorganisms which can be found in the genital tract in patients with inflammatory diseases. This review presents the results of a modern approach to the diagnosis, management and rehabilitation of patients with inflammatory diseases of the pelvic organs.

Key words: inflammatory diseases of the pelvic organs, microbial spectrum of pathogens, antimicrobial therapy, rehabilitation.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasov I.V., Yurasova E.A. Inflammatory disease of the womans reproductive system: modern trends in diagnosis and therapy (literature review). Gynecology. 2018; 20 (6): 35–41. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180072

Введение

Медицинская, социальная и экономическая актуальность воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) требует весьма внимательного отношения к диагностике и лечению этой патологии. В структуре гинекологической заболеваемости число пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями гениталий занимает первое место, составляя 60,4–65,0%, причем не только в России, но и во всем мире. Показатель заболеваемости ВЗОМТ за первое десятилетие XXI в. возрос у пациенток 18–24 лет в 1,4 раза, а у 25–29-летних – в 1,8. Одновременно увеличились затраты на диагностику и лечение, которые достигают 50–60% всех расходов на оказание гинекологической помощи населению [1–3].

В большинстве случаев ВЗОМТ страдают сексуально активные женщины детородного возраста, что крайне неблагоприятно отражается в дальнейшем на их репродуктивном здоровье. У каждой 4-й пациентки, перенесшей ВЗОМТ, впоследствии встречаются такие осложнения, как бесплодие, невынашивание беременности, внематочная беременность, фетоплацентарная недостаточность и синдром хронической тазовой боли [4–6].

По мнению ряда исследователей, у женщин, ранее перенесших ВЗОМТ, частота атеросклероза, диабета, коронарных заболеваний, гипертензии, эндометриоза, колоректальных раков остается выше [6, 7]. Кроме этого, у перенесших ранее ВЗОМТ частота рака яичников увеличивается в 2,78 раза [8, 9].

Основные факторы риска по возникновению воспалительных заболеваний гениталий составляют 4 группы:

- 1-я объединяет ряд повреждающих агентов, влияющих на состояние иммунной системы, неспецифической резистентности организма и способствующих развитию иммунодефицитных состояний;
- 2-я включает факторы, способствующие разрушению биологической защиты гениталий от проникновения инфекционного агента;
- 3-я определяет резистентность инфекционного агента к противомикробным средствам и восприимчивость макроорганизма к инфекции;
- 4-я объединяет факторы демографического, социального, экономического, культурного, поведенческого характера [5, 6].

Таблица 1. Классификация возбудителей болезней, вызывающих воспалительные заболевания гениталий у женщин	
А. Бактерии	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Calymmatobacterium granulomatis</i> <i>Shigella species</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>E. coli</i> <i>Staphylococcus sp.</i> <i>Streptococcus sp.</i> и др.
Б. Вирусы	<i>Herpes simplex virus</i> <i>Cytomegalovirus hominis</i> <i>Hepatitis B virus</i> <i>Papillomavirus hominis</i> <i>Molluscovirus hominis</i> <i>Human immunodeficiency virus</i> и др.
В. Простейшие	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Lambliia intestinalis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>
Г. Грибы	<i>Candida albicans</i>
Д. Эктопаразиты	<i>Phthirus pubis</i> <i>Sarcoptes scabiei</i>

Этиопатогенетические аспекты ВЗОМТ

ВЗОМТ являются полимикробными инфекциями, так как вызываются различными инфекционными агентами, степень вирулентности которых служит одним из решающих факторов, оказывающих влияние на распространенность патологического процесса. В современной медицинской науке известно около 2500 различных инфекций. Теоретически женщина может заболеть любой из них [5, 6].

Наиболее часто возбудителями воспалительных процессов гениталий в настоящее время являются *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*. Однако ряд исследователей считают, что частота случаев ВЗОМТ, связанных с гонококковой инфекцией, имеет тенденцию к снижению, в то время как частота случаев негонококковых ВЗОМТ увеличивается (табл. 1, 2). В этой связи целесообразно отметить значение *Escherichia coli* в развитии ВЗОМТ. Непатогенные бактерии *E. coli*, в норме в больших количествах населяющие кишечник, могут, тем не менее, вызвать развитие патологии при попадании в другие органы или полости человеческого тела (вагинит, цервицит) [5, 6].

Исследования, выполненные в Финляндии, свидетельствуют о том, что наиболее значимыми аэробными микроорганизмами у пациенток с ВЗОМТ были *E. coli* и *Haemophilus influenzae*. *E. coli* может быстро приобретать лекарственную устойчивость. В отдельных случаях вирулентные штаммы также вызывают гемолитико-уремический синдром, перитонит, мастит, сепсис и грамотрицательную пневмонию [11–13].

Восходящий путь инфекции является преобладающим в генезе воспалительных заболеваний репродуктивной системы. Проникновение инфекционных агентов в верхние отделы половой системы происходит с помощью сперматозоидов, трихомонад, возможен пассивный транспорт микроорганизмов [6, 5].

Аэробные и анаэробные бактерии, хламидии и микоплазмы способны прикрепляться к сперматозоидам. Особенно важна роль сперматозоидов в передаче гонорей. Установлена возможность прикрепления к различным участкам сперматозоида до 40 гонококков [6, 7, 13, 14].

Численность кишечной палочки в 1 мл эякулята достигает 100 тыс. бактерий. Поэтому сперма здоровых мужчин содержит большое число аэробных и анаэробных бактерий. Количество их прямо пропорционально фертильности спермы и половой активности мужчины. У половых партнеров пациентов с азоспермией частота воспалительных процессов органов малого таза значительно меньше, чем у женщин, имеющих половые связи с фертильными мужчинами.

Хламидии также способны прикрепляться к сперматозоидам, при этом чем больше хламидий, тем к большему числу сперматозоидов они прикрепляются. Кишечная палочка прикрепляется к поверхности трихомонады с помощью гликопротеиновых нитей [6, 7, 13–15].

Механизм прикрепления микроорганизмов к сперматозоидам обусловлен тем, что сперматозоиды обладают поверхностным отрицательным зарядом, который является своеобразным рецептором для микроорганизмов. Последние, прикрепившись к сперматозоидам, достигают матки, маточных труб, брюшной полости. Перенос инфекции в верхние отделы половых путей осуществляют также и трихомонады. Об этом было известно еще в 1950-х годах, когда трихомонады были выделены из жидкости позади маточного пространства. На роль трихомонад как переносчиков бактерий указывает то обстоятельство, что выделить их вне связи с другими микроорганизмами невозможно [2, 6, 15]. Помимо активного переноса микробов в верхние отделы полового тракта существует пассивный путь распространения трихомонады с помощью гликопротеиновых нитей [6, 14].

Вместе с активным переносом микробов в верхние отделы полового тракта существует пассивный путь распространения инфекции, при котором транспорт микроорганизмов происходит за счет сократительной деятельности матки, маточных труб, отрицательного давления в брюшной полости за счет движений диафрагмы [5–7].

Воспалительный процесс может развиваться и в результате активации нормальной эндогенной флоры влагалища, при ослаблении факторов естественной резистентности под воздействием ряда повреждающих агентов окружающей среды, а также после родов, абортов, при использовании внутриматочной контрацепции. Кроме этого, воспалительный процесс придатков матки может возникнуть вследствие первичного инфицирования брюшины при холецистите, панкреатите, пиелонефрите. Последнее место в распространении инфекционного процесса занимают гематогенный и лимфогенный пути передачи инфекции [2, 6, 7].

Современные классификации ВЗОМТ

Классификация болезней рассматривается как система рубрик, в которых конкретные нозологические единицы включены в соответствии с принятыми критериями.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра раздел воспалительных заболеваний представлен двумя группами [6, 16]: 1-я объединяет послеродовые инфекции, включенные в VII блок. В эту группу входят

Таблица 2. Этиологическая классификация бактериальных агентов при ВЗОМТ			
Анаэробные клостридиальные	Анаэробные неклостридиальные	Аэробные	Смешанные (ассоциативные, микст-инфекции)
1. <i>Clostridium perfringens</i> 2. <i>C. tetani</i> 3. <i>C. oedematiens</i> и др.	1. <i>Acteroides</i> sp. 2. <i>Fusobacterium</i> sp. 3. <i>Peptococcus</i> sp. и др.	1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2. <i>Klebsiella</i> sp. 3. <i>E. coli</i> 4. <i>Staphylococcus</i> sp. 5. <i>Streptococcus</i> sp. и др.	1. Вызванные двумя и более анаэробами 2. Вызванные двумя и более аэробами 3. Анаэробно-аэробные
Анаэробные клостридиальные	Анаэробные неклостридиальные	Аэробные	Смешанные (ассоциативные, микст-инфекции)
1. <i>C. perfringens</i> 2. <i>C. tetani</i> 3. <i>C. oedematiens</i> и др.	1. <i>Acteroides</i> sp. 2. <i>Fusobacterium</i> sp. 3. <i>Peptococcus</i> sp. и др.	1. <i>P. aeruginosa</i> 2. <i>Klebsiella</i> sp. 3. <i>E. coli</i> 4. <i>Staphylococcus</i> sp. 5. <i>Streptococcus</i> sp. и др.	1. Вызванные двумя и более анаэробами 2. Вызванные двумя и более аэробами 3. Анаэробно-аэробные

Таблица 3. Классификация ВЗОМТ у женщин

По этиологическому фактору	По клиническому течению	По клиническому течению для специфических процессов	По локализации
I. Специфическое	I. Острое	I. Свежий процесс: • острый • подострый • торпидный	I. Наружные половые органы
II. Неспецифическое	II. Подострое	II. Хронический процесс – более 2 мес и при неизвестном сроке заболевания	II. Внутренние половые органы
	III. Хроническое: • первично хронический процесс • хронический рецидив • остаточное состояние хронического процесса	III. Носительство – наличие возбудителя при отсутствии клинических проявлений	III. Околоматочное пространство
			IV. Генерализованная инфекция

Таблица 4. Диагностические критерии ВЗОМТ

Минимальные критерии	Дополнительные критерии	Определяющие критерии
Болезненность при пальпации в нижних отделах	Температура тела выше 38°C	Сонографическое и бимануальное подтверждение tuboовариальных образований
Болезненность в области придатков	Лейкоцитоз более 10 000 в мм ³ , повышенный уровень СОЭ и С-реактивного белка	Лапароскопическая картина ВЗОМТ
Болезненные тракции шейки матки	Патологические выделения из влагалища и шейки матки	-
Диспареуния	Лабораторное подтверждение цервикальной инфекции	-
Аномальные вагинальные кровотечения	-	-

«Осложнения, связанные преимущественно с послеродовым периодом», к ним относятся: 085 – послеродовой сепсис; 086 – другие послеродовые инфекции; 087 – венозные осложнения в послеродовом периоде.

В VIII блок, который также относится к 1-й группе, входят: 098 – инфекционные и паразитарные болезни матери, классифицированные в других рубриках, но осложняющие беременность, роды и послеродовый период.

Вторая группа включает воспалительные заболевания женских половых органов, не связанные с родами, которые представлены в классе XIV в блоке N70–77. К ним относятся «Воспалительные болезни женских половых органов»: сальпингит и оофорит (N70); воспалительная болезнь матки, кроме шейки матки (N71); воспалительная болезнь шейки матки (N72); другие воспалительные болезни женских тазовых органов (N73); воспалительные болезни женских тазовых органов при болезнях, классифицированных в других рубриках (N74); болезни бартолиновой железы (N75); другие болезни влагалища и вульвы (N76); изъязвления и воспаления вульвы и влагалища при болезнях, классифицированных в других рубриках (N77) [1, 2, 6].

В класс I (блок A 50–64) входят «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни», включающие инфекции, передаваемые преимущественно половым путем [2, 6].

Как акушерские, так и гинекологические воспалительные заболевания вызываются одними и теми же микробными агентами, поражают одни и те же органы репродуктивной системы женщины. ВЗОМТ могут быть следствием как осложнений гестационного периода, так и аборт, различных оперативных вмешательств на женских половых органах. Классификация ВЗОМТ, как правило, представлена по нескольким параметрам (этиология, клиническое течение, локализация).

По клиническому течению выделяют: острые; подострые; хронические (в стадии ремиссии или обострения) воспалительные заболевания (табл. 3) [1, 2, 6].

Практическое использование, по мнению ряда исследователей, имеет классификация острого сальпингоофорита, которая отражает целостность звеньев единой патогенетической цепи воспалительного процесса:

- I. Острый эндометрит и сальпингит без признаков воспаления тазовой брюшины.
- II. Острый эндометрит и сальпингит с признаками раздражения брюшины.
- III. Острый сальпингоофорит с окклюзией маточных труб и развитием tuboовариального образования.
- IV. Разрыв tuboовариального образования [16, 17].

Клиническая симптоматика, диагностика и дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний женских половых органов

Диагностика ВЗОМТ представляет определенные сложности, связанные с разнообразием клинических форм, имеющих сходную симптоматику. В последние годы произошли существенные изменения в клиническом течении ВЗОМТ. Частое отсутствие выраженных клинических проявлений и существенное нарушение общего состояния создают дополнительные трудности в раннем распознавании острой стадии заболевания. Температурная реакция, болезненность при пальпации живота, повышение острофазовых показателей крови стали необязательными симптомами. В настоящее время стертое или прогредиентное течение воспалительных заболеваний придатков матки отмечается в 25,7% случаев. Существуют определенные критерии постановки диагноза. Ряд исследователей выделяют несколько наиболее значимых диагностических критериев ВЗОМТ (табл. 4) [3, 5, 15, 18].

Объем диагностического исследования при ВЗОМТ включает комплекс клинических, лабораторно-диагностических методов (табл. 5).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза является рутинным методом, позволяющим провести четкую верификацию диагноза и выбрать адекватную тактику (рис. 1). Наличие по данным УЗИ органов малого таза признаков гидросальпинкса считается основанием для прицельного поиска воспалительных изменений в других органах репродуктивной системы женщины [16, 17].

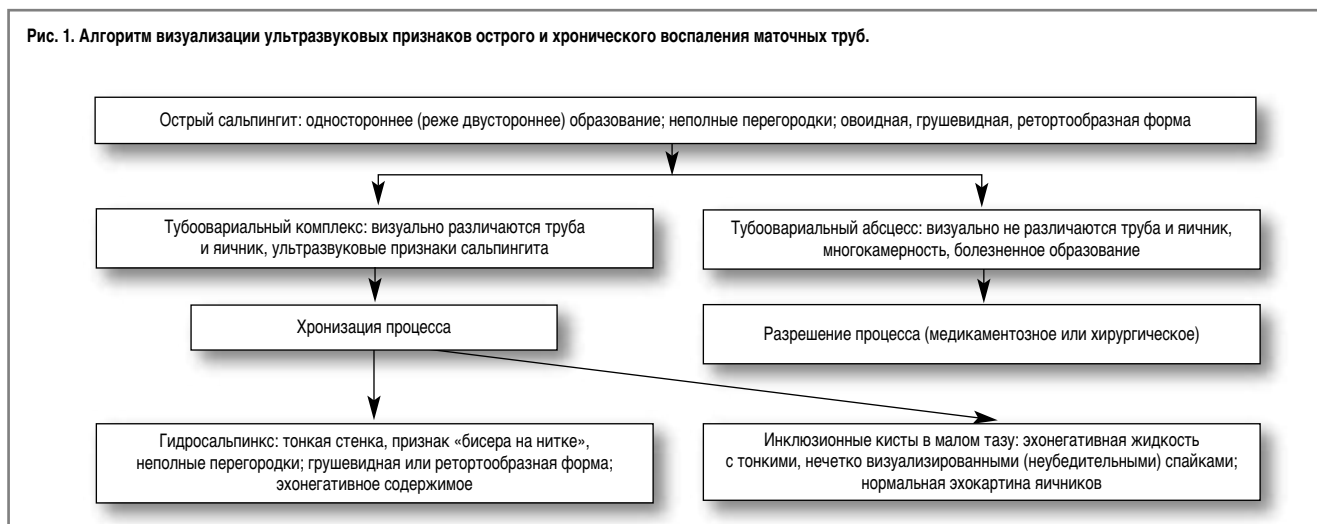
Объем лечебных мероприятий у пациенток с ВЗОМТ включает использование как оперативных, так и консервативных методов лечения [1–3, 6, 18, 19].

Алгоритм дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток с ВЗОМТ на этапе стационарного лечения продемонстрирован на рис. 2 [5, 6].

Особую трудность для дифференциальной диагностики представляют боли при хронических формах ВЗОМТ, которые следует отличать от болей вследствие наличия:

- эндометриоза, синдрома Аллена–Мастерса;
- заболеваний органов нервной (радикулит, остеохондроз) и мочевыделительной системы;
- патологии желудочно-кишечного тракта (колиты, дивертикулиты, опухоли);
- травматического повреждения позвоночника;
- при опущении органов брюшной полости;
- при «синдроме хронической усталости» и пр. [1, 2, 5, 6].

Рис. 1. Алгоритм визуализации ультразвуковых признаков острого и хронического воспаления маточных труб.



Высокая частота хронических форм ВЗОМТ во многом зависит от несвоевременной и недостаточно эффективной терапии в острой стадии заболевания. В решении данной проблемы основное значение имеют ранняя диагностика и адекватная терапия острого процесса, так как только своевременное и рациональное лечение способно создать условия для полной реабилитации таких больных.

Лечебные мероприятия при воспалительных заболеваниях гениталий

Лечение воспалительных заболеваний гениталий включает различный спектр лечебных процедур. Для этой цели используются многие методы медикаментозной и немедикаментозной терапии с учетом клинических проявлений, данных лабораторной диагностики [1, 2, 18].

Терапевтическая тактика должна быть направлена прежде всего на купирование клинических симптомов, эрадикацию возбудителя и минимизацию рисков отдаленных последствий, которые развиваются почти у 1/4 пациенток. В последние годы CDC (Center for Disease Control, США) рекомендует придерживаться «низкого порога» для начала

агрессивной терапии острых воспалительных процессов малого таза, также предлагается лечить всех половых партнеров, с которыми были половые контакты у женщин за 60 дней до начала симптомов ВЗОМТ. С 2010 г. рекомендуется всем пациенткам с ВЗОМТ предлагать обследование на ВИЧ-инфекцию. При наличии инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), как причины ВЗОМТ повторное тестирование на инфекцию проводят через 3–6 мес после окончания лечения, принимая во внимание высокий риск реинфицирования, в том числе от нелеченого полового партнера [15, 20, 21].

При назначении антибиотиков важно помнить о смешанном характере инфекции органов малого таза. Точно установить этиологический состав инфекции обычно не представляется возможным по следующим причинам:

- получить материал из маточных труб можно только оперативным путем;
- исследование флоры влагалища неточно передает состав возбудителей в верхних отделах полового тракта;
- микробиологическое (культуральное) исследование требует времени и не подходит для выявления анаэробов и хламидий.

Таблица 5. Перечень клинко-диагностических мероприятий для верификации диагноза ВЗОМТ

Характер жалоб и данные анамнеза	Общий осмотр	Гинекологический осмотр	Лабораторные и морфологические методы	Диагностические методы
Боли: • внизу живота • в поясничной области • с иррадиацией во влагалище, задний проход, нижние конечности	Состояние кожных покровов и видимых слизистых оболочек	Осмотр наружных половых органов	Клинические анализы: • общий анализ крови • общий анализ мочи	УЗИ органов малого таза
Выделения из влагалища: • обильные • гнойные • водянистые • кровянистые • сукровичные	Пульс, артериальное давление, температура	Осмотр шейки матки в зеркалах	Биохимические анализы: • общий белок крови • С-реактивный белок • билирубин • мочевины • сахар крови	Диагностическая лапароскопия
Нарушение менструального цикла	Пальпация живота	Тракция шейки матки	Диагностика инфекционных заболеваний и верификация возбудителя: • антитела к ВИЧ • антитела к гепатиту В и С • антитела суммарных классов к бледной трепонеме • микроскопия влагалищного мазка • посев различных видов биоматериала на гонококк • культуральные исследования для определения микрофлоры и чувствительности к антибиотикам • ПЦР для определения возбудителей ИППП • иммуноферментный анализ для определения антител к возбудителям ИППП	Пункция заднего свода
Озноб	Наличие симптомов раздражения брюшины	Бимануальное исследование	Определение отдельных параметров гемостаза	
Длительность заболевания	Пальпация регионарных лимфоузлов	Ректальное исследование	Результаты морфологического исследования	

Рис. 2. Алгоритм дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток с ВЗОМТ на этапе стационарного лечения.

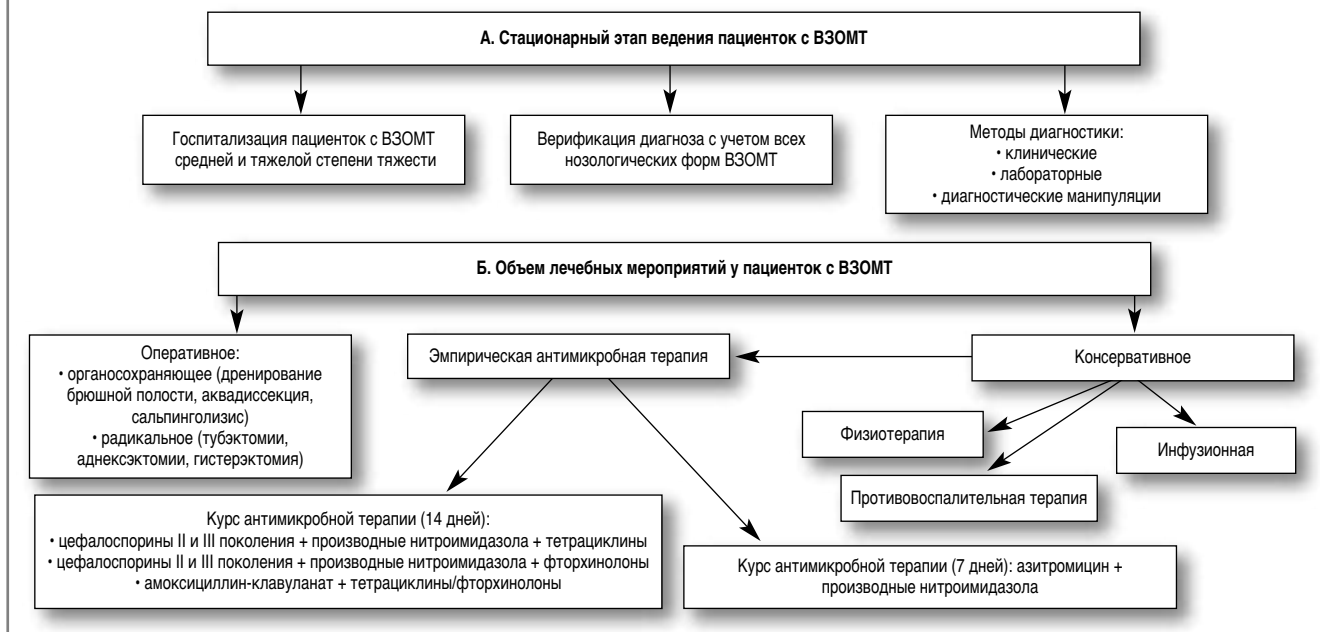


Рис. 3. Спектр микробных возбудителей при ВЗОМТ.



В смешанной инфекции практически всегда участвуют анаэробы, грамположительные и грамотрицательные аэробы. Триггером воспалительного процесса могут служить гонококки или хламидии, передаваемые половым путем, но никогда не присутствующие в очаге без сопутствующей условно-патогенной флоры (рис. 3).

В условиях невозможности точной диагностики микробного спектра при ВЗОМТ лечение всегда назначается эмпи-

рически. Даже при наличии микробиологического, серологического исследования или результатов диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) необходимо относиться к лечению ВЗОМТ как к эмпирической терапии, направленной на перекрытие максимального спектра основных микроорганизмов, включая выявленных возбудителей. Всегда следует предполагать участие анаэробов в воспалительном процессе (см. рис. 3) [6, 13, 15, 21, 22].

Поскольку действие антимикробной терапии должно быть направлено на возможный спектр всех основных возбудителей, она должна быть комбинированной. Спектр воздействия антибиотиков на возбудителей при ВЗОМТ представлен на рис. 4 [21–26].

Следовательно, основное место в лечении ВЗОМТ принадлежит антибиотикам, поэтому от рациональности их назначения зависит не только клиническая эффективность, но и возможное развитие резистентности микроорганизмов к данным препаратам. Международные и отечественные руководства по лечению ВЗОМТ, составленные учеными США, стран Европы, специалистами Всемирной организации здравоохранения, включают ряд практических рекомендаций по использованию антибиотиков (табл. 6) [21–26].

Амбулаторный этап является ответственным шагом в наблюдении пациенток с хроническими и легкими формами ВЗОМТ, поскольку данная патология оказывает непосред-

Рис. 4. Спектр активности антибиотиков с учетом распространенной резистентности микробных возбудителей.

Анаэробы	<i>Staphylococcus</i> spp. и др. грамположительные	<i>E. coli</i> и др. грамотрицательные	Гонококки	Хламидии
Метронидазол	Амоксициллин Макролиды	Гентамицин		Доксициклин Макролиды
Клиндамицин/линкомицин				
Цефалоспорины III поколения				
Фторхинолоны				
Амоксициллин/клавуланат (ингибиторозащищенные пенициллины)				

Таблица 6. Практические рекомендации по использованию антимикробной терапии при ВЗОМТ

Антимикробная терапия ВЗОМТ основывается на понимании их полимикробной этиологии и тесной связи с ИППП. Для оптимального режима лечения необходимо использовать существующие национальные и международные рекомендации, а также вновь появляющиеся данные по резистентности возбудителей и результаты контролируемых клинических исследований
При невозможности применить стандартные комбинации (недоступность, непереносимость, неэффективность) индивидуальный подбор препаратов целесообразно проводить совместно с клиническим фармакологом и клиническим микробиологом. Следует помнить, что большинство пациентов могут лечиться амбулаторно пероральными режимами, и только при тяжелом течении требуются госпитализация и парентеральное введение препаратов
Терапия ВЗОМТ должна быть начата как можно раньше после появления первых симптомов. Конечными целями лечения ВЗОМТ является купирование не только текущего эпизода, но и предотвращение или снижение количества и выраженности негативных последствий для репродуктивного здоровья женщины
Антимикробная терапия при ВЗОМТ, назначаемая эмпирически, должна быть применена не менее 14 дней. Спектр воздействия должен охватывать влияние на аэробную, анаэробную флору; внеклеточные и внутриклеточные микроорганизмы; простейшие
Необходимо оценивать первые результаты лечебных мероприятий в стационаре через 72 ч от начала назначения эмпирической антимикробной терапии. Если лечебная тактика была верной, то будет иметь место положительная клиническая динамика. Если нет, тогда необходимо решать вопрос о смене антимикробной терапии (совместное решение с клиническим фармакологом) или проведении хирургического лечения
Пациенткам с ВЗОМТ необходимо дать письменную информацию о возможных осложнениях при данной нозологической форме
Информация для пациенток должна включать следующие рекомендации: • необходимо избегать половых контактов без использования барьерных методов до полного их излечения и излечения полового партнера • чем более выражены клинические проявления, тем больше риск таких осложнений, как невынашивание беременности и бесплодие

Таблица 7. Верификации хронических форм ВЗОМТ

Диагностические критерии хронических форм ВЗОМТ	
1.	Бактериологическое, бактериоскопическое исследование, ПЦР, иммуноферментный анализ
2.	Гистероскопия с биопсией эндометрия
3.	Гистеросальпингография (при хроническом сальпингоофорите)
Определяющие критерии	
1.	Гистологическое обнаружение хронического эндометрита, другой патологии эндометрия при биопсии
2.	Сонографическое подтверждение объемных образований в придатках
3.	Данные лапароскопии

ственное влияние на основные, качественные показатели, к которым относятся перинатальная, материнская заболеваемость и смертность.

Кроме этого, ВЗОМТ напрямую оказывают влияние на возникновение бесплодия, внематочной беременности, невынашивания беременности, снижение овариального резерва после хирургического вмешательства, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения [21, 26–29].

В этой связи важным является уточнение диагностических критериев для верификации хронических форм ВЗОМТ, которые представлены в табл. 7.

Для сохранения репродуктивного потенциала у пациенток с ВЗОМТ важным этапом является осуществление реабилитационных мероприятий, в том числе проведение прегравидарной подготовки (рис. 5).

Вопросы лечения и реабилитации пациенток с ВЗОМТ весьма актуальны, так как рецидивы и хронизация воспалительных процессов ухудшают прогноз в отношении генеративной функции, что является важной социальной и экономической проблемой. Перспективы решения репродуктивных и демографических проблем XXI в. в большинстве своем неподвластны клиницисту и несут на себе бремя нерешенных социальных проблем. В этой связи важным остается решение вопроса о возможности информированности молодежи по вопросам репродуктивного здоровья. Необходимо формирование у каждой будущей матери осознанной самоохранительной концепции репродуктивного поведения, начиная с разработки медицинских критериев готовности женщины к беременности и алгоритмов индивидуализированной прегравидарной подготовки [30].

Рис. 5. Алгоритм дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток с хроническими формами ВЗОМТ.

В последние годы, в частности в Великобритании, произошло смещение акцентов в подходах к здоровью женщин. Традиционная (реактивная) система, основывающаяся главным образом на специализированной консультативной и лечебной помощи, трансформировалась в холистическую, упреждающую (проактивную) систему. Ее целью являются акцент на работу поликлинического звена, проведение инструктирования женщины на протяжении всей ее жизни, оказание ей помощи в оздоровлении и выборе оптимальных условий, сохраняющих репродуктивный потенциал [21].

Литература/References

1. Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство. Под ред. И.С.Сидоровой, Т.В.Овсянниковой, И.О.Макарова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. / *Ambulatorno-poliklinicheskaia pomoshch' v akusherstve i ginekologii. Prakticheskoe rukovodstvo. Pod red. I.S.Sidorovoi, T.V.Ovsiannikovoi, I.O.Makarovoi. M.: MEDpress-inform, 2009. [in Russian]*
2. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова и др. 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / *Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. G.M.Savelyevoi, G.T.Sukhikh, V.N.Serova i dr. 2-e izd., pererab i dop. M.: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]*
3. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В., Пустовалов Д.А. Инфекции, передаваемые половым путем, и охрана репродуктивного здоровья женщины. М., 2010. / *Kuz'min V.N., Adamian L.V., Pustovalov D.A. Infektsii, peredavaemye polovym putem, i okhrana reproduktivnogo zdorov'ia zhenshchin. M., 2010. [in Russian]*
4. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тоттоник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. РМЖ. 2011; 19 (395): 46–50. / *Serov V.N., Dubnitskaia L.V., Tuttonik V.L. Vospalitel'nye zabolevaniia organov malogo taza: diagnosticheskie kriterii i printsipy lecheniia. RMZh. 2011; 19 (395): 46–50. [in Russian]*
5. Юрасов И.В. Современные аспекты тактики при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2015. / *Iurasov I.V. Sovremennye aspekty taktiki pri vospalitel'nykh zabolevaniiakh organov malogo taza u zhenshchin. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Volgograd, 2015. [in Russian]*
6. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания в гинекологии. М.: Литтерра, 2009. / *Pestrikova T.Iu., Iurasov I.V., Iurasova E.A. Vospalitel'nye zabolevaniia v ginekologii. M.: Litterra, 2009. [in Russian]*
7. Инфекции, передающиеся половым путем. Клинические лекции. Под ред. В.Н.Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / *Infektsii, peredatsichiesia polovym putem. Klinicheskie lektsii. Pod red. V.N.Prilepskoi. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]*
8. Hsu MI, Lin HW. Risk of colorectal cancer in women with pelvic inflammatory disease: a matched cohort study. *Int J Obstet Gynaecol* 2014; 121 (3): 337–42.
9. Lin HW, Tu YY, Lin SY. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. *Lancet Oncol* 2011; 12 (9): 900–4.
10. Зароченцева Н.В., Ариакян А.К., Меньшикова Н.С. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (обзор литературы). Гинекология. 2013; 15 (4): 65–9. / *Zarochentseva N.V., Arshakian A.K., Men'shikova N.S. Vospalitel'nye zabolevaniia organov malogo taza u zhenshchin (obzor literatury). Ginekologiya. 2013; 15 (4): 65–9. [in Russian]*
11. Andrews WW, Hauth JC, Cliver SP et al. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis in nonpregnant women. *J Obstet Gynecol* 2006; 195 (6): 1611–6.
12. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. 3-е изд. Под ред. Г.М.Савельевой, В.Н.Серова, Г.Т.Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / *Akusherstvo i ginekologiya. Klinicheskie rekomendatsii. 3-e izd. Pod red. G.M.Savelyevoi, V.N.Serova, G.T.Sukhikh. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]*
13. Петерсен, Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Пер. с англ. под общей ред. В.Н.Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2007. / *Petersen, E.E. Infektsii v akusherstve i ginekologii. Per. s angl. pod obshchei red. V.N.Prilepskoi. M.: MEDpress-inform, 2007. [in Russian]*
14. Ковалык В.П. Хламидийная инфекция в гинекологии: современные тренды патогенеза, диагностики и лечения. Гинекология. 2013; 15 (2): 42–7. / *Kovalyk V.P. Khlamidiniia infektsiia v ginekologii: sovremennye trendy patogeneza, diagnostiki i lecheniia. Ginekologiya. 2013; 15 (2): 42–7. [in Russian]*
15. Шуриалина А.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии. Гинекология. 2011; 13 (5): 23–6. / *Shursbalina A.V. Vospalitel'nye zabolevaniia organov malogo taza: sovremennaia taktika terapii. Ginekologiya. 2011; 13 (5): 23–6. [in Russian]*
16. Озерская И.А. Эхография в гинекологии. М.: Медика, 2005. / *Ozerskaia I.A. Ekhografiia v ginekologii. M.: Medika, 2005. [in Russian]*
17. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология. Курс лекций в 3 т. Т. 3. М.: Видар, 2011. / *Bulanov M.N. Ul'trazvukovaia ginekologiya. Kurs lektsii v 3 t. T. 3. M.: Vidar, 2011. [in Russian]*
18. Jayeoba O, Jayeoba O, Lazenby G, Soper DE. Recommendations and rationale for the treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9 (1): 61–70.
19. Jayeoba O, Soper DE. A practical approach to the diagnosis of pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011; 7 (5): 30–7.
20. CDC. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, 2015.
21. Женское здоровье. Руководство для врачей первичного звена. Под ред. А.К.Онолли, А.Б.Бриттон. Пер. с англ. под общей ред. В.Н.Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2018. / *Zhenskoe zdorov'e. Rukovodstvo dlia vrachei pervichnogo звена. Pod red. A.Konolli, A.Britton. Per. s angl. pod obshchei red. V.N.Prilepskoi. M.: MEDpress-inform, 2018. [in Russian]*
22. Гомберг М.А. Новые Европейские рекомендации по ведению больных с хламидийной инфекцией: основные положения. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2011; 5: 102–6. / *Gomberg M.A. Novye Evropeiskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s khlamidii noi infektsiei: osnovnye polozheniia. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2011; 5: 102–6. [in Russian]*
23. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Медикаментозная терапия в практике врача акушера-гинеколога. М.: Литтерра, 2011. / *Pestrikova T.Iu., Iurasova E.A., Iurasov I.V. Medikamentoznaia terapiia v praktike vracha akushera-ginekologa. M.: Litterra, 2011. [in Russian]*
24. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: европейские клинические рекомендации. Под ред. С.В.Яковлева, С.В.Сидоренко, В.В.Рафальского, Т.В.Спицач. М.: Пре100 Принт, 2016. / *Strategiia i taktika ratsional'nogo primeneniia antimikrobykh sredstv v ambulatornoi praktike: evropeiskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. S.V.Iakovleva, S.V.Sidorenko, V.V.Rafal'skogo, T.V.Spichak. M.: Pre100 Print, 2016. [in Russian]*
25. Козлов Р.С. Проблема антибиотикорезистентности в акушерстве и гинекологии. РМЖ. 2014; 1: 79–82. / *Kozlov R.S. Problema antibiotikorezistentnosti v akusherstve i ginekologii. RMZh. 2014; 1: 79–82. [in Russian]*
26. Chen PC, Tseng TC, Hsieh JY, Lin HW. Association between stroke and patients with pelvic inflammatory disease. *Stroke* 2011; 42: 2074–6.
27. Herzog SA, Heijne JC et al. Describing the progression from Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae to pelvic inflammatory disease: systematic review of mathematical modeling studies. *Altbais Sex Transm Dis* 2012; 39 (8): 628–37.
28. Soper DE. Pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (6): 1459–60.
29. Shib TY, Gaydos CA, Rothman RE. Poor Provider Adherence to the Centers for Disease Control and Prevention Treatment Guidelines in US Emergency Department Visits With a Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease. *Sex Trans Dis* 2011; 38 (4): 299–305.
30. Архипова М.П., Хамошина М.Б., Чотчаева А.И. и др. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения. Доктор Ру. 2013; 1 (79): 70–4. / *Arkhipova M.P., Khamoshina M.B., Chotchaeva A.I. i dr. Reprodukivnyi potentsial Rossii: statistika, problemy, perspektivy uluchsheniia. Doktor Ru. 2013; 1 (79): 70–4. [in Russian]*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru

Юрасов Игорь Владимирович – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Менопаузальная гормональная терапия и рак тела матки: допустимость тандема

О.В.Якушевская^{✉1}, С.В.Юренева¹, А.Э.Протасова²⁻⁴, Г.Н.Хабас¹, М.Р.Думановская¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

✉aluckyone777@gmail.com

Цель работы – провести системный анализ имеющихся результатов исследований, посвященных возможности использования менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у пациенток, благополучно завершивших лечение рака эндометрия (РЭ).

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных статей, опубликованных в PubMed и Medline, и отечественных работ, помещенных на elibrary.ru, за последние 40 лет.

Результаты. Полученные результаты позволяют рассмотреть МГТ в качестве самостоятельного метода медицинской реабилитации женщин, перенесших РЭ. Должен быть установлен четкий профиль больных, позволяющий использовать данный метод, со строгим соблюдением мониторингирования состояния здоровья.

Заключение. Пациентки, успешно завершившие лечение РЭ, требуют создания особых условий реабилитации в интересах поддержания здоровья и качества жизни и должны находиться под пристальным вниманием врача. Аргументированные подходы к назначению МГТ у таких пациенток позволят избежать осложнений, связанных с дефицитом эстрогенов после хирургического, лучевого с или без системного (цитостатического) методов лечения.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, системная (цитостатическая) терапия, рак тела матки, рак эндометрия, гормональная терапия эстрогенами, климактерический синдром, реабилитация.

Для цитирования: Якушевская О.В., Юренева С.В., Протасова А.Э. и др. Менопаузальная гормональная терапия и рак тела матки: допустимость тандема. Гинекология. 2018; 20 (6): 42–47. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180113

Review

Menopausal hormone therapy and uterine cancer: the acceptability of the tandem

O.V.Yakushevskaya^{✉1}, S.V.Yureneva¹, A.E.Protasova²⁻⁴, G.N.Khabas¹, M.R.Dumanovskaya¹

¹V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya nab., d. 7/9;

³I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaya, d. 41;

⁴V.A.Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2

✉aluckyone777@gmail.com

Abstract

The aim of the work is to conduct a systematic analysis of the available research results on the possibility of using menopausal hormone therapy (MHT) in patients who successfully completed the treatment of endometrial cancer (EC).

Materials and methods. The review includes data from foreign articles published in PubMed and Medline, and domestic works published on elibrary.ru over the past 40 years.

Results. The results obtained allow us to consider MHT as an independent method of medical rehabilitation for women who have undergone EC. A clear patient profile should be established, allowing the use of this method, with strict adherence to health monitoring.

Conclusion Patients who have successfully completed the treatment of EC require the creation of special rehabilitation conditions in the interests of maintaining health and quality of life and should be under the close attention of the doctor. Argumented approaches to the appointment of MHT in such patients will avoid complications associated with estrogen deficiency after surgery, radiation with or without systemic (cytostatic) treatment methods.

Key words: menopausal hormone therapy, systemic (cytostatic) therapy, uterine cancer, endometrial cancer, estrogen hormone therapy, menopausal syndrome, rehabilitation.

For citation: Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V., Protasova A.E. et al. Menopausal hormone therapy and uterine cancer: the acceptability of the tandem. Gynecology. 2018; 20 (6): 42–47. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180113

Введение

Обсуждение возможности назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) пациенткам, перенесшим рак эндометрия (РЭ), как правило, вызывает отрицание со стороны клиницистов и исследователей. В настоящее время нет достоверных данных, подтверждающих опасность назначения МГТ больным с ранними стадиями РЭ. Несмотря на это, врачи по-прежнему не рекомендуют ее. РЭ чаще диагностируется в постменопаузальном периоде и в большинстве случаев имеет благоприятный прогноз. Возникает вопрос: что же делать с молодыми для менопаузы женщинами? Пытаться предотвращать недоказанный риск рецидива или проводить полноценную терапию и профи-

лактировать необратимые последствия дефицита эстрогенов? Острая необходимость полноценной реабилитации пациенток РЭ с последствиями индуцированного дефицита эстрогенов побудила основательно заняться изучением данной проблемы.

Эпидемиология

Во многих экономически развитых странах РЭ занимает первое место в структуре онкогинекологической заболеваемости, но в мире РЭ уступает раку шейки матки. В России ежегодно регистрируется более 21 тыс. первичных случаев РЭ. За последние 10 лет прирост стандартизованного показателя заболеваемости составил 23,54%. Наиболее ча-

сто РЭ диагностируется у женщин постменопаузального периода, около 25% приходится на перименопаузу и до 5% случаев – на возраст до 40 лет. Основной пик заболеваемости РЭ регистрируется в возрастной группе 55–59 лет (11,75%) [1].

РЭ – симптомное заболевание, основным проявлением которого являются кровянистые выделения из половых путей в постменопаузе. Спектр современных методов исследования в большинстве случаев (более 80%) позволяет выявить болезнь на ранних стадиях (I–II стадиях The International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO), когда прогноз для жизни благоприятный и показатель 5-летней выживаемости превосходит 85%. В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2016 г. РЭ занял 9-е место (4,9%). Летальность на первом году наблюдения не превышает 10% (8,6%) [1].

Классификация

РЭ – гетерогенное заболевание. Несколько десятилетий клиницисты пользуются бинарной классификацией Я.В.Бохмана (2 патогенетических варианта РЭ), согласно которой определяется тактика ведения пациенток.

Молекулярные исследования в поддержку данной дихотомической классификации стали неотъемлемым компонентом патоморфологической оценки опухолей эндометрия.

Научные достижения генетики и молекулярной биологии последних десятилетий оказали огромное влияние на понимание природы и прогрессии РЭ [2]. С возрастом у человека накапливается большое число генетических нарушений. Одним из геномных нарушений, выявляемых в карциноме эндометрия, являются изменения в повторяющихся последовательностях ДНК, так называемых микросателлитах. Феномен микросателлитной нестабильности (МСН) – состояние особой склонности ДНК клетки к развитию мутаций. Пиковый возраст, при котором выявлена МСН в сыворотке крови, составляет 51–60 лет. Имеется четкая корреляция между наличием МСН в опухоли и в сыворотке крови с возрастом больных РЭ. На выявленную закономерность, вероятно, оказывает влияние и изменяющийся с возрастом гормональный статус женщины. Наличие опухоли у больных старше 40 лет и определяемая МСН сопровождаются ухудшением результатов лечения. Именно микросателлитный статус опухоли больных РЭ можно использовать как дополнительный фактор прогноза течения заболевания [3].

Ассоциация по изучению генома предоставила информацию, которая улучшила понимание молекулярного ландшафта неоплазированного эндометрия с предложением выделять не 2, а 4 подтипа:

- 1) POLE опухоли (ультрамутированные);
- 2) микросателлитные неустойчивые опухоли;
- 3) высокодифференцированные опухоли с преимущественной мутацией p53;
- 4) остальные опухоли, без перечисленных изменений [4].

Несмотря на то, что большинство случаев РЭ диагностируется на ранней стадии опухолевого процесса, особенно в анамнезе пациенток и гистопатологический профиль опухоли определяют как фактор прогноза, так и подход к лечению.

Терапевтические подходы

Наиболее эффективным методом лечения больных РЭ независимо от стадии распространения заболевания является хирургический (удаление матки с придатками с или без лимфаденэктомии как самостоятельно, так и в сочетании с лучевой или химиотерапией). Ранее считалось, что во всех случаях яичники подлежат обязательному удалению вследствие высокого риска метастатического и/или синхронного поражения (до 25%). В настоящее время у пациенток моложе 45 лет при высокодифференцированном РЭ с инвазией менее 1/2 толщины миометрия в отсутствие признаков распространения опухоли за пределы матки возможно сохранение яичников (только удаление матки с маточными трубами) [5].

Лучевая, химиолучевая или системная химиотерапия проводится после стадирования РЭ или в случае наличия

противопоказаний к хирургическому лечению. По рекомендации FIGO лимфаденэктомия является неотъемлемой частью полного хирургического стадирования РЭ [6].

Показатель общей 5-летней выживаемости больных РЭ, по данным популяционных раковых регистров Европы, составляет 76% (EUROCORE-3 Study), а по данным госпитальных регистров – достигает 80%. Прогноз зависит от стадии РЭ, общего состояния здоровья пациентки и объема лечения. Пятилетние показатели выживаемости при РЭ отличаются в зависимости от стадии опухолевого процесса [7].

МГТ при эндометриальном раке

Симптомность заболевания в постменопаузальном периоде, широкие диагностические возможности ранней диагностики РЭ благоприятно сказываются на показателях 5-летней выживаемости. Однако обширные калечащие операции, лучевая терапия с или без системного лечения (химио-, гормонотерапии) снижают качество жизни пациенток. Главным источником каскада соматических проблем служит индуцированное состояние дефицита эстрогенов (овариэктомия/подавление функции яичника на фоне лучевой и химиотерапии).

При естественной менопаузе функция яичника снижается постепенно, и включение адаптационных механизмов не позволяет развернуться полной картине климактерического синдрома. Индуцированная или ятрогенная менопауза сопровождается резким прекращением работы яичника и стремительным формированием симптомокомплекса посткастрационного синдрома, который протекает более ярко и тяжело.

В ситуации индуцированной менопаузы патогенетически обоснованной является МГТ. Однако современные представления об экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в ткани опухоли не позволяют смело назначать гормональные препараты [8]. Частота экспрессии эстрогеновых рецепторов в ткани неоплазированного эндометрия составляет 35–48%, прогестероновых – 32–54%, коэкспрессия данных рецепторов достигает 35–57%. Определение экспрессии рецепторов стероидных гормонов является прогностически значимым фактором, однако в рутинную практику иммуногистохимическое исследование не входит и не влияет на выбор тактики лечения больных РЭ.

В некоторых работах была представлена корреляция экспрессии рецепторов стероидных гормонов со стадированием неопластического процесса, гистологическим типом, выживаемостью пациентов [9]. Первые попытки купировать осложнения ятрогенной менопаузы у пациенток, благополучно закончивших лечение РЭ, датируются 1975 г. (табл. 1).

H. Peterson проанализировал полученные данные, демонстрирующие в 2–3 раза повышенный риск развития РЭ. Однако результаты подверглись сомнениям вследствие структурных отличий в дизайне самих исследований и неоднородности выборок. В анализ были включены пациентки не только с ранними стадиями РЭ, но не учитывались степень дифференцировки и гистологический тип опухоли. По мнению авторов исследования, риск был ассоциирован с приемом именно высоких доз эстрогенов и пролонгированных схем МГТ [10].

В самых первых работах внимание акцентировалось на монотерапии эстрогенами (эстрогеновая терапия – ЭТ). В опубликованном обзоре (2003 г.) представлены суммарные данные об использовании ЭТ. Риск развития РЭ оказался пропорциональным продолжительности ЭТ. Несколько месяцев приема ЭТ способствуют развитию гиперпластических процессов эндометрия, а для прогрессирования гиперплазии эндометрия в рак достаточно нескольких лет. Так, после 10 лет приема ЭТ риск развития РЭ увеличивается в 10 раз по сравнению с популяционной группой [11]. Переход на прерывистые курсы ЭТ не уменьшает указанные риски [12]. Безопасность в отношении долгосрочного использования низкоактивных эстрогенов (эстриол) является спорной, так как даже прерывистые курсы увеличивают относительный риск развития РЭ. После прекращения ЭТ риски остаются повы-

Таблица 1. Оценка риска РЭ при заместительной терапии эстрогенами			
Исследование		Относительный риск*	
Автор	Год исследования	Использование ЭТ в анамнезе	Длительное использование ЭТ
Smith	1975	4,5	–
Ziel	1975	7,6	13,9
Mack	1976	5,6	8,8
Gray	1977	3,1	11,6
McDonald	1977	2,0	7,9
Wigle	1978	2,2	5,2
Horwitz	1978	12,0	–
Hoogerland	1978	2,2	6,7
Antunes	1979	6,0	15,0
Weiss	1979	7,5	8,2
Hulka	1980	4,2	–
Shapiro	1980	3,9	6,0
Jelovsek	1980	2,4	4,8
Spengler	1981	3,2	8,6
Stavraky	1981	4,2	14,4
Kelsey	1982	–	8,2
LaVecchia	1982	2,7	–
Henderson	1983	1,4	3,1
*Риск относительно не использующих терапию.			

шенными в течение нескольких лет, но с тенденцией к снижению [13].

Пациентки, принимающие эстрогены при постановке диагноза РЭ, отличались лучшими показателями выживаемости в отношении всех возможных причин смерти. Для назначения гормональной терапии женщины проходили расширенное обследование, отбирались относительно здоровые, неоплазия диагностировалась на более ранней стадии. Показатель смертности от любых причин был в 2–3 раза выше в группе пациенток, не принимающих МГТ. Кроме того, РЭ, развивающийся на фоне МГТ, имеет менее агрессивное течение (в большинстве случаев – высокодифференцированный, I стадии) [14].

Прогестагены оказывают антиэстрогенное влияние на эндометрий. С 1980-х годов в состав МГТ прогестагены включены для профилактики гиперпластических процессов эндометрия. В когортном исследовании было определено, что у пользователей комбинированного режима МГТ (эстроген + прогестаген) показатель заболеваемости РЭ (раком тела матки) был ниже не только, чем у пользователей ЭТ (359 на 100 тыс. женщин в год), но и чем у пациенток без гормональной терапии (248 на 100 тыс. женщин в год), и составил 56 на 100 тыс. женщин в год [15].

При последовательном введении прогестагена продолжительность приема столь же важна, как доза и его тип.

Степень снижения риска развития РЭ находится в обратно пропорциональной зависимости от длительности приема прогестагенов. Так, в схемах лечения с использованием последних менее 10 дней данный риск соответствовал 2,4, при более длительном приеме – 1,1 (аналогично женщинам, не использующим МГТ) [16]. В ряде исследований было продемонстрировано, что непрерывная схема МГТ уменьшает относительный риск развития РЭ в сравнении с ЭТ и циклической формой МГТ [17]. Результаты Women's Health Initiative не подтвердили увеличения частоты РЭ при 5-летней непрерывной МГТ (0,625 мг конъюгированных эстрогенов + 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата в сутки) [18].

Уровень рисков развития злокачественных опухолей на фоне использования МГТ детально оценивался в Million Women Study. Авторы исследования демонстрируют небезопасность монотерапии эстрогенами в плане развития РЭ. Однако использование гестагенов в составе МГТ позволяет снизить соответствующие риски [19]. Влияние долгосрочного использования тиболона и ралоксифена на риск развития РЭ необходимо установить.

В настоящее время рассматривается возможность назначения прогестинов в качестве попытки консервативного лечения высокодифференцированного РЭ у молодых женщин, желающих сохранить репродуктивную функцию. Эффективность терапии (прогестины, ингибиторы ароматазы, антиэстрогены) зависит от уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона. По некоторым данным, прогестерон-рецептор-позитивные опухоли чувствительны к терапии прогестагенами в 50–70% случаев, ответ на гормонотерапию у больных с диссеминированной или рецидивирующей формой РЭ составляет около 25%, средняя продолжительность ремиссии достигает 9 мес. Наиболее изученными в терапии РЭ являются такие прогестагены, как медроксипрогестерона ацетат (200–400 мг/сут), мегестрол ацетат (160 мг/сут) и левоноргестрелвысвобождающая внутриматочная система Мирена. Однако необходимо помнить, что существует определенная степень риска развития рецидива РЭ и метастазирования [20].

Ни в одном исследовании, в которых принимали участие пациентки с ранними стадиями РЭ, перенесшие только хирургическое лечение (без адъювантной терапии), не было продемонстрировано отрицательного влияния ЭТ на показатели выживаемости (табл. 2).

В 2018 г. опубликован обзор, посвященный возможности использования МГТ у больных РЭ. Работа представлена в виде суммарных данных MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane, регистров контроля целевых испытаний, IBEST, BIOSIS, Web of Science, Scopus, литературы Британской библиотеки за период с января 1952 по август 2016 г. Авторы рекомендуют использовать локальную МГТ (вагинальная форма) у женщин с РЭ низкого риска. Возможность перехода на системную МГТ должна рассматриваться только у четко отобранных пациентов (табл. 3) [30].

В России опыт назначения МГТ беден, и тенденция к его накоплению не прослеживается. Единственное исследование по определению риска рецидивирования РЭ на фоне МГТ продемонстрировано Е.А.Ульрих. 60 пациенток (сред-

Таблица 2. Результаты использования МГТ у пациенток с диагностированным РЭ			
Исследование	Число пациентов (МГТ/контроль)	Продолжительность терапии, мес	Рецидивы, п или % (МГТ/контроль)
W.Creasman, 1986* [21]	47/174	26	2/15%
R.Lee, 1990* [22]	44/99	64	0/8 (7 из них с опухолью высокого риска)
D.Baker, 1990* [23]	31/0	Нет данных	0
G.Bryant, 1990* [24]	20/0	12–132	0
K.Suriano, 2001* [25]	75/75	83	1/14%
R.Barakat, 2006**, Gynecologic Oncology Group [26]	618/616	35,7	14/12
A.Ayhan, 2006** [27]	50/52	49,1	0/1
M.Levgur, 2004 [28]	228/309	Метаанализ 4 исследований	3,5/16%
S.Shim, 2014 [29]	896/1079	Метаанализ 1 рандомизированного и 5 обсервационных исследований	19/64
*Ретроспективное исследование, **рандомизированное проспективное исследование.			

Таблица 3. Рекомендации по использованию МГТ при РЭ (все стадии) в зависимости от гистологического типа опухоли

Тип МГТ	Матка	Состав МГТ	Саркома	Эндометриодный тип	Серозный тип	Карцинома
Системная	Отсутствует	Только эстрогены	Нет данных	Возможно*	Возможно	Возможно
	Отсутствует	Эстрогены + прогестерон перорально или медроксипрогестерона ацетат	Нет данных	Возможно	Возможно	Возможно
Локальная	Отсутствует	Вагинальные формы	Нет данных	Рекомендовано*	Рекомендовано	Рекомендовано

*При I и II стадиях в течение ограниченного времени.

ний возраст 46,2 года), находящихся в стойкой клинической ремиссии после радикального хирургического лечения РЭ I стадии (экстирпация матки с придатками ± тазовая лимфаденэктомия) или комбинированного лечения, получили МГТ: 50 – комбинированными препаратами (Индивина, Климодиен) или препаратом Лививал; 10 – в виде монотерапии гестагенами (мегестрол 20 мг/сут); 20 пациенток контрольной группы не использовали МГТ. Все препараты МГТ эффективно купировали симптомы индуцированной менопаузы. Монотерапия гестагенами отличалась меньшей эффективностью в отношении психоэмоциональных и метаболических нарушений. На фоне всего периода наблюдения (6–36 мес) в основной группе не было зарегистрировано ни одного случая рака молочной железы и РЭ. Авторы исследования поддерживают возможность недлительного применения МГТ не только в общей женской популяции, но и с целью медицинской реабилитации части онкологических больных после завершения радикальной программы лечения на фоне тщательного динамического наблюдения. Тем не менее они отмечают необходимость продолжения кооперированных научно-клинических исследований по изучению онкологических аспектов МГТ [31].

Многочисленные исследования также подтверждают безопасность эндометрия при применении 17β-эстрадиола и дидрогестерона без дополнительного риска малигнизации [36–39]. Данный гестаген оказывает селективное действие на прогестероновые рецепторы, что способствует профилактике гиперпластических процессов, не увеличивая риск венозных и артериальных тромбозов [40]. Согласно обновленным рекомендациям ведущих мировых организаций по менопаузе (Международное общество по менопаузе – International Menopause Society, IMS; Североамериканское общество по менопаузе – North American Menopause Society, NAMS; Российское общество акушеров-гинекологов), предпочтительными гестагенами в МГТ с точки зрения безопасности, в том числе онкологической, являются микронизированный прогестерон и дидрогестерон [34, 35, 41]. При этом биодоступность микронизированного прогестерона при пероральном либо трансдермальном применении низкая [35], поэтому именно дидрогестерон оптимален для пероральной МГТ. Это особенно удобно с учетом широких возможностей сочетания как пероральных, так и трансдермальных форм эстрогенов с пероральным дидрогестероном, в том числе наличия 4 фиксированных комбинаций для приема внутрь (группа препаратов Фемостон).

Вопрос времени начала и продолжительности гормональной терапии после хирургического и/или комбинированного лечения РЭ остается открытым. Во многих исследованиях МГТ начинали через 4–8 мес после операции. Ряд экспертов сходятся во мнении, что гормональную терапию необходимо начинать не ранее чем через 2 года стойкой клинической ремиссии. В данной ситуации следует учесть, что 2 года состояния резкого дефицита эстрогенов скажутся на предсказуемых других сопряженных рисках.

Саркома матки составляет менее 1% от всех злокачественных новообразований и включает лейомиосаркому, аденосаркому и саркому стромы эндометрия. Саркома матки относится к гетерогенным опухолям. Имеется недостаточно данных относительно безопасности назначения МГТ пациенткам с саркомой и серозным раком тела матки. В случае низкодифференцированной эндометриальной стромальной саркомы или рецептор-позитивной лейомиосаркомы матки после хирургического этапа лечения показана гормональная терапия гестагенами [32]. Данная

терапия предпочтительна при небольшом объеме опухоли и небыстром росте.

Заключение

Основные клинические данные свидетельствуют, что при использовании МГТ пациентками, перенесшими радикальную программу лечения РЭ, увеличения частоты рецидивирования и показателей смертности не происходит. Однако в настоящее время в нашей стране назначение терапии эстрогенами не является принятым в клинической практике.

В журнале «Climacteric» в 2010 г. опубликована статья, посвященная готовности врачей Германии назначать МГТ пациенткам с климактерическими симптомами и РЭ в анамнезе. В исследовании проводился опрос каждого участвующего врача-клинициста относительно терапевтического алгоритма действия в отношении пациенток с низким и/или высоким риском РЭ и симптомами индуцированной менопаузы. В работе проанализировано 420 анкет: 45,6% опрошенных специалистов в случае низкого риска и 75,4% в случае высокого риска ($p < 0,0001$) заявили, что МГТ абсолютно противопоказана. Только 12,9% врачей выразили готовность назначить МГТ; 81,9% отдали предпочтение негормональным препаратам (44,8% – фитоэстрогенам, 29,0% – селективным ингибиторам обратного захвата серотонина) [33]. Негормональные препараты для лечения симптомов климактерического синдрома неэффективны при тяжелой степени их выраженности и не обладают профилактическим влиянием в отношении остеопороза, сердечно-сосудистых осложнений, когнитивной функции и т.д. В России не проводилось подобных исследований, однако можно предположить, что и у нас проблемы медицинской лекарственной реабилитации онкологических пациентов окончательно не решены.

Никто не умер от вагинальной атрофии, дисфункции мочевого пузыря или приливов жара. Однако улучшение качества жизни пациенток после радикального хирургического лечения РЭ основывается на облегчении симптомов климактерического синдрома. Для окончательного ответа требуется крупный рандомизированный проспективный метаанализ всех исследований. Результаты имеющегося опыта использования МГТ при успешном излечении РЭ и низком риске рецидива не лишают пациентов возможности получить адекватную реабилитацию (IMS – 2016, NAMS – 2017 и Национальная всеобщая онкологическая сеть – 2018) [32, 34, 35]. При наличии информированного согласия и определения соотношения риска и пользы врачи могут рассмотреть вопрос о допустимости применения МГТ.

Литература/References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. / Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Zlo-kachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2016 g. (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNI OI im. P. A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. [in Russian]
- Думановская МР, Чернуха ГЕ, Бурменская ОВ и др. Вероятность неопластической трансформации при различных типах гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2013; 8: 56–62. / Dumanovskaya MR, Chernukha GE, Burmenskaya OV, et al. Veroyatnost' neoplasticheskoi transformatsii pri razlichnykh tipakh giperplazii endometriia. Akusherstvo i ginekologiya. 2013; 8: 56–62. [in Russian]
- Abbaszadegan MR, Asadzadeh Aghdayi H, Rastin F. Microsatellite Instability in Young Women with Endometrioid type Endometrial Cancer. Iranian J Publ Health 2009; 38 (3): 24–30.

4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 16–41. DOI: 10.1093/annonc/ndv484
5. Практические рекомендации «Рак тела матки и саркомы матки» RUSSCO. 2017; с. 172. / *Prakticheskie rekomendatsii "Rak tela matki i sarkomy matki"* RUSSCO. 2017; s. 172. [in Russian]
6. Нечушкина ВМ, Деньгина НВ, Коломиец ЛА и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и саркомы матки RUSSCO. 2017; с. 169. / *Nechushkina VM, Den'gina NV, Kolomiets LA i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka tela matki i sarkomy matki* RUSSCO. 2017; s. 169. [in Russian]
7. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International J Gynecol Obstet* 2006; 95 (Suppl. 1): 262.
8. Kleine W, Maier T, Geyer H, Pfeleiderer A. Estrogen and progesterone receptors in endometrial cancer and their prognostic relevance. *Gynecol Oncol* 1990; 38 (1): 59–65.
9. Shabani N, Kubin C, Kunze S. Prognostic significance of oestrogen receptor alpha (ERalpha) and beta (ERbeta), progesterone receptor A (PR-A) and B (PR-B) in endometrial carcinomas. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2434–44.
10. Peterson HB, Lee NC, Rubin GL. Genital neoplasia. In *Menopause: Physiology and Pharmacology*. Edited by DR Misbell. Chicago: Yearbook Medical Publishers, Inc. 1987; p. 275–98.
11. Shapero S, Kelly JP, Rosenberg L. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985; 313: 969–72.
12. Shiff I, Sela HK, Cramer D. Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. *Fertil Steril* 1982; 37: 79–82.
13. Gambacciani M, Monteleone P, Sacco A, Genazzani AR. Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer. *Best Practice Res Clin End Met* 2003; 17 (1): 139–47.
14. Schwartzbaum JA, Hulka BF, Fowler WC et al. The influence of exogenous estrogen use on survival after diagnosis of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 851–860.
15. Gambrell RD, Massey FW, Castaneda TA. Use of the progestogen challenge test to reduce the risk of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 732–8.
16. Beral V, Bull D, Reeves G. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365 (9470): 1543–51.
17. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304–13.
18. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 321–33.
19. Brinton LA, Lacey JV, Trimble EL. Hormones and endometrial cancer – new data from the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365 (9470): 1517–8.
20. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 477.
21. Creasman WT, Henderson D, Hinsbaw W. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 326–30.
22. Lee RB, Burk TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 189–91.
23. Baker DP. Estrogen-replacement therapy in patients with previous endometrial carcinoma. *Compr Ther* 1990; 16 (1): 28–35.
24. Bryant GW. Administration of estrogen to patients with a previous diagnosis of endometrial adenocarcinoma (Letter). *South Med J* 1990; 83: 725–6.
25. Suriano KA, McHale M, McLaren CE et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 955–60.
26. Barakat RR, Brundy BN, Spirtos NM et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II Endometrial cancer: a Gynaecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 587–92.
27. Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, Sever A. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 805–8.
28. Levgr M. Estrogen and combined hormone therapy for women after genital malignancies: a review. *J Reprod Med* 2004; 49 (10): 837–48.
29. Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2014; 50 (9): 1628–37. DOI: 10.1016/j.iejca.2014.03.006
30. Angioli R, Luvero D, Armento G, Capriglione S. Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia? *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 124: 51–60. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.02.005
31. Ульрих ЕА, Урманчиева АФ. Онкологические аспекты заместительной менопаузальной гормональной терапии. *Практич. онкология*. 2009; 10 (2): 76–83. / *Utrikh EA, Urmancbeeva AF. Onkologicheskie aspekty zamestitel'noi menopauzal'noi gormonal'noi terapii. Praktich. onkologiya*. 2009; 10 (2): 76–83. [in Russian]
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms Version 1. 2018.
33. Hancke K, Foeldi M, Zabradnik HP, Gitsch G. Estrogen replacement therapy after endometrial cancer: a survey of physicians' prescribing practice Gilbert & D. Denschlag. *J Climacteric* 2010; 13 (3): 271–7.
34. Baber RJ, Panay N, Fentonbe A. IMS Writing Group. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. <http://www.tandfonline.com/loi/icmt20>
35. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24 (7): 728–53.
36. Quereux C, Pornel B, Bergeron C, Ferenczy A. Continuous combined hormone replacement therapy with 1mg 17β-oestradiol and 5mg dydrogesterone (Femoston-conti): endometrial safety and bleeding profile. *Maturitas* 2006; 53: 299–305.
37. Bergeron C, Ferenczy A. Endometrial safety of continuous combined hormone replacement therapy with 17β-oestradiol (1 or 2 mg) and dydrogesterone. *Maturitas* 2001; 37: 191–9.
38. Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone: Protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas* 2010; 66: 201–5.
39. Stevenson JC, Panay N, Pexman-Fietl C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: Review of efficacy and safety. *Maturitas* 2013; 76: 10–21.
40. Кузнецов МР, Патышева ОВ. Менопаузальная гормональная терапия и сосудистые события: какова взаимосвязь? *Доктор.Ру*. 2018; 10 (154): 57–61. / *Kuznetsov MR, Papisheva OV. Menopauzal'naiia gormonal'naia terapiia i sosudistye sobytia: kakova vzaimosviaz? Doktor.Ru*. 2018; 10 (154): 57–61. [in Russian]
41. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации РООГ. 2016. / *Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny. Klinicheskie rekomendatsii ROAG*. 2016. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Якушевская Оксана Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: aluckyone777@gmail.com

Юреньева Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: syurenjeva@gmail.com

Протасова Анна Эдуардовна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, зав. учебной частью каф. онкологии, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова», проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова», рук. центра онкологии ООО «АВА-ПЕТЕР». E-mail: protasova1966@yandex.ru

Хабас Григорий Николаевич – канд. мед. наук, проф., рук. отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: g.khabas@list.ru

Думановская Мадина Равилевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: dumanovskaya@gmail.com

Значение прегравидарной подготовки и репродуктивных установок женщин г. Омска

Е.Н.Кравченко[✉], Р.А.Моргунов

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

[✉]kravchenko.en@mail.ru

Цель исследования – оценить значимость прегравидарной подготовки и исходы течения беременности и родов в зависимости от репродуктивных установок женщин г. Омска.

Методы исследования. В исследование включены 92 женщины, которые были разделены на группы: группа А (n=43) – женщины, чья беременность являлась запланированной; группа В (n=49) – женщины, беременность которых наступила случайно. Каждая группа была поделена на подгруппы в зависимости от возраста: от 18 до 30 и от 31 до 49 лет. На каждую пациентку, включенную в исследование, заполнена специально разработанная карта. Было проведено интервьюирование данных пациенток в БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр».

Результаты. Сравнительный анализ позволил выявить взаимосвязь между прегравидарной подготовкой, репродуктивными установками женщин фертильного возраста и особенностью течения беременности и родов у данных пациенток.

Выводы. Большинство женщин фертильного возраста находятся в браке: в подгруппе АА – 25 (96,2%), АВ – 13 (76,5%), ВА – 25 (92,6%), ВВ – 20 (91,0%). Превалирующее число женщин фертильного возраста имели один аборт и более: в подгруппе АА – 12 (46,2%), АВ – 6 (35,3%), в подгруппах сравнения ВА – 8 (29,6%), ВВ – 6 (27,3%). Более 1/2 опрошенных женщин фертильного возраста имеют в анамнезе нелеченую патологию шейки матки (от 40,8% до 64,7%). Период гестации у женщин, планирующих беременность, в большинстве наблюдений протекал без осложнений: в подгруппе АА – 13 (50,0%), АВ – 11 (64,7%). Наиболее распространенной причиной осложненного течения беременности, наступившей случайно, является угроза самопроизвольного выкидыша: в подгруппе ВА – 15 (55,6%), ВВ – 16 (72,7%). Неосложненное течение родов чаще [подгруппа АА – 19 (73,0%), АВ – 12 (70,6%)] наблюдалось у женщин, которые имели мотивацию на рождение здорового ребенка и беременность которых была запланирована.

Ключевые слова: репродуктивные установки, прегравидарная подготовка, фертильный возраст.

Для цитирования: Кравченко Е.Н., Моргунов Р.А. Значение прегравидарной подготовки и репродуктивных установок женщин г. Омска. Гинекология. 2018; 20 (6): 48–52. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180076

Classical Article

Appreciation of the importance of pregravid preparation and reproductive attitudes of women of childbearing age in the city of Omsk

E.N.Kravchenko[✉], R.A.Morgunov

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12

[✉]kravchenko.en@mail.ru

Abstract

The aim of the study. Assess the importance of pregravid preparation and outcomes of pregnancy and childbirth, depending on the reproductive attitudes of women in the city of Omsk.

Materials and methods. The study included 92 women who were divided into groups: group A (n=43) – women whose pregnancy was planned; group B (n=49) – women whose pregnancy occurred accidentally. Each group was divided into subgroups depending on age: from 18 to 30 and from 31 to 49 years. For each patient included in the study, a specially designed map was filled out. These patients were interviewed at the City Clinical Perinatal Center.

Results. Comparative analysis revealed the relationship between the reproductive settings of women of childbearing age and the peculiarity of the course of pregnancy and childbirth in these patients.

Summary. The majority of women of fertile age are married: in subgroup AA – 25 (96.2%), AB – 13 (76.5%), BA – 25 (92.6%), BB – 20 (91.0%). The predominant number of women of fertile age have one or more abortions: in subgroup AA – 12 (46.2%), AB – 6 (35.3%), in subgroups of comparison BA – 8 (29.6%), BB – 6 (27.3%). More than half of the women of fertile age surveyed have a history of untreated cervical pathology (from 40.8% to 64.7%). The course of pregnancy in women planning pregnancy in most cases proceeded without complications: in subgroup AA – 13 (50.0%), AB – 11 (64.7%). The most common cause of complicated pregnancy in women whose pregnancy occurred accidentally is the threat of spontaneous miscarriage: in subgroup BA – 15 (55.6%), BB – 16 (72.7%). The uncomplicated course of labor more often [subgroup AA – 19 (73.0%), AB – 12 (70.6%)] was observed in women whose pregnancy was planned and they were motivated to give birth to a healthy child.

Key words: reproductive attitudes, pregravid preparation, childbearing age.

For citation: Kravchenko E.N., Morgunov R.A. Appreciation of the importance of pregravid preparation and reproductive attitudes of women of childbearing age in the city of Omsk. Gynecology. 2018; 20 (6): 48–52. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180076

В настоящее время в России наблюдается низкий уровень рождаемости, значительно уступающий уровню, необходимому для простого воспроизводства населения. Характер рождаемости определяется массовым распространением малодетности (1–2 ребенка), сближением параметров рождаемости городского и сельского населения, откладыванием рождения первого ребенка, ростом внебрачной рождаемости [1]. Повышенный интерес государства к демографической ситуации охватил уже 10-летний период. Комплекс предпринимаемых на правительственном уровне мер направлен на повышение рождаемости, снижение уровня смертности и увеличение ожидаемой продолжительности жизни, регулирование миграционных процессов, улучшение здоровья нации [2]. Немаловажную роль в достижении поставленных целей и задач развития любого государства играет его население. От тенденций демографического развития зависят объем трудовых ресурсов, экономический потенциал, конкурен-

тоспособность, политическая стабильность [3]. Репродуктивные установки девушек определяют их репродуктивное поведение, состояние репродуктивного здоровья и репродуктивный потенциал. Вследствие этого изучение репродуктивных установок является исходным показателем, определяющим все последующие этапы становления фертильного статуса женщины.

По существу, репродуктивная установка включает в себя установки девушек на число детей вообще, а также установки на предпочитаемые интервалы рождения детей и проведение контрацептивных мер [4]. Создавая семью и начиная планировать беременность, молодые люди уже имеют определенные устоявшиеся ожидания и представления о том, как будут реализованы основные семейные роли отца и матери, каким образом они будут выстраивать отношения с ребенком, у них формируются определенные ожидания относительно пола ребенка. Однако при этом нельзя отрицать и то, что некоторые женщины сталкиваются с не-

запланированной беременностью, что также накладывает определенный отпечаток на формирование у них отношения к будущему ребенку [5]. Как показывают многочисленные социальные-психологические исследования, нежелание иметь детей связано не с материальным положением семьи, а с духовно-нравственным кризисом. В обществе происходит трансформация традиционных семейных ценностей. Выбор молодежи все чаще падает на достижение карьерного роста, при этом создание семьи откладывается до улучшения социальных и бытовых условий, а репродуктивный возраст отодвигается с 20–25 до 30–35 лет. Кроме того, современная молодежь утрачивает ценностное отношение к вступлению в брак, предпочитая вступать во внебрачные сексуальные отношения в несовершеннолетнем возрасте, не задумываясь об их последствиях [6]. Одним из путей решения проблемы является формирование у городских жительниц установок на рождение детей и, следовательно, неприятие такой меры, как прерывание беременности [7]. Известно, что прерывание первой беременности увеличивает риск возникновения онкопатологии молочной железы и женских половых органов. Согласно статистическим данным, в мире 40% женщин делают аборт по собственному желанию, 23% – по социально-экономическим причинам, а оставшиеся 37% приходятся на пороки развития плода и угрозу здоровья матери [8].

Контрацепция является важной составляющей программы планирования семьи и предполагает использование различных методов, благодаря которым вероятность зачатия значительно снижается или даже сводится к нулю [9]. В Российской Федерации гормональная контрацепция не является основным методом регулирования рождаемости [10]. В то же время опрос россиянок 18–45 лет показал, что они достаточно активно пользуются контрацепцией (все методы – 85%, современные – 68%). Это совпадает с данными World Abortion Policies (80 и 60% соответственно), выше среднемирового показателя (63 и 57%), а также сопоставимо с показателями развитых стран (72 и 62%), максимальный из которых отмечен в Норвегии (88 и 82%) [11, 12]. Риск развития побочных эффектов и нежелательных явлений гормональной контрацепции не исключает необходимость контроля за деторождением у лиц, страдающих заболеваниями и состояниями, которые создают угрозу жизни и здоровью при наступлении непланируемой беременности, в том числе у девушек-подростков [13].

Одним из основных направлений улучшения демографической ситуации в стране являются укрепление репродуктивного здоровья и сохранение детородной функции женщины, что непосредственно связано с уменьшением числа аборт, профилактика которых напрямую связана с применением современных методов контрацепции для предупреждения нежелательной беременности [14, 15]. Для дальнейшего повышения эффективности борьбы с абортами необходима совместная работа, направленная на усиление воспитательной работы среди молодежи, в частности среди школьников (пропаганда семейных ценностей, ответственного отношения к родителству); включение в курс обучения студентов высших и средних медицинских образовательных учреждений вопроса о методиках консультирования для профилактики абортов [16].

Контрацепция, являясь методом планирования семьи, одновременно может считаться способом предупреждения аборта и связанных с ним осложнений, а следовательно, имеет не только медицинское, но и социальное значение. Заинтересованность в успешном окончании учебы, карьерные устремления в большинстве случаев заставляют женщин откладывать рождение ребенка, по крайней мере, до получения образования. Следовательно, их контрацептивное поведение должно быть оптимизировано в отношении условий жизни и перспектив карьеры и репродукции [17]. Однако, несмотря на большое количество научно-исследовательских работ, посвященных изучению материнства и беременности, остается открытым вопрос об особенностях отношения к детям, представлении о будущем материнстве у женщин, находящихся на этапе планирования материнства, и у беременных женщин с учетом фактора запланированности беременности.

Планирование семьи – это совокупность социально-экономических, правовых, медицинских мероприятий, направленных на рождение желанных для семьи, здоровых детей, профилактику абортов, сохранение репродуктивного здоровья, достижение гармонии в браке. Целями планирования семьи являются рождение желанных детей, снижение частоты незапланированных беременностей и искусственных абортов, материнской и перинатальной смертности [18]. Здоровье ребенка начинает формироваться во внутриутробном периоде и во многом определяется здоровьем родителей и течением беременности. Прегравидарная подготовка необходима всем парам, планирующим беременность, но особое значение она приобретает при отягощенном репродуктивном анамнезе (бесплодие разного генеза, невынашивание беременности, репродуктивные потери) [19].

Цель исследования – оценить значимость прегравидарной подготовки и исходы течения беременности и родов в зависимости от репродуктивных установок женщин г. Омска.

Методы

Экспериментальная выборка состоит из двух групп женщин в возрасте от 18 до 49 лет: группа А (n=43) – женщины, чья беременность являлась запланированной; группа В (n=49) – женщины, беременность которых не являлась запланированной. На каждую пациентку, включенную в исследование, заполнена специально разработанная карта. Было проведено интервьюирование 92 пациенток в БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр». При сборе анамнеза изучались возраст, половая функция (возраст начала половой жизни), наличие в анамнезе заболеваний органов малого таза, шейки матки, семейное положение, используемые методы контрацепции, продолжительность использования, вредные привычки, также оценивали время наступления беременности после отмены контрацептивов.

Все пациентки после интервьюирования были распределены на основную группу и группу сравнения, каждая из которых была разделена по возрасту на две подгруппы. Основную группу составили женщины репродуктивного возраста (n=43), которые планировали беременность и проходили прегравидарную подготовку. Критерии включения в основную группу: женщины фертильного возраста с желанной беременностью и реализуемой прегравидарной подготовкой. Критерии исключения из основной группы: женщины фертильного возраста, не планирующие беременность и не проходившие прегравидарную подготовку; возраст моложе 18 и старше 49 лет. В подгруппу АА были включены женщины в возрасте 18–30 лет, АВ – 31–49 лет. Группу сравнения составили женщины репродуктивного возраста (n=49), не планирующие беременность и не проходившие прегравидарную подготовку. В подгруппу сравнения ВА были включены женщины в возрасте 18–30 лет, ВВ – 31–49 лет.

Карта исследования состояла из 47 вопросов, где наибольшее внимание уделялось акушерско-гинекологическому анамнезу. Каждая пациентка была извещена о том, что в данном исследовании будут анализироваться результаты обследования и ответы на вопросы, фамилия и другие персональные данные не будут разглашены. Выполненная работа не ущемляла права, не подвергала опасности обследованных пациентов и осуществлялась с их информированного предварительного согласия на использование медицинской документации в научно-исследовательской работе.

Результаты и обсуждение

Большинство женщин, отвечая на вопрос об их семейном положении на данный момент, отмечают, что находятся в отношениях. В подгруппе АА 25 (96,2%) женщин, АВ – 13 (76,5%) состоят в браке, как и в подгруппах сравнения: ВА – 25 (92,6%), ВВ – 20 (91,0%). Из этого следует, что для женщины важно чувствовать поддержку и заботу со стороны супруга, и это не может не повлиять на отношение матери к будущему ребенку. При изучении используемых методов

Таблица 1. Анализ методов контрацепции, применяемых женщинами исследуемых подгрупп

Методы контрацепции	Группа А		Группа В	
	подгруппа АА (n=26)	подгруппа АВ (n=17)	подгруппа ВА (n=27)	подгруппа ВВ (n=22)
Барьерный	9 (34,6%)	6 (35,3%)	15 (55,6%)	10 (45,5%)
Прерванный половой акт	2 (7,7%)	2 (11,8%)	7 (25,9%)	6 (27,3%)
Календарный	2 (7,7%)	0 (0%)	2 (7,4%)	1 (4,5%)
Этинилэстрадиол + дроспиренон	3 (11,5%)	3 (17,6%)	2 (7,4%)	2 (9,2%)
Внутриматочная спираль	1 (3,8%)	3 (17,6%)	1 (3,7%)	1 (4,5%)
Этинилэстрадиол + гестоден	1 (3,8%)	1 (5,6%)	0 (0%)	1 (4,5%)
Этинилэстрадиол + хлормадинона ацетат	2 (7,7%)	1 (5,6%)	0 (0%)	1 (4,5%)
Этинилэстрадиол + этонгестрел	6 (23,2%)	1 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Сравнение между группами	Df=7; $\chi^2=16,15$; $p=0,021^*$			
Сравнение между подгруппами внутри группы	Df=7; $\chi^2=5,9$; $p=0,55$		Df=7; $\chi^2=4,1$; $p=0,77$	
Сравнение всех подгрупп	Df=21; $\chi^2=27,2$; $p=0,17$			
*Здесь и далее в табл. 4 – различия статистически значимы при $p<0,05$ (критерий χ^2).				

Таблица 2. Характеристика методов контрацепции, применяемых женщинами исследуемых подгрупп после аборта

Контрацепция после аборта	Группа А		Группа В	
	подгруппа АА (n=14)	подгруппа АВ (n=8)	подгруппа ВА (n=10)	подгруппа ВВ (n=12)
Барьерный	4 (28,6%)	2 (25,0%)	6 (60,0%)	4 (68,2%)
Этинилэстрадиол + этонгестрел	4 (28,6%)	1 (12,5%)	2 (20,0%)	0 (0%)
Этинилэстрадиол + дроспиренон	3 (21,4%)	3 (37,5%)	1 (10,0%)	1 (8,3%)
Этинилэстрадиол + дезогестрел	2 (14,3%)	1 (12,5%)	1 (10,0%)	1 (8,3%)
Нет	1 (7,1%)	1 (12,5%)	0 (0%)	6 (50,0%)
Сравнение между группами	Df=4; $\chi^2=6,5$; p=0,17			
Сравнение между подгруппами внутри группы	Df=4; $\chi^2=1,3$; p=0,87		Df=4; $\chi^2=8,3$; p=0,08	
Сравнение всех подгрупп	Df=12; $\chi^2=18,1$; p=0,11			
Примечание: нет различий между подгруппами.				

Таблица 3. Характеристика гинекологического анамнеза групп женщин фертильного возраста

Гинекологический анамнез	Группа А		Группа В	
	подгруппа АА (n=26)	подгруппа АВ (n=17)	подгруппа ВА (n=27)	подгруппа ВВ (n=22)
Неотягощен	13 (50,0%)	11 (64,7%)	6 (22,2%)	3 (13,7%)
Аднексит	4 (15,4%)	0 (0%)	1 (3,7%)	3 (13,7%)
Патология шейки матки	4 (15,4%)	3 (17,6%)	18 (66,7%)	13 (59,1%)
Бесплодие	1 (3,8%)	1 (5,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Миома матки	2 (7,7%)	1 (5,9%)	1 (3,7%)	1 (4,5%)
Эндометриоз	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,7%)	1 (4,5%)
Киста яичника	2 (7,7%)	1 (5,9%)	0 (0%)	1 (4,5%)
Сравнение между группами	Df=6; $\chi^2=8,4$; $p=0,22$			
Сравнения между подгруппами внутри группы	Df=5; $\chi^2=3,2$; $p=0,66$		Df=5; $\chi^2=8,0$; $p=0,16$	
Сравнение всех подгрупп	Df=18; $\chi^2=20,5$; $p=0,31$			

контрацепции для предупреждения нежелательной беременности было выяснено, что гормональная контрацепция, к сожалению, не является лидирующим методом (табл. 1).

При анализе гинекологического анамнеза женщин выяснено, что большинство женщин перенесли один аборт и более, что негативно сказывается как на демографической ситуации в целом, так и на репродуктивном здоровье каждой женщины. В подгруппе АА 12 (46,2%) женщин, АВ – 6 (35,3%) перенесли один аборт, в подгруппах сравнения ВА – 8 (29,6%), ВВ – 6 (27,3%). Также анализировали и методы контрацепции, применяемые женщинами репродуктивного возраста после аборта. Лидирующими методами предупреждения нежелательной беременности являются разные методы, но не гормональная контрацепция (табл. 2).

Важным аспектом репродуктивного здоровья женщины фертильного возраста является отсутствие хронических заболеваний органов малого таза. Большинство женщин, не прошедших прегравидарную подготовку, имеют в анамнезе патологию шейки матки без лечения (цервицит, эндометриоз, истинная эрозия шейки матки); табл. 3.

Женщины обеих подгрупп исследования становились на учет по беременности в женскую консультацию по месту жительства в сроки от 6 до 10 нед беременности: в подгруппе АА – 20 (76,9%) женщин, АВ – 12 (70,6%), в подгруппах сравнения ВА – 20 (74,1%), ВВ – 13 (77,3%). Период гестации у женщин, которые планировали беременность и были мотивированы на рождение здорового ребенка, протекал в большинстве случаев без осложнений, в отличие от

Таблица 4. Характеристика течения беременности женщин фертильного возраста

Течение беременности	Группа А		Группа В	
	подгруппа АА (n=26)	подгруппа АВ (n=17)	подгруппа ВА (n=27)	подгруппа ВВ (n=22)
Без осложнений	18 (69,3%)	12 (70,5%)	5 (18,5%)	4 (18,3%)
Угроза самопроизвольного выкидыша	2 (7,7%)	2 (11,8%)	15 (55,6%)	16 (72,7%)
Плацентарная недостаточность	2 (7,7%)	1 (5,9%)	2 (7,4%)	1 (4,5%)
Угроза преждевременных родов	1 (3,8%)	1 (5,9%)	1 (3,7%)	0 (0%)
Отеки, вызванные беременностью	3 (11,5%)	1 (5,9%)	4 (14,8%)	1 (4,5%)
Сравнение между группами	Df=4; $\chi^2=16,9$; $p=0,002^*$			
Сравнение между подгруппами внутри группы	Df=4; $\chi^2=1,3$; $p=0,87$		Df=4; $\chi^2=4,0$; $p=0,41$	
Сравнение всех подгрупп	Df=12; $\chi^2=23,1$; $p=0,027^*$			

женщин групп сравнения, беременность которых наступила случайно и была не запланирована (угроза самопроизвольного выкидыша, отеки, вызванные беременностью), следовательно, отсутствовала прегравидарная подготовка: чаще незапланированная беременность протекала с угрозой самопроизвольного выкидыша (табл. 4).

Также оценивалось течение родов в зависимости от репродуктивных установок женщин фертильного возраста. В результате исследования установлено, что у женщин, планирующих беременность, превалировало неосложненное течение родов: подгруппа АА – 19 (73,0%), АВ – 12 (70,6%), в группах сравнения наблюдался более высокий процент осложненного течения родов: подгруппа ВА 13 (48,1%), ВВ – 8 (46,4%).

Выводы

1. Большинство женщин фертильного возраста находятся в браке: в подгруппе с желанной беременностью до 30 лет – 25 (96,2%), в подгруппе 31–49 лет – 13 (76,5%); в подгруппе со случайно наступившей беременностью до 30 лет – 25 (92,6%), 31–49 лет – 20 (91,0%).
2. Преобладающее число женщин фертильного возраста имеют в анамнезе один аборт и более: в подгруппе с желанной беременностью и проведенной прегравидарной подготовкой до 30 лет – 12 (46,2%), в подгруппе 31–49 лет – 6 (35,3%); в подгруппах сравнения (без прегравидарной подготовки) соответственно 8 (29,6%) и 6 (27,3%).
3. Более 1/2 опрошенных женщин фертильного возраста, не прошедших прегравидарную подготовку, из гинекологических заболеваний в анамнезе имеют нелеченую патологию шейки матки: цервицит, эндоцервицит, эрозию шейки матки (66,7%).
4. Период гестации у женщин, планирующих беременность, в большинстве случаев протекал без осложнений (55,8%).
5. Наиболее распространенной причиной осложненного течения беременности у женщин, беременность которых наступила случайно, является угроза самопроизвольного выкидыша: до 30 лет – 15 (55,6%), в 31–49 лет – 16 (72,7%).
6. Неосложненное течение родов чаще (72,1%) наблюдалось у женщин, беременность которых была запланирована и которые были мотивированы на рождение здорового ребенка.

Литература/References

1. Кутявина Е.Е., Курашнев А.В., Мифтахова А.Г. Ответственное деторождение в репродуктивных установках современных женщин. *Вестн. Нижегородского университета им. Н.И.Лобачевского. Социальные науки*. 2014; 2 (34): 81–7. / Kutavina E.E., Kurashnev A.V., Miftakhova A.G. Otvetstvennoe detorozhdenie v reproduktivnykh ustanovkakh sovremennykh zhenshchin. *Vestn. Nizhegorodskogo universiteta im. N.I.Lobachevskogo. Sotsial'nye nauki*. 2014; 2 (34): 81–7. [in Russian]
2. Шишкова М.А. Мониторинг репродуктивных установок населения северных регионов России. *Историческая демография*. 2017; 2 (20): 66–71. / Shishkova M.A. Monitoring reproduktivnykh ustanovok naseleniya severnykh regionov Rossii. *Istoricheskaya demografiya*. 2017; 2 (20): 66–71. [in Russian]

3. Таницева Д.А., Нови И.Н. Анализ репродуктивного поведения в жизненных установках населения города Таганрога. *Вестн. Таганрогского института управления и экономики*. 2018; 1 (27): 119–22. / Tanitseva D.A., Novi I.N. Analiz reproduktivnogo povedeniia v zbiznennykh ustanovkakh naseleniia goroda Taganroga. *Vestn. Taganrogskego instituta upravleniia i ekonomiki*. 2018; 1 (27): 119–22. [in Russian]
4. Рыжова Н.К., Борисова З.К. Репродуктивные установки и сексуальное поведение подростковой популяции. *Мед. альманах*. 2009; 4 (9): 108–11. / Ryzhova N.K., Borisova Z.K. Reprodukivnye ustanovki i seksual'noe povedenie podrostkovoi populiatsii. *Med. al'manakh*. 2009; 4 (9): 108–11. [in Russian]
5. Чжен И.Н., Ахметова Д.Р. Отношение к будущему ребенку на этапе планирования материнства и во время беременности. *Вестн. Кыргызского-Российского славянского университета*. 2016; 16 (8): 159–64. / Chzhen I.N., Akhmetova D.R. Otnoshenie k budushchemu rebenku na etape planirovaniia materinstva i vo vremia beremennosti. *Vestn. Kirgyskogo-Rossiiskogo slavianskogo universiteta*. 2016; 16 (8): 159–64. [in Russian]
6. Кононова Е.Н. Проблема отношения к абортam у современной молодежи. *Актуальные вопросы социальной работы с различными категориями населения: материалы конференции*. Киров, 2017; с. 197–206. / Kononova E.N. Problema otnosheniia k abortam u sovremennoi molodezbi. *Aktual'nye voprosy sotsial'noi raboty s razlichnymi kategoriyami naseleniia: materialy konferentsii*. Kirov, 2017; s. 197–206. [in Russian]
7. Кураков Д.А., Бондаренко А.С., Шестаков А.А. Социальный профиль отношения к абортam жительниц крупного промышленного города. *Социология города*. 2014; 4: 37–44. / Kurakov D.A., Bondarenko A.S., Shestakov A.A. Sotsial'nyi profil' otnosheniia k abortam zhitel'nic krupnogo promyslennogo goroda. *Sotsiologiya goroda*. 2014; 4: 37–44. [in Russian]
8. Shab I, Abman E. Unsafe abortion: global und regional incidence, trends, consequences, and challenges. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31 (12): 1149–58.
9. Юрьев В.К., Сердюков А.Г., Теблеев Ц.М. и т.д. *Контрацептивное поведение женщин республики Калмыкия*. Педиатр. 2016; 7 (2): 79–84. / Yuriev V.K., Serdiukov A.G., Tebleev Ts.M. i t.d. *Kontratseptivnoe povedenie zhenshchin respublikii Kalmykiia*. *Pediatr*. 2016; 7 (2): 79–84. [in Russian]
10. Моргунов Р.А., Кравченко Е.Н. Возможности комбинированных оральных контрацептивов. *Актуальные вопросы медицины в современных условиях: сб. науч. тр. По итогам III междунар. НПК*. СПб, 2017; с. 21–6. / Morgunov R.A., Kravchenko E.N. Vozmozhnosti kombinirovannykh oral'nykh kontratseptivov. *Aktual'nye voprosy meditsiny v sovremennykh usloviakh: sb. nauch. tr. Po itogam III mezhduunar. NPK*. SPb, 2017; s. 21–6. [in Russian]
11. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Н.Серова и др. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 1136. / *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii*. Pod red. V.N.Serova i dr. 3-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2016; s. 1136. [in Russian]
12. World abortion policies. Unated Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. 2013. / www.un.org
13. Уварова Е.В., Спиридонова Н.В., Казакова А.В. Взаимосвязь знаний о контрацепции и применение ее среди девочек-подростков средних специальных учреждений г. Самары. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2016; 3 (68): 85–95. / Uvarova E.V., Spi-

- ridonova N.V., Kazakova A.V. Vzaimosv'яз' znanii o kontratseptsii i primeneniye ee sredi devochek-podrostkov srednikh spetsial'nykh uchebnykh g. Samary. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov*. 2016; 3 (68): 85–95. [in Russian]
14. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А. и т.д. Репродуктивное здоровье девочек и девушек г. Москвы. Предложения по сохранению репродуктивного потенциала. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016; 2 (67): 13–4. / Adamian L.V., Sibirskaya E.V., Bogdanova E.A. i t.d. Reproaktivnoe zdorov'e devochek i devushek g. Moskvy. Predlozheniia po sokhraneniui reprodutivnogo potentsiala. Reprodukativnoe zdorov'e detei i podrostkov. 2016; 2 (67): 13–4. [in Russian]
15. Синчихин С.П., Мамиев О.Б. Социально-медицинские аспекты прерывания нежеланной беременности. Эффективная фармакология. 2013; 51: 30–5. / Sinchikhin S.P., Mamiev O.B. Sotsial'no-meditsinskie aspekty preryvaniia nezbelannoi beremennosti. Effektivnaia farmakologiya. 2013; 51: 30–5. [in Russian]
16. Филиппов О.С., Токкова З.З., Гата А.С. и др. Аборт: особенности статистики в федеральных округах России. Гинекология. 2016; 18 (1): 92–6. / Filippov O.S., Tokova Z.Z., Gata A.S. et al. Abortion: features of statistics in Federal districts of Russia. Gynecology. 2016; 18 (1): 92–6 [in Russian]
17. Кравченко Е.Н., Мордык А.В., Пузырева Л.В. и т.д. Гормональная контрацепция у пациенток групп риска (Обзор литературы). Проблемы репродукции. 2016; 22 (1): 60–6. / Kravchenko E.N., Mor-dyk A.V., Puzyreva L.V. i t.d. Gormonal'naiia kontratseptsiiia u patsientok grupp riska (Obzor literatury). Problemy reproduksii. 2016; 22 (1): 60–6. [in Russian]
18. Гладких П.В., Антонова Е.В., Гаврилова С.В. Планирование беременности. Вестн. научных конференций. 2018; 4–1 (32): 29–31. / Gladkikh P.V., Antonova E.V., Gavrilova S.V. Planirovanie beremennosti. Vestn. nauchnykh konferentsii. 2018; 4–1 (32): 29–31. [in Russian]
19. Бахарева И.В. Современная прегравидарная подготовка: комплексный подход. РМЖ. 2017; 25 (12): 889–94. / Bakhareva I.V. Sovremennaiia pregravidarnaia podgotovka: kompleksnyi podkhd. RMZh. 2017; 25 (12): 889–94. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кравченко Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии последипломного образования ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: kravchenko.en@mail.ru
Моргунов Роман Андреевич – соискатель кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ОмГМУ, акушер-гинеколог и зам. главного врача по КЭР ООО «ИВИС». E-mail: roman15_02@mail.ru

Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита

К.Г.Серебренникова[✉], Н.А.Арутюнян, А.И.Алехин

ФГБУЗ «Центральная клиническая больница Российской академии наук». 117593, Россия, Москва, Литовский б-р, д. 1А
✉klaraserebrennikova@mail.ru

В настоящее время актуальность проблемы хронического эндометрита имеет медицинское и социальное значение, поскольку приводит к нарушению репродуктивной функции. Среди факторов риска отмечаются преобладание внутриматочных вмешательств и воспалительные осложнения после родов и аборт. Длительная персистенция инфекционных агентов в эндометрии при хроническом эндометрите приводит к выраженным изменениям в структуре и функции ткани, вызывает пролиферативные нарушения, а также нарушения в циклической трансформации. Морфофункциональное повреждение эндометрия является причиной не только бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, невынашивания беременности, но также снижения качества жизни женщин из-за хронического болевого синдрома, диспареунии, маточных кровотечений и выделений из половых путей. Своевременная и точная диагностика – залог успешного восстановления репродуктивной функции. Лечение хронического эндометрита представляет собой комплексный, поэтапный процесс. Одним из новых методов является фотодинамическая терапия, которая приводит к развитию фотохимической реакции, разрушающей бактериальные и опухолевые клетки, а также оказывает противовирусный эффект.

Ключевые слова: эндометрит, бесплодие, фотодинамическая терапия, рецептивность, невынашивание.

Для цитирования: Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. Гинекология. 2018; 20 (6): 53–59. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070

Review

Diagnosis and clinical criteria for chronic endometritis

K.G.Serebrennikova[✉], N.A.Arutyunyan, A.I.Alekhin

Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. 117593, Russian Federation, Moscow, Litovskii b-r, d. 1A

✉klaraserebrennikova@mail.ru

Abstract

Currently, the urgency of the problem of chronic endometritis is of medical and social importance, since it leads to impaired reproductive function. Among the risk factors there is a predominance of intrauterine devices and inflammatory complications after childbirth and abortion. Prolonged persistence of infectious agents in the endometrium in chronic endometritis leads to marked changes in the structure and function of the tissue, causes proliferative disorders, as well as disorders in cyclic transformation. Morphofunctional damage to the endometrium is not only the cause of infertility, unsuccessful attempts of in vitro fertilization (IVF) and embryo transfer (PE), miscarriage, and a decrease in the quality of life of women due to chronic pain, dyspareunia, uterine bleeding and discharge from the genital tract. Timely and accurate diagnosis is key to the success of the restoration of reproductive function. Treatment of chronic endometritis is a complex, phased process. One of the new methods is photodynamic therapy, which leads to the development of a photochemical reaction that destroys bacterial and tumor cells, and also has an antiviral effect.

Key words: endometritis, infertility, photodynamic therapy, receptivity, miscarriage.

For citation: Serebrennikova K.G., Arutyunyan N.A., Alekhin A.I. Diagnosis and clinical criteria for chronic endometritis. Gynecology. 2018; 20 (6): 53–59. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070

Морфофункциональное состояние эндометрия в репродуктивном периоде имеет большое значение, что необходимо не только для наступления беременности, но и для вынашивания плода. Многочисленные исследования были посвящены этиологии разных форм патологических изменений эндометрия, особое внимание придавалось его анатомической и гистологической структуре. В структуре патологических изменений эндометрия первое место занимает хронический эндометрит – ХЭ (E.Johnston-MacAnanny и соавт., 2010).

ХЭ – клинко-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным фактором возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки [1, 2].

ХЭ как отдельная нозологическая форма впервые выделен в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 9-го пересмотра в 1975 г. Это заболевание встречается преимущественно у женщин репродуктивного возраста.

У пациенток с бесплодием 1-е место занимает ХЭ, который наблюдается у 65,2% женщин [3]. По данным разных авторов частота ХЭ у больных с патологией репродуктивной системы: M.Farooki (1967 г.) – 19,2%, В.И.Бодяжина (1978 г.) – 2,32%, L.Van Bogaert (1979 г.) – 10%, H.Skensved (1991 г.) – 2,5%, Б.В.Леонов, В.И.Кулаков (2000 г.) – 21,5%, И.Е.Корнеева (2003 г.) – 12,4%, В.С.Корсаки и соавт. (2005 г.) – 68,4%, В.М.Сидельникова (2002 г.) – 73,1%, К.Г.Серебренникова (2009 г.) – 30,1%.

При этом у пациенток с несколькими неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и

переноса эмбриона (ПЭ) частота ХЭ возрастает до 60% и более [4]. Наибольшие показатели распространенности ХЭ отмечены у больных с привычным невынашиванием беременности, при этом частота составляет до 73% [5].

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра ХЭ относится к N71 «Воспалительные болезни матки, кроме шейки матки: эндо(мио)метрит, метрит, миометрит, пиометрит, абсцесс матки» [6]:

- N71.1. Острые.
- N71.2 Хронические.
- N71.9 Неуточненные.

Классифицируют ХЭ по морфологическому и этиологическому фактору. В.П.Сметник и соавт. [7] выделяет следующие морфологические варианты ХЭ:

- **атрофический** (отмечаются атрофия желез, фиброз стромы, инфильтрация ее лимфоидными элементами);
- **кистозный** (фиброзная ткань сдавливает протоки желез, содержимое их сгущается, и образуются кисты);
- **гипертрофический** (слизистая оболочка в результате хронического воспаления подвергается гиперплазии).

Наиболее приемлемой является классификация по этиологическому фактору С.Buckley, Н.Fox (2002 г.), согласно которой выделяют [6, 8]:

- **Неспецифический ХЭ:** при проведении бактериологического исследования в клетках слизистой оболочки тела матки специфическая флора не выявляется. Данная форма ХЭ, как правило, развивается у пациенток на фоне использования внутриматочных контрацептивов, при бактериальном вагинозе, после облучения органов малого таза, у ВИЧ-инфицированных.

• **Специфический ХЭ:** при исследовании биоптата эндометрия выявляют хламидии (*Chlamydia trachomatis*), вирусы (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека, энтеровирусы), бактериальную флору (*Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Treponema pallidum*), микоплазмы (*Mycoplasma hominis*), грибы (*Candida*, *Cryptococcus glabratus*), простейших (*Toxoplasma gondii*, *Schistosoma haematobium*) и паразитов (*Enterobius vermicularis*).

ХЭ может быть вызван множеством инфекционных агентов, в числе которых бактерии, вирусы и паразиты. Данные литературы, касающиеся значения роли инфекционных агентов в развитии заболевания, противоречивы. В большинстве случаев причина ХЭ остается неизвестной. Чаще всего именно неспецифический ХЭ является причиной возникновения бесплодия [9].

Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии при ХЭ приводит к выраженным изменениям в структуре и функции ткани, вызывает нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации, препятствуя нормальной имплантации и плацентации, формируя патологический ответ на беременность [10].

В настоящее время ХЭ рассматривается как аутоиммунный процесс, индуцированный инфекцией, в дальнейшем протекающий как самоподдерживающаяся патологическая реакция. Существенная роль в развитии ХЭ принадлежит нарушениям местного и общего иммунитета, манифестирующим воспалительным осложнениям после родов и аборт, инфекционным поражениям шейки матки и влагалища. Длительная стимуляция иммунокомпетентных клеток эндометрия инфекционным возбудителем приводит к декомпенсации регуляторных механизмов локального гомеостаза, что поддерживает персистенцию инфекционного процесса. Хроническая активация клеточных и гуморальных воспалительных реакций сопровождается повышенной выработкой цитокинов и других биологически активных веществ, обуславливающих нарушения микроциркуляции, экссудацию и отложение фибрина в строме эндометрия, что формирует соединительнотканые фиброзные спайки в строме и/или внутриматочные синехии различной степени выраженности.

В литературе не существует единого мнения в отношении клинической картины ХЭ. Часто он протекает бессимптомно, но даже при наличии симптомов клиническая картина ХЭ не отражает глубину структурных и функциональных изменений в ткани эндометрия [11, 12].

Достаточно частыми являются жалобы на тянущие боли внизу живота, аномальные маточные кровотечения, дисменорея и диспареуния, перименструальные кровянистые выделения, отмечаются серозные и серозно-гноевидные выделения из половых путей [3]. Согласно классификации FIGO 2009 аномальные маточные кровотечения характеризуются межменструальными маточными кровотечениями (которые ранее трактовались как метроррагии, пери- и постменструальные выделения) и обильными менструальными кровотечениями. Некоторые авторы считают, что ведущим клиническим симптомом ХЭ являются обильные межменструальные маточные кровотечения, диагностируемые в 52–94% случаев [3, 13]. Ряд авторов отмечают высокую частоту встречаемости стойкого болевого синдрома – в 50–56% случаев [12]. В 60,4% случаев диагностируется бесплодие (чаще вторичное), а также неудачные попытки ЭКО и ПЭ – в 37% [5]. E.Johnston-MacAnanny и соавт. (2010 г.) показали, что при ЭКО имплантация у пациенток с ХЭ была ниже, чем в контрольной группе без ХЭ, 12 и 33% случаев соответственно, однако частота наступления беременности статистически не отличалась внутри изучаемых групп. Стоит отметить, что у 67% пациенток наблюдается повышение уровня личностной тревожности с развитием тревожно-депрессивных расстройств [14].

Залогом успеха восстановления репродуктивной функции является быстрое и точное определение причины бесплодия, что возможно лишь при рациональном использовании методов диагностики и четкой преемственности между отдельными этапами обследования и лечения.

Диагностика ХЭ основана на данных анамнеза, клинических симптомах (при их наличии), микроскопии мазков из уретры, шейки матки и влагалища, результатах посевов на условно-патогенную флору и ПЦР-диагностике отделяемого цервикального канала и полости матки, эхографической картине на 5–7-й и 22–25-й дни менструального цикла, пайпель-биопсии и/или офисной гистероскопии на 5–9-й день менструального цикла [15–18]. Обязательным этапом диагностики заболевания является морфологическое исследование эндометрия.

Комплексное исследование, включающее все эти методы, необходимо при обследовании пациенток с ХЭ, так как риск инфицирования эндометрия резко увеличивается при изменении микробиоценоза влагалища. Так, проявления дисбиоза влагалища наблюдаются у 70% женщин с персистенцией условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии и у 26,7% женщин со стерильными посевами эндометрия. A.Korn и соавт. (1995 г.) подтвердили наличие ХЭ у 46% женщин с бактериальным вагинозом. По данным J.Pavonon (1991 г.), ХЭ верифицируется у 40% женщин с гнойным цервицитом и коррелирует с наличием в цервикальном канале антигенов *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* и *Streptococcus agalactiae* (группа В).

Эхографические критерии ХЭ впервые разработаны В.Н.Демидовым и соавт. (1993 г.). Наиболее частыми признаками выступают изменения структуры эндометрия:

- Возникновение в зоне срединного М-эхо участков повышенной эхогенности разной величины и формы. Внутри участков выявляют отдельные зоны неправильной формы и сниженной эхогенности.
- В полости матки могут определяться пузырьки газа, иногда с характерным акустическим эффектом «хвоста кометы».
- В базальном слое эндометрия часто визуализируют четкие гиперэхогенные образования диаметром до 0,1–0,2 см, представляющие собой очаги фиброза и кальциноза.
- В 1/3 случаев выявляют расширение полости матки до 0,3–0,7 см за счет жидкостного содержимого.

Допплерометрия сосудов матки имеет особое значение при динамическом наблюдении с целью оценки эффективности лечения заболевания. В исследовании Ю.П.Титченко (2006 г.) рассчитан индекс васкуляризации эндометрия (Vi), который отражает процентное содержание сосудистых элементов в интересующем объеме мышечной ткани. Таким образом, с помощью трехмерной эхографии и трехмерной энергетической доплерографии можно судить о васкуляризации матки. Нарушение кровотока в маточных сосудах с преобладанием поврежденных преимущественно на уровне базальных и спиральных артерий, а также сложности визуализации концевых артерий свидетельствуют о существенном нарушении перфузии ткани на фоне хронического воспалительного процесса в эндометрии [18].

При **офисной гистероскопии** ХЭ имеет специфические признаки, их определяют в раннюю фазу пролиферации. Поверхность стенки матки гиперемирована, ярко-красного цвета, стенка легко ранима, при малейшем прикосновении кровоточит. Могут определяться островки белесоватого или желтоватого цвета – участки гипертрофированной отечной слизистой оболочки матки [19–21]. Именно с этих подозрительных на наличие воспаления участков берется необходимое количество биоптата эндометрия. Так в исследовании E.Cicinelli и соавт. в группе, где были отобраны пациентки с гистероскопическими признаками ХЭ, диагноз был верифицирован гистологически в 92,8% [20].

Трудности гистероскопической интерпретации данных связаны с отсутствием типичных макроскопических признаков ХЭ, очаговым характером воспалительного процесса и стертыми формами заболевания. Гистероскопия по макроскопическим признакам позволяет точно идентифицировать ХЭ только в 16–35% случаев. Она важна не только при подозрении на ХЭ, но и для исключения всего спектра внутриматочной патологии и верификации диагноза. Чувствительность данного метода диагностики ХЭ достигает 55%, а специфичность – 92–99%.

Наиболее часто применяется **выскабливание слизистой полости матки с гистероскопией** или без нее или биопсия эндометрия на 7–11-й день менструального цикла, т.е. в среднюю или позднюю фазу пролиферации. Проведение **пайпель-биопсии эндометрия** безболезненно и практически не вызывает осложнений, поэтому не требует анестезии.

Своевременное морфологическое исследование слизистой оболочки матки может иметь решающее значение для выяснения механизмов нарушения рецептивности эндометрия и восстановления возможных нарушений репродуктивного здоровья [22, 23].

В последние годы общепринятыми критериями морфологической диагностики ХЭ являются [24]:

1. Воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, расположенные чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже – диффузно. Очаговые инфильтраты имеют вид «лимфоидных фолликулов» и располагаются не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя, в состав их входят также лейкоциты и гистиоциты.
2. Наличие плазматических клеток.
3. Очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки.
4. Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, появляющиеся при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике.

Б.И.Железнов и Н.Е.Логинова считают самым характерным для ХЭ наличие воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из плазматических клеток и лимфоидных элементов (иногда с примесью полинуклеаров и эозинофилов, но в небольшом количестве), склеротические изменения в сосудах, очаговый фиброз стромы, наличие лимфоидных фолликулов не только в базальном, но и функциональном слое эндометрия, склеротические изменения стенок спиральных артерий на разных уровнях функционального слоя эндометрия, кровоизлияния и мелкоочаговые отложения гемосидерина, появляющиеся при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике. Различия в трактовке гистологических особенностей ХЭ обусловлены наличием вариантов, которые определяются особенностями общей и тканевой реактивности, этиологическим фактором, продолжительностью заболевания, наличием обострений и степенью их выраженности [25].

Слизистая оболочка имеет неравномерную толщину, местами с выраженной деформацией желез и неравномерным их распределением [25]. Практически во всех зарубежных публикациях основным гистологическим критерием при постановке диагноза ХЭ является наличие в материале плазматических клеток, часто без наличия воспалительных инфильтратов в эндометрии [18]. A.Takebayashi и соавт. (2014 г.) предложили морфологические критерии, согласно которым для постановки диагноза достаточно обнаружения одного или более плазматических клеток в 10 неперекрываемых полях зрения (400) [26]. Однако согласно исследованиям K.Yorukoglu и F.Kuyucoglu (1998 г.) в эндометрии в норме могут определяться единичные равномерно расположенные плазматические клетки, макрофаги, нейтрофилы, инфильтрирующие слизистую.

P.Adegboye и соавт. в 2010 г. провели исследование биоптатов эндометрия 422 пациенток. Образцы, в которых обнаруживались эозинофилы, были исследованы иммуногистохимическим методом на наличие CD138. Во всех биоптатах, содержащих эозинофилы (72,5%), продемонстрировано присутствие плазматических клеток. Полученные авторами результаты позволили предположить, что присутствие в биоптатах эндометрия эозинофилов может свидетельствовать о наличии ХЭ. Обнаружить плазматические клетки не всегда удается из-за таких причин, как некачественное окрашивание или ошибка медицинского работника, а также трудности визуальной идентификации клеток при простой световой микроскопии [27]. Следовательно, поставить гистологический диагноз зачастую очень сложно.

В ряде случаев целесообразным является использование **иммуногистохимического метода**. Известно, что в нормальном эндометрии в зависимости от фазы менструального цикла изменяются субпопуляционный состав лейкоцитов, экспрессия стероидных гормонов, факторов роста в клетках желез и стромы эндометрия. Максимальная чувствительность железистого эпителия к эстрогенам в результате выраженной экспрессии эстрогеновых рецепторов (ЭР) отмечена в средней и позднюю фазы пролиферации, а к прогестерону – в среднюю, позднюю фазы пролиферации, раннюю стадию фазы секреции.

И.В.Кузнецова и соавт., изучая «тонкий эндометрий» как основной ультразвуковой маркер ХЭ, отметили преобладание экспрессии ЭР-α над экспрессией ЭР-β [28–31]. ЭР-α присутствует как в эпителии, так и в строме функционального слоя эндометрия. У человека плотность ЭР-α максимальна на протяжении пролиферативной фазы, но снижается в течение секреторной фазы цикла. Эпителиальные ЭР-β также уменьшаются в секреторной фазе, они не определяются в строме, но присутствуют в сосудистом эндотелии. Оба подтипа обнаруживаются в клетках, окружающих сосуды. Важно, что в эксперименте утрата ЭР-α приводит к потере чувствительности эндометрия к эстрогенам, в то время как исчезновение ЭР-β не сопровождается изменением его фенотипа и снижением фертильности [31].

Одними из ключевых ультраструктурных образований, участвующих в формировании рецептивности, являются пиноподии, «структуры адаптации эндометрия к имплантации» [32] – микроскопические выпячивания в апикальной части поверхностного эпителия эндометрия, образующиеся на месте микроворсинок в «окне имплантации» и выступающие в полость матки. W.Ingman, R.Jones (2008 г.) полагают, что основные рецепторы для прикрепления бластоцисты располагаются на поверхности пиноподий, где также концентрированно экспрессируется IGF.

Важный показатель полноценности функциональных изменений в эндометрии – пролиферативная активность эндометрия, основным маркером которой является белок Ki-67. Антиген Ki-67 – ядерный белок, необходимый для клеточной пролиферации. Ki-67 присутствует во всех активных фазах клеточного цикла (G1, S, G2), но отсутствует в фазе покоя (G0). Экспрессия Ki-67 повышается под влиянием эстрогена и снижается под действием прогестерона и в норме тесно коррелирует с экспрессией эстрогена и прогестерона. При ХЭ имеет место повышение митотической активности клеток эпителия желез и клеток стромы эндометрия, т.е. увеличение экспрессии Ki-67 [2].

Определение экспрессии маркера плазматических клеток, поверхностного гликопротеида Syndecan-1 – CD138 повышает точность морфологической верификации хронического воспаления в эндометрии на 25–30% [3]. Некоторые авторы отмечают, что CD138 были выявлены у 48,3% здоровых фертильных женщин при отсутствии клинических проявлений ХЭ и лабораторно подтвержденных случаев инфекций, передаваемых половым путем. Вполне возможно, что диагноз ХЭ имеет низкую конкордантность с наличием плазматических клеток [33].

У человека необычное подмножество натуральных киллерных клеток (NK-клетки), около 70% лейкоцитов приходится на слизистую оболочку матки в секреторную фазу менструального цикла и в I триместр беременности. Этими NK-клетками являются CD56, CD16, в цитоплазме которых определяются цитотоксические гранулы. Они экспрессируют различные активаторы и ингибиторы NK-рецепторов, в том числе NKG2A, NKG2D, NKP46 и киллерные клетки иммуноглобулинового рецептора. Слизистая оболочка матки представляет особый интерес, так как NK-клетки присутствуют в большом количестве в начале беременности в участке имплантации [34]. Под влиянием прогестерона, гормона беременности, эндометрий женщины превращается в специализированную ткань, известную как децидуальная. Каким образом NK-клетки способствуют формированию децидуальной ткани – неизвестно. Есть некоторые данные, позволяющие предположить, что зрелые NK-клетки, либо их предшественники, мигрируют из периферической крови в ткань матки под влиянием эстрогена и

прогестерона. В естественных условиях под действием гормонов происходит адгезия молекул эндотелия матки, которая возрастает в раннюю секреторную фазу [35]. Были сделаны попытки определить популяцию предшественников NK-клеток, находящихся в матке. CD34+ и CD45+ способны дифференцироваться в CD56 NK-клетки, которые были определены в децидуальной ткани в I триместре беременности. CD34+ и CD45+ клетки были также обнаружены в биопсии эндометрия, они также экспрессируют CD56, маркер зрелых NK-клеток, который вводит их в состояние длинных клеток предшественников. Клетки CD56+ отсутствуют в тканях во II фазу менструального цикла, но зато присутствуют в большом количестве в I фазу. Это говорит о том, что NK-клетки происходят из популяции прогениторных клеток, находящихся в матке женщины, и при 28-дневном менструальном цикле исключается вероятность того, что эти прогениторные клетки недавно мигрировали из периферической крови. Увеличение числа NK-клеток (CD56+) и макрофагов (CD14+) в эндометрии женщин с патологией репродукции характеризует интенсивность воспалительного процесса в ткани и является неблагоприятным фактором, препятствующим нормальной адгезии и имплантации бластоцисты, а также дальнейшему развитию трофобласта. Число CD95+ клеток (маркеров апоптоза) значительно превышает аналогичный показатель у здоровых женщин и свидетельствует о высоком уровне запрограммированной клеточной гибели на фоне хронического воспаления [36].

Н.А.Гомбелевская и соавт. в 2013 г. изучали особенности экспрессии мРНК генов цитокинов, толл-подобных рецепторов (TLR) и других маркеров иммунокомпетентных клеток в тканях эндометрия при ХЭ в I фазе менструального цикла. Авторами изучены особенности экспрессионного профиля цитокинов при ХЭ, на основе которого предложен способ определения вероятности развития фиброза стромы эндометрия при ХЭ. Выраженный процесс фиброза стромы эндометрия предложено оценивать по уровню экспрессии мРНК 6 генов: интерлейкинов (ИЛ) IL1b, IL2, IL10, Foxp3, TLR9 и IL2Ra [37].

М.Кристоферсен и соавт. в 2012 г. продемонстрировали, что развитие бактериального эндометрита приводит к экспрессии ИЛ-6, ИЛ-1b [38]. Установлено, что в клетках эндометрия при ХЭ повышена экспрессия TLR4, фактора некроза опухоли α , ИЛ-1b, а также снижена ИЛ-10, активирован сигнальный каскад ядерного фактора κ B – NF- κ B [39]. Экспрессия TLR4 при ХЭ приводит к усилению секреции ИЛ-6, ИЛ-8 и простагландина E [40].

В основе многих проблем репродуктивного здоровья лежит нарушение регуляции процесса ангиогенеза в эндометрии и рецепторного ответа. Наиболее изученным активатором ангиогенеза, происходящего в органах репродуктивной системы женщины, является сосудистый эндотелиальный фактор роста (Vascular endothelial growth factor – VEGF). Экспрессия VEGF в тканях матки и яичников может регулироваться гормональным путем. Установлено, что гипоксия является стимулятором экспрессии VEGF подобно тому, как это происходит при активации эритропоэтина. Неадекватная сосудистая перфузия в тканях может привести к быстрому снижению экспрессии VEGF и нарушению ангиогенеза. Ангиогенез в эндометрии осуществляется для обеспечения пролиферации и репарации эндометрия в течение менструального цикла, подготовки эндометрия к имплантации и плацентации. Изменения проницаемости сосудов в процессе менструального цикла обеспечивают прорастание тонкого и плотного эндометрия в пролиферативную фазу в толстый и отечный секреторный эндометрий. Указанные изменения являются строго регулируемые. В эндометрии, кроме эпителиальных и стромальных клеток, источником VEGF являются скопления нейтрофильных гранулоцитов, которые непосредственным образом участвуют в пролиферации сосудов эндометрия [41, 42].

Изменение процессов ангиогенеза в эндометрии может привести к нарушению циклической трансформации эндометрия, нарушению имплантации, самопроизвольному выкидышу. Доказано влияние ангиогенеза на формирование спаек. Уровень VEGF в эндометрии снижен у женщин с

безуспешными попытками ЭКО. Таким образом, изменение процессов ангиогенеза и трофики тканей влияет на рецептивность эндометрия, однако вопрос о механизмах, контролирующих рост и проницаемость кровеносных сосудов, остается открытым.

Алгоритм лечения ХЭ должен учитывать все звенья патогенеза заболевания. В условиях постоянного присутствия повреждающего агента в ткани не происходит завершения заключительной фазы воспаления – регенерации, нарушается тканевый гомеостаз и формируется целый каскад вторичных повреждений. Нарушение микроциркуляции в эндометрии приводит к ишемии и гипоксии ткани, активированные макрофаги в очаге воспаления являются источником активных форм кислорода и перекиси водорода и запускают процесс перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран. Постоянная антигенная стимуляция иммунокомпетентной системы вызывает ее функциональную перегрузку и развитие аутоиммунных реакций.

Таким образом, лечение ХЭ представляет собой комплексный, этиологически и патогенетически обоснованный поэтапный процесс, который основывается на результатах тщательного обследования состояния эндометрия. Прегравидарная подготовка пациенток с ХЭ и невынашиванием беременности является важным этапом и залогом успешного наступления, вынашивания и завершения беременности. В настоящее время принята концепция двухэтапной терапии ХЭ [29].

На I этапе необходимо элиминировать повреждающий агент или, в случае вирусной инвазии, снизить его активность, с этой целью используются этиотропные препараты с учетом чувствительности: антибиотики широкого спектра действия, анаэробные средства и/или противовирусные препараты, направленные на элиминацию микробного агента, повреждающего эндометрий. Базовой антибактериальной терапией является комбинация фторхинолонов, цефалоспоринов III поколения, нитроимидазолов, макролидов и нитроимидазолов, также возможно сочетание макролидов и пенициллинов. Лечение целесообразно начинать с первого дня менструации. Длительность применения составляет в среднем 5–7, а иногда до 10 дней. При выявлении в мазках анаэробной микрофлоры рекомендовано применение противопROTOZOЙНЫХ препаратов в течение 7–10 дней. Для профилактики кандидоза на фоне применения антибиотиков рекомендовано назначение противогрибковых препаратов.

Безусловно, необходимость санации эндометрия не вызывает сомнения, однако проведение традиционной антибактериальной терапии хронического неспецифического эндометрита в большом проценте случаев оказывается малоэффективным, принимая во внимание постепенную смену приоритетных возбудителей, развитие резистентности к антибиотикам и низкую их концентрацию в очаге воспаления, а также селекцию устойчивых штаммов микроорганизмов.

У пациенток с клиническими признаками ХЭ и стерильными посевами эндометрия возможно проведение лечения антибиотиками широкого спектра действия и/или противовирусной терапией.

При вирусной этиологии ХЭ распространенным является назначение препаратов Панавир, Суперлимф, а также аналогов нуклеозидов (ацикловир, валацикловир) в длительном режиме не менее 3 мес [43].

Существуют наблюдения по использованию нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве альтернативы противомикробным препаратам для устранения воспалительного процесса у женщин с неспецифическим ХЭ [44].

Второй этап направлен на восстановление морфофункционального состояния эндометрия и устранение осложнений: коррекцию метаболических нарушений, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия, что должно способствовать нормализации структуры и функции эндометрия. Для этого используют разные схемы метаболической терапии, физиотерапию и гормональные препараты. Продолжительность данного этапа занимает 2–3 мес, что позволяет добиться заверше-

ния воспалительного процесса – регенерации поврежденной слизистой оболочки тела матки [8, 18, 45].

На основании данных иммунного и интерферонового статусов проводится коррекция иммунных нарушений [8, 46].

Дискуссионными остаются вопросы о необходимости использования в комплексном лечении ХЭ гормональной терапии. В настоящее время считается, что при ХЭ оправдано только дифференцированное назначение гормонотерапии при наличии гипофункции яичников или ановуляции (К.Г.Серебренникова и соавт., 2014). Однако согласно данным рандомизированных исследований обоснована гормональная терапия для улучшения толщины эндометрия и ее микроциркуляции – комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с 1–5-го дня менструального цикла не менее 3 мес или прогестины с 16 по 25-й день менструального цикла не менее 3 мес (дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день или микронизированный прогестерон по 100 мг 2 раза в день). Кроме того, при генерализации инфекции уменьшается избыточность воспалительного ответа вследствие системного противовоспалительного и иммуномодулирующего действия прогестагенного компонента КОК.

Имеются данные З.С.Ходжаевой и соавт. (2011 г.), которыми предложено вводить метилпреднизолон в дозировке 8 мг/сут с 1 по 25-й день менструального цикла, что способствует увеличению уровня VEGF и, соответственно, толщины эндометрия [47].

Исследованиями М.Малиновой и соавт. установлен положительный эффект на рост эндометрия в циклах ЭКО у бесплодных женщин вагинального или орального приема вазодилататоров типа сиднафила цитрата совместно с клонидином цитратом [49, 50].

Способностью активировать действие лекарственных препаратов, облегчить их проникновение в очаг инфекции обладают протеолитические ферменты. Многочисленные исследования показывают высокую эффективность препарата Лонгидаз, который повышает клиническую эффективность этиотропной терапии, способствует восстановлению морфофункционального состояния эндометрия, а также рекомендован в послеоперационном периоде [48, 51].

В комплексной терапии ХЭ применяют физиотерапию: электроимпульсную терапию, интерференционные токи, переменное магнитное поле низкой частоты, токи надтоновой частоты, низкочастотный ультразвук в кавитированной им жидкости (антисептики), внутривенное лазерное облучение крови, иглорефлексотерапию, общесистемную магнитотерапию. Данные методы направлены на улучшение гемодинамики и микроциркуляции органов малого таза, стимуляцию рецепторов, ускорение процессов регенерации эндометрия, разрушение фибриновых наложений, повышение иммунной защиты [45].

Критериями эффективности проводимой терапии являются:

- купирование клинических симптомов заболевания (при наличии);
- восстановление эхографической картины эндометрия;
- улучшение васкуляризации эндометрия при доплерометрии сосудов матки;
- элиминация или снижение активности инфекционного агента;
- восстановление морфологической структуры эндометрия.

Также проводятся контрольная аспирационная биопсия эндометрия на 7–10-й день менструального цикла с последующим морфологическим исследованием эндометрия и бактериологическое исследование эндометрия [24].

Данные литературы последних лет показывают большое разнообразие подходов к лечению, что говорит об отсутствии до настоящего времени единого алгоритма ведения таких пациенток. Возрастание антибиотикорезистентности заставляет разрабатывать альтернативные способы лечения, при которых бактериальная клетка будет неспособна вырабатывать устойчивость к противомикробным воздействиям. Примерами таких видов лечения являются фаготерапия, лечение природными или синтетическими антимикробными пептидами и фотодинамическая терапия (ФДТ).

Один из перспективных и высокотехнологичных методов – ФДТ, основанная на селективной деструкции пролиферирующих клеток в результате фотохимического воздействия при взаимодействии накапливающегося в них фотосенсибилизатора (ФС) и активирующего его света определенной длины волны [53].

ФДТ основана на локальной активации ФС световым излучением необходимой длины волны для генерации активных форм кислорода (синглетный кислород, супероксид), которые быстро вступают в реакцию с компонентами мембран клеток, вызывая их повреждение и гибель. ФДТ приводит к развитию фотохимической реакции, разрушающей бактериальные, опухолевые клетки, оказывает противовирусный эффект. Механизм действия представляется следующим образом: молекула ФС, поглотив квант света, переходит в возбужденное триплетное состояние и вступает с инфектом в фотохимические реакции 2 типов. При 1-м типе происходит взаимодействие активированного ФС непосредственно с молекулами биологического субстрата, что в конечном итоге приводит к образованию свободных радикалов и перекисей, при 2-м – взаимодействие возбужденного ФС с молекулой кислорода с образованием синглетного кислорода, который является сильным окислителем биомолекул, токсичным для бактериальных и вирусных клеток [53].

В настоящее время известны следующие положения о ФДТ:

1. Селективность. ФС избирательно накапливается в инфицированных тканях, биопленках и фибрине, некоторых бактериях и почти не задерживается в окружающих здоровых тканях. Благодаря этому в процессе антибактериальной (бактерицидной) ФДТ при локальном облучении красным светом избирательно (селективно) повреждаются бактерии и вирусы.
2. Бактерицидная ФДТ позволяет избежать системного воздействия на организм человека, наблюдаемого при антибиотикотерапии урогенитальных инфекций. Лечение происходит только на участке облучаемой инфицированной поверхности.
3. Возбудители инфекции со множественной антибактериальной резистентностью уничтожаются под воздействием ФДТ в такой же мере, как и чувствительные к антибиотикам штаммы.
4. Резистентность инфекции к ФДТ не развивается.
5. Для большинства больных ФДТ – это неинвазивный или минимально инвазивный локальный недорогой метод лечения многих разновидностей местных инфекционных и вирусных первичных и рецидивных заболеваний.

Нами была обоснована целесообразность применения ФДТ при ХЭ у женщин с бесплодием. Методика проведения процедуры включает в себя несколько этапов. На I этапе – за 1,5–2,0 ч до проведения ФДТ внутривенно вводился ФС «Фотодитазин» (ООО «Вета-гранд») в дозе 1 мг на 1 кг массы тела на 200 мл 0,9% раствора NaCl. На II этапе – проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза вагинальным датчиком. Мощность лазерного излучения устанавливалась на уровне 1,0–1,3 Вт. Без дополнительного расширения в полость матки вводился стерильный внутриматочный баллонный световод – оптоволоконный диффузор баллонного типа (ОВДБ «КОВБ-660»). Проводилось облучение полости матки лазером с длиной волны 660 нм. Световод извлекался из полости матки. Лазерное воздействие проводили без применения внутривенной анестезии.

Представленная и внедренная в клиническую практику принципиально новая высокоэффективная малоинвазивная технология лечения ХЭ у пациенток с бесплодием для восстановления репродуктивной функции с помощью ФДТ с применением уникальной конструкции диффузора баллонного типа (ОВДБ «КОВБ-660») имеет ряд преимуществ:

1. ФДТ является локальным, щадящим, легко переносимым и безопасным методом лечения.
2. Возможность проведения сеанса ФДТ в амбулаторных условиях без анестезиологического пособия.
3. Благодаря уникальной конструкции диффузора лазерное излучение равномерно распределяется в полости матки,

не приводя к дальнейшей облитерации стенок полости матки.

4. Особенности данного катетера позволяют равномерно распределить световую энергию по передней и задней полусфере полости матки для обеспечения максимальной эффективности излучения. Изоляция катетера предохраняет цервикальный канал и влагалище от влияния высокой температуры.
 5. Благодаря высокоселективной абляции патологически измененного эндометрия данный метод позволяет использовать его у пациенток с сохраненной менструальной функцией.
 6. Более эффективный метод и лучше переносимый, чем медикаментозное лечение.
- Правильная тактика лечения и прегравидарная подготовка у пациенток с ХЭ при бесплодии позволят добиться лучшего эффекта.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Литература/References

1. Казачков Е.Л. и др. Хронический эндометрит, эндокринная функция яичников и рецетивность эндометрия: есть ли связь? *Мед. вестн. Башкортостана*. 2014; 5: 20–3. / Kazachkov E.L. i dr. *Khronicheskii endometrit, endokrinnaia funktsiia iaichnikov i retseptivnost' endometriia: est' li sviaz'?* *Med. vestn. Bashkortostana*. 2014; 5: 20–3. [in Russian]
2. Коган Е.А., Демур Т.А. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецетивности эндометрия при хроническом эндометрите. *Архив патологии*. 2012; 74 (3): 3–7, 15–7. / Kogan E.A., Demura T.A. *Molekuliarnye i morfologicheskie aspekty narusenii retseptivnosti endometriia pri khronicheskom endometrite*. *Arkhiv patologii*. 2012; 74 (3): 3–7, 15–7. [in Russian]
3. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 64. / Sukhikh G.T., Shursbalina A.V. *Khronicheskii endometrit: rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media, 2010; s. 64. [in Russian]
4. Seo WS, Jee BC, Moon SY. Expression of endometrial protein markers in infertile women and the association with subsequent in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2011; 95 (8): 2707–10.
5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада X, 2005; 304. / Sidel'nikova V.M. *Privychnaia poteria beremennosti*. M.: Triada X, 2005; 304. [in Russian]
6. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. X пересмотр. Пер. с англ. Женева, 1995; 1: 2: 29. / *Mezhdunarodnaia statisticheskaia klassifikatsiia boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em. X peresmotr. Per. s angl. Zheneva*, 1995; 1: 2: 29. [in Russian]
7. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.: МИА, 2006; с. 582–92. / Smetnik V.P., Tumilovich L.G. *Neoperativnaia ginekologiya: Rukovodstvo dlia vrachei*. M.: MIA, 2006; s. 582–92. [in Russian]
8. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанян А.Л. Патогенез и патогенетические обоснования терапии хронического эндометрита (клиническая лекция). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010; 3: 21–4. / Sidorova I.S., Makarov I.O., Unanian A.L. *Patogenez i patogeneticheskie obosnovannaia terapiia khronicheskogo endometrita (klinicheskaiia lektiia)*. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiia*. 2010; 3: 21–4. [in Russian]
9. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66 (5): 410–5.
10. Smith M, Hagerty KA, Skipper B et al. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29 (1): 44–50.
11. Cicinelli E, Tinelli R, Lepera A et al. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89 (8): 1061–5.
12. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2011; 95 (3): 1156–8.
13. Heller DS. Pathologic basis for abnormal uterine bleeding with organic uterine pathologies. *Menopause* 2011; 18 (4): 412–5.
14. Евсеева М.М. Естественные и преформированные физические факторы в восстановительном лечении женщин с последствиями хронического воспаления органов малого таза. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. / Evseeva M.M. *Estestvennye i preformirovannye fizicheskie faktory v vosstanovitel'nom lechenii zhenshchin s posledstviiami khronicheskogo vospaleniia organov malogo taza*. *Autoref. dis. ... d-ra med. nauk*. M., 2008. [in Russian]
15. Бойчук Н.В. Особенности прегравидарной подготовки, течения беременности и родов у женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне хронического эндометрита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2008. / Boichuk N.V. *Osobennosti pregravidarnoi podgotovki, techeniia beremennosti i rodov u zhenshchin s privychnym nevynashivaniem beremennosti na fone khronicheskogo endometrita*. *Autoref. dis. ... kand. med. nauk*. Irkutsk, 2008. [in Russian]
16. Доброхотова Ю.Э., Джобав Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Dobrokhotova Iu.E., Dzjobava E.M., Ozerova R.I. *Nerazvivaiushchaiasia beremennost'*. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
17. Sharma M, Taylor A, Di Spiezio Sardo A. Outpatient hysteroscopy: Traditional versus the «no-touch» technique. *BJOG* 2005; 112: 963–7.
18. Шуришалина А.В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (6): 36–9. / Shursbalina A.V. *Khronicheskii endometrit: sovremennye vzglady na problemu*. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (6): 36–9. [in Russian]
19. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* 2011; 29 (6): 507–13.
20. Cicinelli E, Ballini A, Marinaccio M et al. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285 (5): 1325–9.
21. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 2014; 101 (4): 1026–30.
22. Ранние сроки беременности. Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. М., 2009; 479. / *Rannii sroki beremennosti*. Pod red. V.E. Radzinskogo, A.A. Orazmuradova. M., 2009; 479. [in Russian]
23. Левиасвили М.М., Демур Т.А., Мишьева Н.Г. и др. Оценка рецетивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. *Акушерство и гинекология*. 2012; 4 (1): 65–9. / Leviasvili M.M., Demura T.A., Mishieva N.G. i dr. *Otsenka retseptivnosti endometriia u patsientok s bezuspeshnymi programmami ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniia v anamneze*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 4 (1): 65–9. [in Russian]
24. Кузнецова А.В. Хронический эндометрит. *Архив патологии*. 2000; 3 (62): 48–52. / Kuznetsova A.V. *Khronicheskii endometrit*. *Arkhiv patologii*. 2000; 3 (62): 48–52. [in Russian]
25. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. СПб.: Сотис, 2004. / Khmelnitskii O.K. *Tsitologicheskaia i gistologicheskaia diagnostika zabolevanii sheiki i tela matki*. SPb.: Sotis, 2004. [in Russian]
26. Takebayashi A et al. The Association between Endometriosis and Chronic Endometritis. *PLoS ONE* 2014; 9 (2): 88354–7.
27. Adegbuyoga PA, Pei Y, McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis. *Hum Pathol* 2010; 41 (1): 33–7.
28. Афан А.И., Долгушина Н.В. Тонкий эндометрий в клинике вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Гинекология*. 2014; 16 (5): 78–83. / Afyan A.I., Dolgushina N.V. *Tbin endometrium in ivf practice (literature review)*. *Gynecology*. 2014; 16 (5): 78–83. [in Russian]
29. Зароченцева Н.В., Ариакян А.К., Меньшикова Н.С. и др. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2013; 5: 21–7. / Zarochentseva N.V., Arsbakian A.K., Men'shikova N.S. i dr. *Khronicheskii endometrit: etiologiia, klinika, diagnostika, lechenie*. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2013; 5: 21–7. [in Russian]
30. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А. и др. Подготовка к беременности женщин с гипоплазией эндометрия. *Гинекология*. 2014; 16 (5): 62–6. / Kalinchenko S.Yu., Zhilenko M.I., Gusakova D.A., Dymova A.V. *Women with hypoplastic endometrium: getting ready for pregnancy*. *Gynecology*. 2014; 16 (5): 62–6. [in Russian]
31. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н. и др. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология*. 2015; 5: / Kuznetsova I.V., Zemlina N.S., Rasbidov T.N. i dr. *Problema tonkogo endometriia i vozmozhnye puti ee resheniia*. *Effektivnaia farmakoterapiia. Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 5. [in Russian]

32. Quinn C, Casper R. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 229–36.
33. Гомболевская НА, Марченко ЛА. Современные критерии диагностики хронического эндометрита (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2012; 9: 42–6. / Gombolevskaia NA, Marchenko LA. *Sovremennye kriterii diagnostiki khronicheskogo endometrita (obzor literatury)*. *Problemy reproduksii*. 2012; 9: 42–6. [in Russian]
34. Loke YW, King A. *Human implantation. Cell biology and immunology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
35. Kammerer U et al. Immunology of human endometrium. *Immunology* 2004; 209: 569–74.
36. Keskin DB et al. TGF beta promotes version of CD 16+ peripheral blood NK cells info CD 16 – NK cells with similarities to decidual NK cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 3378–83.
37. Гомболевская НА, Бурменская ОВ, Демуря ТА и др. Оценка экспрессии мРНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите. *Акушерство и гинекология*. 2013; 11: 35–40. / Gombolevskaia NA, Burmenskaia OV, Demura TA i dr. *Otsenka ekspressii mRNK genov tsitokinov v endometrii pri khronicheskom endometrite*. *Akusberstvo i ginekologiya*. 2013; 11: 35–40. [in Russian]
38. Christoffersen M, Woodward E, Bojesen AM et al. Inflammatory responses to induced infectious endometritis in mares resistant or susceptible to persistent endometritis. *BMC Vet Res* 2012; 8: 41.
39. Ju J, Li L, Xie J et al. Toll-like receptor-4 pathway is required for the pathogenesis of human chronic endometritis. *Exp Ther Med* 2014; 8 (6): 1896–900.
40. Turner ML, Healey GD, Sheldon IM. Immunity and inflammation in the uterus. *Reprod Domest Anim* 2012; 47 (4): 402–9.
41. Vercellini P, Viganelli P, Somigliana E et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10 (5): 261–75.
42. Chen Y, Chang Y, Yao S. Role of angiogenesis in endometrial repair of patients with severe intrauterine adhesion. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 15 (6–7): 1343–50.
43. Мальцева ЛИ, Смолина ГР, Шарипова РИ и др. Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2015; 5: 102–5. / Mal'tseva LI, Smolina GR, Sharipova RI i dr. *Khronicheskii endometrit v praktike akusbera-ginekologa*. *Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2015; 5: 102–5. [in Russian]
44. Петров ЮА. Современные аспекты лечения хронического эндометрита. *Фундаментальные исследования*. 2011; 11: 563–5. / Petrov YuA. *Sovremennye aspekty lecheniia khronicheskogo endometrita*. *Fundamental'nye issledovaniia*. 2011; 11: 563–5. [in Russian]
45. Дубницкая ЛВ, Назаренко ТА. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии. *Мед. альманах*. 2010; 2 (11): 182–4. / Dubnitskaia LV, Nazarenko TA. *Khronicheskii endometrit: sovremennye podkbody k terapii*. *Med. al'manakh*. 2010; 2 (11): 182–4. [in Russian]
46. Исаков ВА, Архипова ЕИ, Исаков ДВ. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2006. / Isakov VA, Arkhipova EI, Isakov DV. *Gerpesvirusnye infektsii cheloveka: Rukovodstvo dlia vrachei*. SPb: SpetsLit, 2006. [in Russian]
47. Ходжаева ЗС, Мусиенко ЕВ. Клинико-патогенетическое обоснование исследования секреции ангиогенных факторов в лютеиновую фазу менструального цикла у женщин с повторными потерями беременности в анамнезе. *Акушерство и гинекология*. 2011; 8: / Khodzhaeva ZS, Musienko EV. *Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie issledovaniia sekretsii angioyennykh faktorov v luteinovuiu fazu menstrual'nogo tsikla u zhenshchin s povtornymi poteriami beremennosti v anamneze*. *Akusberstvo i ginekologiya*. 2011; 8. [in Russian]
48. Gutarra-Vilchez RB, Urrutia G, Glujovsky D et al. Vasodilators for women undergoing fertility treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD010001.
49. Malinova M, Abouyta T, Krasteva M. The effect of vaginal sildenafil citrate on uterine blood flow and endometrium in the infertile women. *Akusb Ginekol* 2013; 52 (1): 26–30.
50. Унанян АЛ, Коссович ЮМ. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии. *Лечащий врач*. 2012; 11: 35–40. / Unanian AL, Kossovich YuM. *Khronicheskii endometrit: etiopatogenez, diagnostika, klinika i lechenie. Rol' antifibrozirovushchei terapii*. *Lechasbchii vrach*. 2012; 11: 35–40. [in Russian]
51. Лебедев ВА, Пашиков ВМ, Клиндухов ИА. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом. *Трудный пациент*. 2012; 5. / Unanian AL, Kossovich YuM. *Khronicheskii endometrit: etiopatogenez, diagnostika, klinika i lechenie. Rol' antifibrozirovushchei terapii*. *Lechasbchii vrach*. 2012; 11: 35–40. [in Russian]
52. Манухин ИБ, Колесов АА, Семникова НА и др. Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология*. 2013; 5. / Manukhin IB, Kolesov AA, Semnikova NA i dr. *Profilaktika privychnogo nevynasbivaniia u patsientok s nerazvivaiushchiesia beremennost'iu na fone khronicheskogo endometrita*. *Akusberstvo i ginekologiya*. 2013; 5. [in Russian]
53. Wilson BC, Patterson MS. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Phys Med Biol* 2008; 53 (9): R61–109.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Серебренникова Клара Георгиевна – д-р мед. наук, проф., науч. рук. по акушерству и гинекологии ФГБУЗ ЦКБ РАН. E-mail: klaraserebrennikova@mail.ru

Арутюнян Нарина Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУЗ ЦКБ РАН. E-mail: 79687286886@yandex.ru

Алехин Александр Иванович – д-р мед. наук, зам. глав. врача по научной деятельности ФГБУЗ ЦКБ РАН

Использование рибофлавина и цитрата магния в акушерстве и гинекологии

О.А.Громова^{✉1}, И.Ю.Торшин¹, Н.К.Тетруашвили²,

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН. 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 40;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

[✉]unesco.gromova@gmail.com

Низкая обеспеченность клеток витамином В₂ и магнием приводит к снижению активности деацетилазы сиртуин-1 и повышению активности провоспалительного фактора NF-κB, снижению уровней глутатиона, повышению уровней гомоцистеина, тромбообразованию, активности митохондрий, развитию мигрени, судорогам и невынашиванию. Рассмотрена роль рибофлавина в регуляции фолатного цикла при генотипе MTHFR 677TT для профилактики фолатрезистентных пороков развития плода, преимущества водного раствора рибофлавина и цитрата магния. Приведены данные о диоксиде титана, повышающего уровень провоспалительных цитокинов интерлейкинов-1β, 4, 5, 6, гранулоцитарного колонистимулирующего фактора, CCL-2, CCL-3, CCL-4.

Ключевые слова: фолатный цикл, рибофлавин, цитрат магния, MTHFR 677TT, персонализированная медицина.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Использование рибофлавина и цитрата магния в акушерстве и гинекологии. Гинекология. 2018; 20 (6): 60–66. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.000045

Review

Use of riboflavinum and magnesium citrate in obstetrics and gynecology

O.A.Gromova^{✉1}, I.Yu.Torshin¹, N.K.Tetruashvili²

¹Federal Research Centre "Information and Management" of the Russian Academy of Sciences. 119333, Russian Federation, Moscow, ul. Vavilova, d. 40;

²V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

[✉]unesco.gromova@gmail.com

Abstract

Low provision of cells with vitamin B₂ and magnesium leads to a decrease in the activity of the sirtuin-1 deacetylase and an increase in the activity of the pro-inflammatory factor NF-κB, a decrease in the levels of glutathione, an increase in the levels of homocysteine, thrombus formation, the activity of mitochondria, the development of migraine, convulsions and miscarriage. The role of riboflavin in the regulation of the folate cycle in the genotype MTHFR 677TT for the prevention of folatresistant fetal malformations, the advantages of an aqueous solution of riboflavin and magnesium citrate is considered. The data on titanium dioxide, which increases the level of pro-inflammatory cytokines IL-1β, IL-4, IL-5, IL-6, G-CSF, CCL-2, CCL-3, CCL-4, are presented.

Key words: folate cycle, riboflavin, magnesium citrate, MTHFR 677TT, personalized medicine.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. Use of riboflavinum and magnesium citrate in obstetrics and gynecology. Gynecology. 2018; 20 (6): 60–66. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.000045

Введение

Современные научные данные о микронутриентах позволяют оценить эффективность того или иного микронутриента, начиная от молекулярно-клеточного уровня и заканчивая клиническим портретом индивидуального пациента. Например, женщина, страдающая невынашиванием и предъявляющая жалобы одновременно на приступы мигрени, астению, симптомы конъюнктивита и себорею, должна быть обследована на предмет недостаточности рибофлавина. Действительно, низкая обеспеченность клеток рибофлавином (витамином В₂) приводит к *снижению активности митохондрий (что соответствует астении), снижению активности деацетилазы сиртуин-1 и повышению активности провоспалительного фактора NF-κB* (что способствует истончению роговицы глаза, а также развитию мигрени, формированию хронического асептического воспаления и ускоренного старения [1]). Дефицит рибофлавина способствует повышению оксидативного стресса, *снижению уровней глутатиона и повышению уровней гомоцистеина* [2], что усиливает тромбообразование, повышает риск развития мигренозной головной боли и невынашивания.

Обычно упоминаемые выше патологические состояния (гипергомоцистеинемия, усиленное тромбообразование, невынашивание и др.) ассоциируют исключительно с недостаточностью фолатов (и иногда витаминов В₆ и В₁₂) и практически никогда – с недостаточностью витамина В₂. Игнорирование участия производных витамина В₂ в фолатном цикле опасно упущением возможности своевременной профилактики невынашивания и фолат-резистентных врожденных пороков развития (ВПР). Если недо-

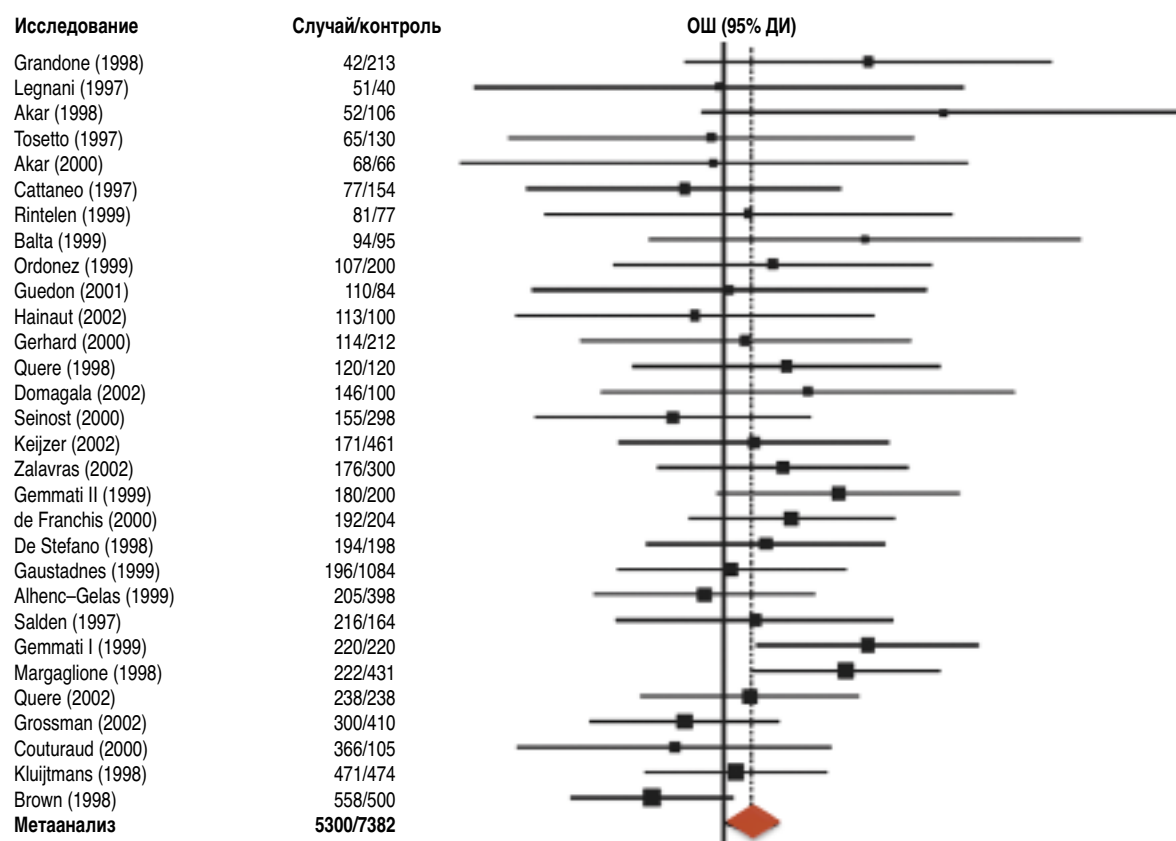
статочная обеспеченность рибофлавином сочетается с недостаточностью магния, то это усугубляет и дисфункцию митохондрий, и гипергомоцистеинемия, и воспаление, и тромбообразование [3]. В статье последовательно рассмотрены наиболее важные аспекты применения рибофлавина и магния в акушерстве и гинекологии.

Рибофлавин как один из важнейших синергистов фолатов

Рибофлавин (витамин В₂) – водорастворимый витамин, биологические роли которого определены вхождением рибофлавина в коферменты флавиномононуклеотид (ФМН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД). Всего известно более 180 ФАД- и ФМН-зависимых белков протеома человека. ФАД/ФМН-зависимые ферменты принимают участие в энергетическом метаболизме (окисление углеводов, жирных кислот, пирувата, разветвленных аминокислот, поддержка цепи переноса электронов в митохондриях и др.), инактивируют и окисляют токсичные альдегиды, участвуют в биосинтезе глутатиона и желчных кислот [4].

ФАД является кофактором глутатионредуктазы, поэтому недостаточность витамина В₂ снижает уровни глутатиона и антиоксидантную защиту. Заметим, что метаанализ 18 исследований указал на измерение коэффициента активности глутатионредуктазы эритроцитов как эффективный биомаркер недостаточности рибофлавина ($p < 0,00001$) [5]. Снижение активности ФАД/ФМН-зависимых ферментов в разных тканях и приводит к внешним проявлениям недостаточности рибофлавина: хейлозу, стоматиту, отеку и покраснению языка, себорейному дерматиту носогубной складки, крыльев носа, слухового прохода, ушей, век, а

Рис. 3. Риск венозного тромбоза для генотипа MTHFR 677TT по сравнению с генотипом MTHFR 677CC.



Примечание. Квадраты черного цвета показывают оценки риска для конкретного исследования; размер квадрата отражает статистический вес исследования, который обратно пропорционален ширине 95% ДИ. Горизонтальные линии указывают на 95% ДИ, а ромб – на суммарную оценку риска с соответствующим 95% ДИ, полученную в результате проведения метаанализа.

негативные эффекты «термолабильной» формы фермента. Это имеет важнейшее значение для персонализированного поддержания физиологической беременности, так как с генотипом 677TT MTHFR ассоциированы многочисленные патологические состояния,отягощающие течение беременности.

Например, метаанализ 53 исследований (n=8364) генотипа MTHFR 677TT (который соответствует термолабильной форме фермента MTHFR и, следовательно, повышенному уровню гомоцистеина) подтвердил, что генотип 677TT по сравнению с генотипом 677CC был ассоциирован с 20% повышением риска венозного тромбоза (95% ДИ 8–32); рис. 3 [7].

При исследовании 395 пациентов и 848 контролей было установлено, что вариант Т является фактором риска врожденных дефектов нервной трубки [10]. В метаанализе 13 исследований эффектов полиморфизма MTHFR C677T (n=5001) вариант MTHFR T был связан со значительно повышенным риском развития *врожденных пороков сердца* (отношение шансов – ОШ 1,16, 95% ДИ 0,99–1,36, $p<0,001$) [11]. Метаанализ 20 исследований, включивший 2101 мать, родившую ребенка с синдромом Дауна, и 2702 матери из группы контроля, показал, что гомозиготный вариант MTHFR 677TT у матери соответствует увеличению риска синдрома у ребенка на 50% (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,22–1,87) [12]. Таким образом, дотации рибофлавина будут противодействовать всем этим эффектам генотипа MTHFR 677TT, профилируя фолат-резистентные ВПР. Поэтому *дотации не только фолатовой кислоты, но и рибофлавина принципиально важны для осуществления биологических эффектов фолатов.*

Об эпидемиологии и доказательной медицине рибофлавина

Недостаточность витамина В₂ часто обнаруживается у женщин с повышенным *риском преэклампсии* (33,8% об-

следованных, n=154). Недостаточность витамина В₂ нарастала к концу беременности (27,3% на 29–36-й неделе беременности и 53,3% после 36-й недели). В группе с недостаточностью витамина В₂ преэклампсия встречалась весьма часто (28,8%) по сравнению с группой беременных, обеспеченных рибофлавином (7,8%, ОШ 4,7, 95% ДИ 1,8–12,2, $p<0,001$). Недостаточная концентрация кофакторов ФАД/ФМН способствует формированию митохондриальной дисфункции, усилению окислительного стресса, нарушениям синтеза оксида азота. Таким образом, недостаточность витамина В₂ следует рассматривать как возможный фактор риска преэклампсии [13].

Недостаточное потребление витаминов А, С, фолатов и рибофлавина ассоциировано с повышенным риском развития *дисплазии шейки матки*. Повышенный риск дисплазии установлен для двух нижних квартилей диетарного потребления витамина В₂ ($p=0,04$) [14].

Данные доказательной медицины указывают на перспективность использования рибофлавина для профилактики/терапии мигрени, анемии, гипергликемии, сахарного диабета, гипертонии, нейропатологии и депрессивных расстройств, опухолевых заболеваний и др. [15]. В частности, метаанализ 10 исследований пациенток с опухолями молочной железы (n=12 268) подтвердил, что наибольшее потребление витамина В₂ по сравнению с самым низким потреблением соответствует 15% снижению риска развития опухолей (относительный риск – ОР 0,85, 95% ДИ 0,76–0,95). Анализ дозозависимых эффектов показал, что приращение суточного потребления витамина В₂ на каждый 1 мг/сут было ассоциировано с 6% снижением риска (ОР 0,94, 95% ДИ 0,90–0,99); рис. 4 [16].

Анализ данных по новорожденным с поперечными дефектами конечностей (n=324) или с продольными дефектами конечностей (n=158) и по новорожденным без ВПР (n=4982) показал, что риск продольных дефектов был

выше для самых низких квартилей потребления фолатов (в 3,86 раза, 95% ДИ 1,08–3,78), витамина В₆ (в 4,36 раза, 95% ДИ 0,93–20,48) и рибофлавина (в 2,94 раза, 95% ДИ 1,04–8,32). Риск поперечных дефектов конечностей также повышался для самого низкого квартиля потребления рибофлавина (в 1,54 раза, 95% ДИ 1,00–2,37) [17].

Риск расщелин неба и губы у новорожденных (n=704) был ниже при более высоком потреблении витаминно-минеральных комплексов, содержащих фолаты (ОШ 0,88, 95% ДИ 0,73–1,07), холин, метионин, железо и рибофлавин (>2,47 мг/сут: ОШ 0,47, 95% ДИ 0,24–0,92) [18].

Исследование матерей, родивших ребенка с врожденными пороками сердца (дефекты оттока, n=190), и матерей, родивших ребенка без ВПР (n=324), показало, что потребление витамина В₂ было ниже у матерей, родивших ребенка с ВПР (1,32 мг/сут), чем в контроле (1,41 мг/сут, $p<0,05$). Низкое диетарное потребление как рибофлавина (<1,20 мг/сут), так и никотинамида (<13,5 мг/сут) увеличивало риск ВПР более чем в 2 раза, особенно у матерей, которые не использовали дотации витаминов в периконцепцию (ОШ 2,4, 95% ДИ 1,4–4,0) [19].

Риск депрессии в срок от 2 до 9 мес после родов (n=121) был ниже на фоне более высокого диетарного потребления рибофлавина (ОШ 0,53, 95% ДИ 0,29–0,95) [20].

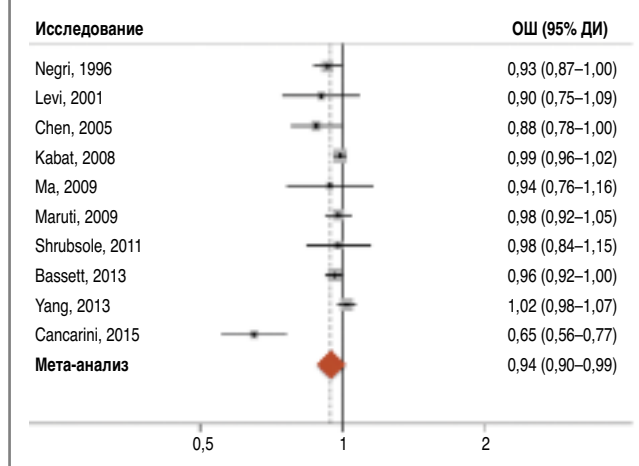
О синергизме между рибофлавином и магнием

В клинической практике врач часто сталкивается с проблемой сочетанной недостаточности и рибофлавина, и магния. Распространенность сочетанной недостаточности магния и рибофлавина показана в ряде клинко-эпидемиологических исследований, проведенных в разных регионах мира. Например, крупномасштабное исследование взрослых женщин в 9 провинциях Китая, проведенное в 2000–2011 гг., показало, что рибофлавином были обеспечены только 7% участниц, а магнием – 23% [21]. Не менее проблемная ситуация наблюдается и в странах Евросоюза: например, во французской выборке населения (n=2373, 10–92 лет) недостаточность потребления магния высока среди мужчин (72%) и женщин (83%) и сопровождалась дефицитами фолатов, железа, витамина С и рибофлавина [22]. Поэтому для компенсации дефицитов и магния, и рибофлавина целесообразно использовать комбинированные препараты типа «магний + витамин В₂».

По данным крупномасштабного российско-европейского исследования (n=2141), в Западной Европе рибофлавином обеспечены только 45,4% женщин 20–45 лет, а в России – только 34,1%. Магнием были обеспечены 29,5% обследованных в Западной Европе, а в России – только 16,3% [23]. По данным скринингового обследования пациентов многопрофильных стационаров (n=2433), 50% обследованных характеризовались наличием недостаточности магния (плазма крови) – менее 0,80 ммоль/л [24]. У каждого пациента было исследовано наличие или отсутствие 142 диагнозов по Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Анализ данных скрининга показал, что значения уровней магния (плазма крови) менее 0,80 ммоль/л соответствуют статистически значимому повышению риска многочисленных патологий [25]. В группе здоровых добровольцев (ни одного диагноза по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – пациенты, проходившие диспансеризацию) средние уровни магния в плазме крови составили 0,92±0,07 ммоль/л (95% ДИ 0,82–0,96) [26].

Недостаточность магния оказывает негативное влияние на различные аспекты беременности [3]. У беременной повышается риск невынашивания и тромбофилии беременных [27], преэклампсии и эклампсии, гипертензии беременных, аритмии беременных [28], гестационного диабета, судорог икроножных мышц; усиливается тонус матки. При недостаточности магния беременные жалуются на боли в спине и пояснице, а также боли и чувство тяжести в области костно-мышечного апоневроза в тазовом отделе. Участие магния в регуляции плацентарных белков [29], метаболизме сахаров, поддержке соединительной ткани [30] и нейропротекции мозга плода [31] делает дотации магния важным средством профилактики ВПР, детского цереб-

Рис. 4. Оценки риска опухолей молочной железы, связанные с диетарным потреблением каждого 1 мг/сут витамина В₂.



рального паралича [32] и избыточной массы тела новорожденных [33].

Повсеместно используемая в акушерстве процедура внутривенного вливания магния является эффективной скорпомощной процедурой, позволяющей преодолеть гипомagneмию в максимально короткие сроки (минуты – часы). Однако долговременного эффекта такие процедуры не дают. Для профилактики хронической недостаточности магния необходимо использовать per os препараты на основе органических солей магния, отличающиеся высокой биодоступностью и безопасностью [34].

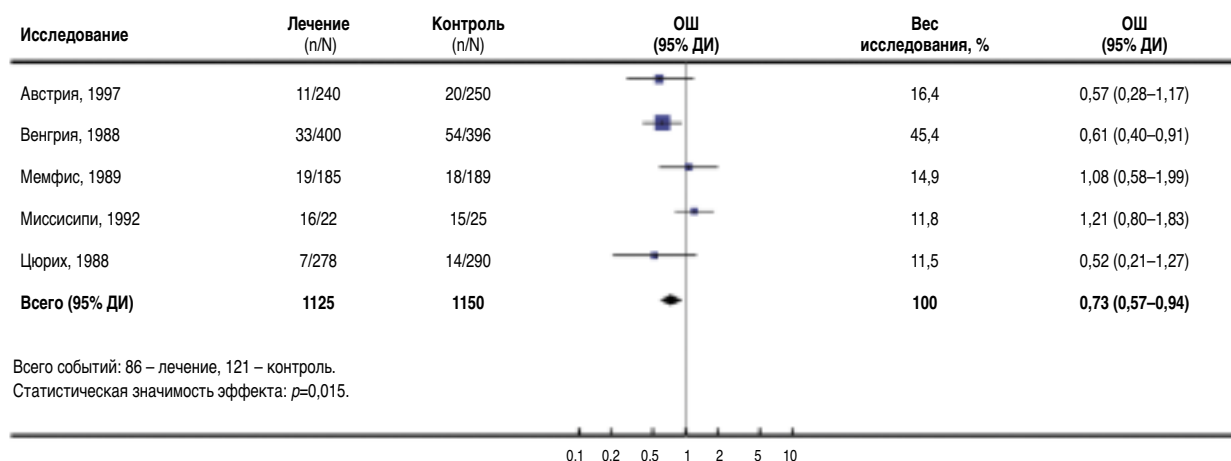
Пероральные препараты на основе органических солей магния (цитрат магния и др.) эффективны в частности для устранения судорог икроножных мышц у беременных. Судороги икроножных мышц и аритмии являются быстрыми последствиями недостаточности магния и представляют собой самую распространенную жалобу во второй половине беременности (45% случаев) [35]. В целом судороги обременительны для беременной, так как ухудшают сон и самочувствие. Метаанализ 5 исследований беременных с судорогами икроножных мышц (n=352) показал, что прием органических солей магния (цитрат, лактат) в течение 3 нед с высокой достоверностью уменьшал или полностью купировал судороги икроножных мышц ($p=0,0002$) без каких-либо побочных эффектов [36].

Дотации магния в виде органических солей позволяют осуществлять эффективную профилактику и более долговременных последствий недостаточности магния. Метаанализ 7 исследований беременных (n=2689) подтвердил позитивное влияние дотаций органических солей магния, назначаемых per os, на исход беременности и состояние беременной и плода. По сравнению с плацебо прием магния до 25-й недели беременности снижал частоту преждевременных родов (ОР 0,73; 95% ДИ 0,57–0,94; рис. 5) и рождения детей с низкой массой тела (ОР 0,67; 95% ДИ 0,46–0,96). Более того, женщины, принимавшие органический магний внутрь, были реже госпитализированы (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,89) и у них реже наблюдались явления угрозы прерывания беременности (ОР 0,38; 95% ДИ 0,16–0,90; рис. 6) [37].

О коррекции недостаточности витамина В₂ и магния посредством водных растворов

Как было отмечено выше, органические соли магния характеризуются высокой биодоступностью (до 50%), в отличие от устаревших неорганических форм (оксид магния, сульфат магния и др.), биодоступность которых не превышает 5% [3]. Поэтому практического эффекта, а именно компенсации недостаточности магния, от неорганических форм ожидать не приходится. Более того, неорганические формы магния способствуют развитию диареи. Соответственно, необходимо использовать высокоусвояемые и нетоксические соли магния (прежде всего цитрат магния).

Рис. 5. Снижение риска преждевременных родов в метаанализе [37].



Примечание. Горизонтальная линия отображает 95% ДИ, положение центрального квадрата – ОШ, а размер квадрата показывает местонахождение 25–75% значений. Наблюдаемые эффекты тем сильнее, чем дальше от центральной линии расположены ОШ и 95% ДИ.

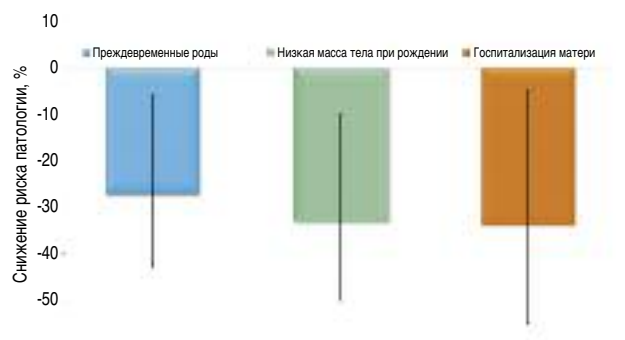
Цитрат магния – наиболее растворимая соль магния, характеризующая наивысшей биодоступностью. В организме цитрат-анион практически полностью превращается в углекислый газ и воду в цикле Кребса; практически полная утилизация цитрата делает его «экологически чистой тарой» для транспорта магния внутрь клеток посредством специальных цитратных каналов-транспортеров. Поэтому цитрат магния является одной из самых эффективных солей для компенсации гипомagneмии [3].

Практическое применение даже такой весьма «передовой» формы магния, как цитрат магния, имеет определенные особенности. Прежде всего следует принимать во внимание, что реакции образования кристаллогидратов из безводных солей (и, в частности, безводного цитрата магния) являются, как правило, экзотермическими [38], т.е. происходят с выделением тепла. Экзотермический эффект связан с тем, что при разрушении кристаллической решетки под воздействием молекул воды электростатическая энергия стабилизации решетки рассеивается и переходит в тепловую энергию.

Очевидно, что «разогрев» таблетки, спрессованной из безводного цитрата магния, может приводить к нежелательным органолептическим последствиям. Во-первых, ощущение «разогрева таблетки» во рту при попадании слюны на безводный цитрат магния – довольно неприятное ощущение. Во-вторых, попадание таблетки из безводного цитрата магния внутрь желудочно-кишечного тракта может приводить к ожогам пищевода и желудка или, по крайней мере, к ощущению тошноты (которое связано вовсе не с самим цитратом магния, а именно с выделением тепла при растворении безводного цитрата магния). В-третьих, даже если запить таблетку из безводного цитрата магния значительным количеством воды, это существенно не снизит тепловыделение, которое будет происходить именно в организме пациента.

Помимо использования органических форм магния и других микронутриентов, все большее распространение приобретают растворы для питья,готавливаемые непосредственно перед употреблением. Обычно для компенсации дефицитов магния и витаминов группы В используются твердые лекарственные формы (прежде всего таблетки), содержащие множество вспомогательных компонентов, небезопасных для здоровья (диоксид титана, алюмосодержащие вещества и др.), негативно влияющие на транскриптом и протеом. Например, диоксид титана способствует повышению провоспалительных цитокинов интерлейкинов-1 β , 4, 5, 6, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, CCL-2, CCL-3, CCL-4 [39]. Кроме того, усвоение микронутриентов из твердых форм в существенной мере зависит от растворимости формы, интенсивности и консистенции кишечного транзита, секреции желчных кислот и многих других факторов.

Рис. 6. Снижение риска преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и госпитализации матери при приеме органических солей магния per os во время беременности (по результатам метаанализа [37]). Показаны значение снижения ОР каждой патологии и 95% ДИ.



Учитывая описанный экзотермический эффект при растворении цитрата магния, а также другие недостатки твердых фармацевтических форм микронутриентов, вполне понятно, что более эффективна компенсация микронутриентов из водных растворов. Для этого идеально подходят такие формы цитрата магния, которые приготавливаются непосредственно перед употреблением, в форме раствора для питья, в частности саше для приготовления питьевого раствора цитрата магния (Магний Диаспорал 300, 1830 мг магния цитрата, 295,7 мг элементного магния, 1,5 мг рибофлавина). Очевидно, что в данном случае реакция образования раствора цитрата магния происходит вне организма и пациент употребляет уже готовый раствор цитрата магния, без «отягощений», связанных с выделением тепла.

Заключение

Персонализированный подход к коррекции микронутриентов должен учитывать хотя бы ключевые особенности клинического портрета пациента. Например, пациенткам, страдающим перепадами настроения, предменструальным синдромом, женщинам с психическими заболеваниями (пограничными нервно-психическими расстройствами, шизофренией, при алкогольном делирии, а также при истероидном типе поведения) можно рекомендовать использовать препараты, содержащие *повышенные дозы пиридоксина* и органические соли магния (глицинат магния, пиро-глутамат магния, цитрат магния). В то же время беременным с высокой физической нагрузкой (спортсменки, работа на ногах, работа в условиях холодового стресса и др.), женщинам с астенией, судорогами мышц (вследствие энергетического дефицита в работе митохондрий в условиях холодо-

вого воздействия или избыточной физической нагрузки), женщинам, страдающим гипергомоцистеинемией, гипоглутатионемией, имеющим генотип MTHFR 677TT, а также пациентам с головной болью и установленным диагнозом «мигрень» целесообразно рекомендовать комбинацию именно *рибофлавина и цитрата магния*. Использование других органических форм магния – глюконат, глицинат, лактат и аспарагинат магния – существенно уступает цитрату магния в решении проблем холодового стресса, стресса при перетренировке мышц, а также в лечении мигрени, так как кроме магния эффективен сам лиганд – *цитрат-анион*. Использование водных растворов цитрата магния и рибофлавина (так называемая концепция лечебной минеральной воды с заданными свойствами) позволяет не только увеличить всасывание действующих начал. Водные растворы безопасны для беременных, так как позволяют полностью исключить поступление балластных веществ (диоксид титана, ароматизаторы, сахароза, тальк, воск, алюмосодержащий каолин и др.), которые могут наносить вред организму, особенно при длительном применении.

Литература/References

- Li Y, Zhang Q, Qi D et al. Valproate ameliorates nitroglycerin-induced migraine in trigeminal nucleus caudalis in rats through inhibition of NF- κ B. *J Headache Pain* 2016; 17: 49. DOI: 10.1186/s10194-016-0631-z
- McNulty H, Pentieva K, Hoey L, Ward M. Homocysteine, B-vitamins and CVD. *Proc Nutr Soc* 2008; 67 (2): 232–7. DOI: 10.1017/S0029665108007076
- Громова ОА, Тюрбин ИЮ. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. / Gromova OA, Torsbin Iu. Magnii i "bolezni tsivilizatsii". M.: GEOTAR-Media, 2018. [in Russian]
- Masui T, Staple E. The formation of bile acids from cholesterol. The conversion of 5-beta-cholestane-3- α ,7- α -triol-26-oic acid to cholic acid via 5-beta-cholestane-3- α ,7- α ,12- α ,24-tetraol-26-oic acid by rat liver. *J Biol Chem* 1966; 241 (17): 3889–93.
- Hoey L, McNulty H, Strain JJ. Studies of biomarker responses to intervention with riboflavin: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (6): 1960S–1980S. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27230B
- Громова ОА, Ребров ВГ. Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РЦИ института микроэлементов ЮНЕСКО. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Gromova OA, Rebrov V.G. Vitaminy, makro- i mikroelementy. Obuchaiushchie programmy RSTs instituta mikroelementov IuNESKO. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
- Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (2): 292–9. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01141.x
- Torsbin Iyu (Ed. O.A.Gromova). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NY: Nova Biomedical Books, 2009.
- McNulty H, Dowey LC, Strain JJ et al. Riboflavin lowers homocysteine in individuals homozygous for the MTHFR 677C/T polymorphism. *Circulation* 2006; 113: 74–80.
- Kirke PN, Mills JL, Molloy AM et al. Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: case-control study. *BMJ* 2004; 328 (7455): 1535–6.
- Nie Y, Gu H, Gong J et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and congenital heart disease: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49 (12): 2101–8. DOI: 10.1515/CCLM.2011.673
- Costa-Lima MA, Amorim MR, Orioli IM. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene 677C > T polymorphism and Down syndrome. *Mol Biol Rep* 2013; 40 (3): 2115–25. DOI: 10.1007/s11033-012-2270-z
- Wacker J, Frubau J, Schulz M et al. Riboflavin deficiency and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 96 (1): 38–44.
- Liu T, Soong SJ, Wilson NP et al. A case control study of nutritional factors and cervical dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2 (6): 525–30.
- Tbakur K, Tomar SK, Singh AK et al. Riboflavin and health: A review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57 (17): 3650–60. DOI: 10.1080/10408398.2016.1145104
- Yu L, Tan Y, Zhu L. Dietary vitamin B2 intake and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295 (3): 721–9. DOI: 10.1007/s00404-016-4278-4
- Robitaille J, Carmichael SL, Shaw GM, Olney RS. Maternal nutrient intake and risks for transverse and longitudinal limb deficiencies: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85 (9): 773–9. DOI: 10.1002/bdra.20587
- Shaw GM, Carmichael SL, Laurent C, Rasmussen SA. Maternal nutrient intakes and risk of orofacial clefts. *Epidemiology* 2006; 17 (3): 285–91. DOI: 10.1097/01.ede.0000208348.30012.35
- Smedts HP, Rakhsbandebro M, Verkleij-Hagoort AC et al. Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects. *Eur J Nutr* 2008; 47 (7): 357–65. DOI: 10.1007/s00394-008-0735-6
- Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K et al. Dietary folate and vitamins B12, B6, and B2 intake and the risk of postpartum depression in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Affect Disord* 2006; 96 (1–2): 133–8. DOI: 10.1016/j.jad.2006.05.024
- Du W, Feng H, Chen S et al. Trend of dietary nutrient intake among adult females in 9 provinces in China, 2000–2011. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2015; 36 (7): 715–9.
- Touvier M, Lioret S, Vanrullen I et al. Vitamin and mineral inadequacy in the French population: estimation and application for the optimization of food fortification. *Int J Vitam Nutr Res* 2006; 76 (6): 343–51.
- Лиманова ОА, Тюрбин ИЮ, Сардарян ИС. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13 (2): 5–15. / Limanova OA, Torsbin Iu., Sardarian IS. i dr. Obespechennost' mikronutrientami i zhenское zdorov'e: intellektual'nyi analiz kliniko-epidemiologicheskikh dannyykh. *Vopr. ginekologii, akusberstva i perinatologii*. 2014; 13 (2): 5–15. [in Russian]
- Громова ОА, Калачева АГ, Тюрбин ИЮ. и др. Диагностика дефицита магния, концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии. *Кардиология*. 2014; 54 (10): 63–71. / Gromova OA, Kalacheva AG, Torsbin Iu. i dr. Diagnostika defitsita magniia, konsentratsii magniia v biosubstratakh v norme i pri razlichnoi patologii. *Kardiologiya*. 2014; 54 (10): 63–71. [in Russian]
- Громова ОА, Лиманова ОА, Гоголева ИВ. и др. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 23: 10–23. / Gromova OA, Limanova OA, Gogoleva IV. i dr. Analiz vzaimosvazi mezhdu obespechennost'iu magniem i riskom somaticheskikh zabolevanii u rossiianok 18–45 let metodami intellektual'nogo analiza dannyykh. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2014; 23: 10–23. [in Russian]
- Громова ОА, Калачева АГ, Тюрбин ИЮ. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013; 6 (259): 116–29. / Gromova OA, Limanova OA, Gogoleva IV. i dr. Analiz vzaimosvazi mezhdu obespechennost'iu magniem i riskom somaticheskikh zabolevanii u rossiianok 18–45 let metodami intellektual'nogo analiza dannyykh. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2014; 23: 10–23. [in Russian]
- Громова ОА, Тюрбин ИЮ, Тетруашвили НК, Рудаков КВ. Магний и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2009; 9 (6): 75–80. / Gromova OA, Torsbin Iu., Tetrasvili NK, Rudakov KV. Magnii i trombofilia beremennykh: molekuliarnye mekhanizmy i dokazatel'naiia meditsina. *Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2009; 9 (6): 75–80. [in Russian]
- Громова ОА, Калачева АГ, Тюрбин ИЮ. и др. Калийсберегающие свойства магния. *Кардиология*. 2013; 53 (10): 38–48. / Gromova OA, Kalacheva AG, Torsbin Iu. i dr. Kaliisbergaiushchie svoistva magniia. *Kardiologiya*. 2013; 53 (10): 38–48. [in Russian]
- Тюрбин ИЮ, Громова ОА, Сухих ГТ, Рудаков КВ. Молекулярные механизмы регуляции магнием плацентарных белков. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2008; 8 (6): 9–16. / Torsbin Iu., Gromova OA, Sukhikh G.T., Rudakov KV. Molekuliarnye mekhanizmy regulatsii magniem placentarnykh belkov. *Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2008; 8 (6): 9–16. [in Russian]
- Громова ОА, Тюрбин ИЮ, Егорова ЕЮ. Механизмы воздействия магния и пиридоксина на структуру и свойства соединительной ткани как основание для магnezийной терапии дисплазий соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2010; 8: 71. / Gromova OA, Torsbin Iu., Egorova EYu. Mekhanizmy vozddeistviia magniia i piridoksina na strukturu i svoistva soedinitel'noi tkani kak osnovanie dlia magnezial'noi terapii displazii soedinitel'noi tkani. *Lechasbchii vrach*. 2010; 8: 71. [in Russian]
- Громова ОА, Тюрбин ИЮ, Калачева АГ, Курашвили ДБ. Молекулярно-биологические основы нейротропных эффектов

- магния. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011; 111 (12): 90–101. / Gromova OA, Torsbin IYu., Kalacheva AG., Kuramsbina DB. Molekuliarno-biologicheskie osnovy neiroprotektornykh effektorov magniia. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2011; 111 (12): 90–101. [in Russian]
32. Громова ОА, Лисицына ЕЮ, Торшин ИЮ, Грачева ОН. Магнєвые тайны библиотеки Кокрана: современный взгляд на проблему. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2011; 11 (5): 20–7. / Gromova OA, Lisitsyna EYu., Torsbin IYu., Gracheva ON. Magniєnye tainy biblioteki Kokbrana: souremennyi vzgliad na problemu. Ros. vestn. akusbera-ginekologa. 2011; 11 (5): 20–7. [in Russian]
33. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК, Сидельникова ВМ. Нутрициальный подход к профилактике избыточной массы тела новорожденных. Гинекология. 2010; 12 (5): 56–64. / Gromova OA, Torsbin IYu., Tetruashvili NK, Sidel'nikova VM. Nutritsial'nyi podkhd k profilaktike izbytochnoi massy tela novorozhdennykh. Gynecology. 2010; 12 (5): 56–64. [in Russian]
34. Громова ОА, Торшин ИЮ, Юргель И.С. Ретроспектива фармакокинетических исследований магнєвых препаратов. Трудный пациент. 2009; 7 (6–7): 42–6. / Gromova OA, Torsbin IYu., Iurgel' IS. Retrospektiva farmakokineticheskikh issledovaniy magniєvykh preparatov. Trudnyi patsient. 2009; 7 (6–7): 42–6. [in Russian]
35. Young GL, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2002; 1: CD000121. DOI: 10.1002/14651858
36. Dable LO, Berg G, Hammar M et al. The effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps. Am J Obstet Gynecol 1996; 175 (1): 233–4.
37. Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2001; 4: CD000937.
38. Азиева ЛМ, Архангельская ОВ, Батаева ЕВ и др. Практическое пособие по общей неорганической химии. Под ред. С.Ф.Дунаева. М., 2002. / Azieva LM, Arkhangel'skaia OV, Bataeva EV. i dr. Prakticheskoe posobie po obsbchei neorganicheskoi khimii. Pod red. S.F.Dunaeva. M., 2002. [in Russian]
39. Halappanavar S, Saber AT, Decan N et al. Transcriptional profiling identifies physicochemical properties of nanomaterials that are determinants of the in vivo pulmonary response. Environ Mol Mutagen 2015; 56 (2): 245–64. DOI: 10.1002/em.21936

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич – канд. хим. и физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ

Тетруашвили Нана Картлосовна – д-р мед. наук, проф., зав. 2-м акушерским отд-нием патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова». E-mail: n_tetruashvili@oparina4.ru

Динамика симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома и частоты рецидивов инфекций нижних мочевых путей у женщин в пери- и постменопаузе на фоне комбинированной терапии препаратом Триожиналь®

Д.Ю.Пушкар, М.Ю.Гвоздев✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1

✉dr-gvozdev@mail.ru

Материал и методы. В исследование были включены пациентки (n=164) в пери- и постменопаузе, имеющие лабораторно подтвержденную картину генитоуринарного менопаузального синдрома – атрофического вульвовагинита и страдающие рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей (ИНМП) – циститами и уретритами. Всем пациенткам проводилась стандартная антибактериальная терапия (АБТ) ИНМП в соответствии с результатами бактериологического посева мочи, согласно российским клиническим рекомендациям по урологии. Из 164 пациенток 67 на фоне АБТ получали дополнительную терапию препаратом Триожиналь® (исследуемая группа – ИГ), содержащим эстриол, микронизированный прогестерон и штамм лактобактерий *Lactobacillus casei rhammosus Doderleini* 35 (LCR 35). Препарат Триожиналь® назначался интравагинально в два этапа: в течение 20 дней по 2 капсулы в сутки, затем в течение 10 дней по 1 капсуле в сутки. В группе сравнения – ГС (n=67) с АБТ дополнительно интравагинально использовался препарат Овипол Клио® (монопрепарат эстриола) в два этапа: в течение 14 дней по 1 суппозиторию в день, далее в течение 2 нед по 1 суппозиторию 2 раза в неделю. Группу контроля (ГК) составили 30 пациенток, получающих только стандартную АБТ ИНМП, локальная гормональная терапия вульвовагинальной атрофии (ВВА) не проводилась. Период наблюдения составил 12 мес после окончания курса терапии. На всех этапах лечения проводилась субъективная и объективная оценка выраженности расстройств мочеиспускания и урогенитальной атрофии (опросник UDI-6), их влияния на качество жизни пациенток (опросник ИК-7), показателей бактериурии, бактериального посева мочи и биоценоза влагалища, частоты развития нежелательных явлений. По исходным характеристикам группы пациенток были сопоставимыми.

Результаты. На всех этапах исследования в группе пациенток, получавших терапию с использованием препарата Триожиналь®, наблюдалось значимое улучшение клинической картины расстройств мочеиспускания по сравнению с ГС и группой контроля – ГК (в ИГ – 18% по окончании терапии против 100% перед началом терапии; ГС – 26% против 100% соответственно; ГК – 58% против 100% соответственно; $p<0,05$); показателей качества жизни – балл по ИК-7 (ИГ – $67\pm 6,8$ по окончании терапии против $96\pm 8,1$ перед началом терапии; ГС – $68\pm 5,6$ против $93\pm 7,2$ соответственно; ГК – $66\pm 4,3$ против $41\pm 4,4$ соответственно; $p<0,05$); симптомов ВВА (ИГ – 39% по окончании терапии против 100% перед началом терапии; ГС – 62% против 71% соответственно; ГК – 96% против 100% соответственно; $p<0,05$); показателей биоценоза влагалища (в ИГ нормоценоз наблюдался в 69% по окончании терапии против 56% перед ее началом; ГС – 51% против 57% соответственно; ГК – 56% против 61% соответственно; $p<0,05$). Наиболее значимым критерием было значительное снижение роста патогенной флоры (в ИГ – 4% по окончании терапии против 100% до начала терапии; ГС – 12% против 100% соответственно; ГК – 26% против 100% соответственно; $p<0,05$). На момент включения в исследование во всех трех группах у 100% пациенток инфекции мочевыводящих путей – ИМП (цистит, уретрит) имели рецидивирующий характер – не менее 3 эпизодов рецидивов за последний год. За период лечения и наблюдения (12 мес.) в ИГ не было отмечено ни одного эпизода рецидива ИМП у 100% пациенток; в ГС 47% пациенток имели рецидив ИМП в течение периода наблюдения; в ГК рецидив ИМП был отмечен у 62% пациенток.

Выводы. Таким образом, применение препарата Триожиналь® в комплексной терапии рецидивирующих циститов и уретритов у женщин с ВВА в пери- и постменопаузе способствует улучшению результатов лечения ИНМП и улучшению симптомов ВВА, снижению частоты рецидивов и может быть рекомендовано к использованию в комплексной терапии рецидивирующих ИНМП (циститов и уретритов) у женщин с симптомами генитоуринарного менопаузального синдрома в пери- и постменопаузе.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром, вульвовагинальная атрофия в пери- и постменопаузе, рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей, рецидивирующий цистит, рецидивирующий уретрит, биоценоз влагалища.

Для цитирования: Пушкар Д.Ю., Гвоздев М.Ю. Динамика симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома и частоты рецидивов инфекций нижних мочевых путей у женщин в пери- и постменопаузе на фоне комбинированной терапии препаратом Триожиналь®. Гинекология. 2018; 20 (6): 67–72. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180119

Classical Article

Dynamics of symptoms of genitourinary menopausal syndrome and the frequency of recurrence of lower urinary tract infection in women in peri- and postmenopausal patients with combined therapy with Trioginal®

D.Yu.Pushkar, M.Yu.Gvozdev✉

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

✉dr-gvozdev@mail.ru

Abstract

Material and methods. The study included patients (n=164) in peri- and postmenopause, having a laboratory-confirmed picture of the genitourinary menopausal syndrome – atrophic vulvovaginitis and suffering from recurrent lower urinary tract infections (UTI) – cystitis and urethritis. All patients underwent standard antibacterial therapy (ABT) UTI in accordance with the results of bacteriological urine culture according to Russian clinical guidelines on urology. Against the background of ABT, 164 patients received additional therapy with Trioginal® (the study group – SG) containing estradiol, micronized progesterone and *Lactobacillus casei rhammosus Doderleini* 35 (LCR 35) *Lactobacillus strain*. Trioginal® was administered intravaginally in two stages: for 20 days, 2 capsules per day, then for 10 days, 1 capsule per day. In the comparison group – CG (n=67) with ABT, Ovipol Klio® (estriol monopreparation) was additionally intravaginally used in two stages: for 14 days, 1 suppository per day, then for 2 weeks, 1 suppository 2 times a week. The control group consisted of 30 patients receiving only standard ABT UTI, local hormone therapy for vulvovaginal atrophy (VVA) was not performed. The observation period was 12 months after the end of the course of therapy. At all stages of treatment, a subjective and objective assessment of the severity of urination disorders and urogenital atrophy (UDI-6 questionnaire), their impact on the quality of life of patients (questionnaire IQ-7), indicators of bacteriuria, bacterial urine culture and vaginal biocenosis, frequency of undesirable phenomena were carried out. According to the initial characteristics of the group of patients were comparable.

Results. At all stages of the study, in the group of patients who received therapy with the use of the Trioginal® drug, there was a significant improvement in the clinical picture of urination disorders compared to the CG and the control (main) group – MG (in SG – 18% at the end of therapy versus 100% before the start of therapy; CG – 26 % versus 100% respectively; Ledger – 58% versus 100% respectively; $p<0.05$); quality of life indicators – IIQ-7 score (SG – 67 ± 6.8 at the end of therapy versus 96 ± 8.1 before the start of therapy; TOS – 68 ± 5.6 against 93 ± 7.2 , respectively; MG – 66 ± 4 , 3 against 41 ± 4.4 , respectively; $p<0.05$); symptoms of BBA (IG – 39% at the end of therapy versus 100% before starting therapy; HS – 62% versus 71%, respectively; HA – 96% versus 100%, respectively; $p<0.05$); indices of vaginal biocenosis (in SG, normocenosis was observed in 69% after termination of therapy versus 56% before its beginning; HS – 51% versus 57%, respectively; HA – 56% versus 61%, respectively; $p<0.05$). The most significant criterion was a significant reduction in the growth of pathogenic flora (in SG – 4% at the end of therapy versus 100% before the start of therapy; HS – 12% versus 100%, respectively; MG – 26% versus 100%, respectively; $p<0.05$). At the time of inclusion in the study, in all three groups, 100% of the patients with urinary tract infections – UTI (cystitis, urethritis) had a recurring nature – at least 3 episodes of relapses in the last year. During the period of treatment and observation (12 months), no episodes of recurrence of UTI were observed in MG in 100% of patients; in the CG, 47% of patients had a recurrence of UTI during the observation period; in GK, recurrence of UTI was noted in 62% of patients.

Conclusions. Thus, the use of the drug Trioginal® in the complex therapy of recurrent cystitis and urethritis in women with peritoneal and postmenopausal VVA improves the outcomes of treatment with UTI and improves the symptoms of VVA, reduces the frequency of relapses and can be recommended for use in complex therapy of recurrent lower UTI (cystitis and urethritis) in women with symptoms of genitourinary menopausal syndrome in peri- and postmenopausal periods.

Key words: genitourinary menopausal syndrome, vulvovaginal atrophy in peri- and postmenopausal disease, recurrent lower urinary tract infections, recurrent cystitis, recurrent urethritis, vaginal biocenosis.

For citation: Pushkar D.Yu., Gvozdev M.Yu. Dynamics of symptoms of genitourinary menopausal syndrome and the frequency of recurrence of lower urinary tract infection in women in peri- and postmenopausal patients with combined therapy with Trioginal®. Gynecology. 2018; 20 (6): 67–72 . DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180119

Введение

Рецидивирующий характер течения инфекций нижних мочевых путей – ИНМП (циститов и уретритов) определяется как 3 эпизода инфекции мочевыводящих путей (ИМП) за 12 мес. или 2 эпизода за последние 6 мес. ИМП – одно из наиболее распространенных заболеваний, с которыми приходится сталкиваться женщинам. Риск возникновения ИМП увеличивается с наступлением пери- и постменопаузы. Основными факторами, влияющими на развитие ИМП у женщин в пери- и постменопаузе, являются пролапс тазовых органов, недержание мочи и другие расстройства мочеиспускания (РМИ), связанные со снижением половых стероидов [1]. Влияние половых гормонов – эстрогенов и прогестерона – на функциональное состояние тазовых органов сегодня рассматривается как один из ключевых факторов патогенеза разных заболеваний мочеполовой системы. Множество высокочувствительных рецепторов находится в зоне мочепузырного треугольника, мочеиспускательном канале, а также поддерживающих структурах тазового дна [2].

Все структуры мочеполового тракта являются гормонзависимыми, поэтому в ответ на снижение уровня половых стероидов в слизистой оболочке влагалища, вульвы, мочевого тракта, соединительной ткани и мышц малого таза развиваются ишемия и атрофические изменения. Вследствие этого происходит резкое защелачивание влагалищной среды, могут возникать дисбиотические процессы и различные нарушения мочеиспускания, формирующие генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС). Эстрогены влияют на кровоснабжение эпителия влагалища, способствуют росту и созреванию вагинального эпителия, а значит, синтезу и накоплению в нем гликогена, но процесс дифференцировки эпителия влагалища и высвобождения из него гликогена требует обязательного участия прогестерона, который способствует формированию промежуточных слоев вагинального эпителия и его естественной десквамации. Аналогичная ситуация имеет место и в гормонозависимом уротелии НМП, где эстрогены выполняют такие же критические физиологические функции в отношении уротелия, обеспечивая его рост и созревание, синтез и накопление в нем гликогена, а также синтез локальных факторов местного иммунитета (иммуноглобулинов) и защитных мукополисахаридов – гликозаминогликанов (гиалуроновая кислота и ее соли натрия и цинка, хондроитин сульфат, гликопротеины, муцин), составляющих поверхностный гликокаликс слизистой оболочки мочевого пузыря – мощную природную систему антибактериальной и противовоспалительной защиты НМП. Однако полноценная природная антибактериальная защита уротелия уретры и мочевого пузыря у женщин без участия прогестерона невозможна, что связано с тем, что эстрогены влияют на синтез гликозаминогликанов в уротелии мочевого пузыря, а прогестерон – на выделение их уротелием наружу в просвет мочевого пузыря [3–6]. Известно также, что прогестерон оказывает локальное противовоспалительное действие [7]. В периодах пери- и постменопаузы происходит снижение уровня эстрогенов и прогестерона, что оказывает негативное влияние на функциональное состояние мочеполовой системы. Прежде всего это проявляется воз-

никновением вульвовагинальной и уретральной атрофии, а также нарушением функции влагалищных мышц и связочного аппарата органов малого таза и возникающими вследствие перечисленных изменений пролапсом гениталий и недержанием мочи. В настоящее время принят термин ГУМС – симптомокомплекс, ассоциированный со снижением половых стероидов, включающий в себя изменения, возникающие в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре. На сегодняшний день использование локальной (интравагинальной) гормональной терапии является основным методом лечения ГУМС [8, 9].

Важно понимать, что в результате изменения уровня половых стероидов, а затем и рецепции к ним, происходят изменения клеточного состава – исчезновение поверхностных и промежуточных клеток многослойного плоского эпителия: нарушается поступление гликогена во влагалище в составе слущенных эпителиоцитов, снижается пул лактобактерий во влагалищном биотопе, повышается pH среды, создаются условия для активации условно-патогенной флоры и, как следствие, для воспалительных и дисбиотических процессов и возникновения рецидивирующих мочеполовых инфекций (циститы и уретриты) [10]. Есть работы, доказывающие эффективность лечения рецидивирующей мочевой инфекции путем восстановления микрофлоры влагалища при применении лактобактерий [11], а также использования комбинации эстрогенов и лактобактерий [12]. С другой стороны, существует крайне мало научных работ, обосновывающих сроки и схемы применения комбинированной эстроген-прогестероновой гормональной терапии в сочетании с восстановлением нормоценоза влагалища в комплексном лечении рецидивирующих циститов и уретритов у женщин в пери- и постменопаузе.

Цель настоящей работы заключалась в исследовании динамики симптомов ГУМС и улучшении отдаленных результатов лечения ИНМП (снижение количества рецидивов ИНМП – рецидивирующих циститов и уретритов) у женщин в пери- и постменопаузе при использовании препарата Триожиналь®, представляющего собой сочетание штамма лактобактерий LCR 25 и низких доз эстрадиола и микронизированного прогестерона в комплексной терапии рецидивирующих ИНМП.

Материалы и методы

Проведено открытое многоцентровое сравнительное неинтервенционное исследование динамики симптомов ГУМС и частоты рецидивов циститов и уретритов у женщин в пери- и постменопаузе при использовании в комплексной терапии ИНМП препарата Триожиналь®.

Критерии включения в исследование:

- пери- и постменопауза в возрасте 45–80 лет на момент включения в исследование;
- наличие симптомов ГУМС;
- наличие РМИ, связанных с ИНМП (учащенное мочеиспускание, ложные позывы к мочеиспусканию, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, резь и боль при мочеиспускании);
- рецидивирующий характер течения ИНМП (циститов и уретритов) – 3 эпизода ИМП за 12 мес;

Таблица 1. Исходные характеристики пациенток, принявших участие в исследовании

Показатель	ИГ (n=67)	ГС (n=67)	ГК (n=30)	p
Возраст, лет	63,1±4,7	62,2±5,35	62,8±5,1	>0,05
Индекс массы тела, кг/см ²	24,1±2,8	23,35±3,27	23,8±3,6	>0,05
Число родов в анамнезе	1,7±1,5	1,5±0,8	1,6±0,7	>0,05
Продолжительность менопаузы, годы	6,1±4,6	5,8±3,7	5,7±4,8	>0,05
Длительность симптомов ГУМС, годы	5,9±3,1	5,6±2,9	5,7±3,4	>0,05
Наличие половой жизни в течение последних 3 мес, %	54	56	55	>0,05
Рецидивирующий характер ИНМП, %	100	100	100	>0,05

Таблица 2. Динамика РМИ

Параметр	Визит 1			Визит 4			Визит 6			Визит 8		
	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК
Жалобы на наличие РМИ, %	100	100	100	64	73	82*	43	56	68*	18	26	58*
Шкала оценки РМИ UDI-6 (0–100)	91±8,1	89±4,7	87±4,2*	72±6,7	78±4,7	81±5,1*	53±4,8	59±6,4	66±5,8*	32±7,3	40±6,1	51±2,8*
Шкала оценки качества жизни IIQ-7 (0–100)	96±8,1	93±7,2	41±4,4*	84±5,6	92±7,7	93±3,7*	79±5,7	74±4,7	76±3,4*	67±6,8	68±5,6	66±4,3*

*Здесь и далее в табл. 3, 4 – $p < 0,05$ по сравнению с ИГ и ГС.

- положительный результат тест-полоски с лейкоцитарной эстеразой;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- любые противопоказания, перечисленные в инструкциях по медицинскому применению локальных гормональных препаратов;
- самостоятельный прием до включения в исследование антибактериальной (АБТ) и противовоспалительной терапии ИНМП;
- прием в последние 12 мес. до включения в исследование любого варианта менопаузальной гормональной терапии;
- наличие неврологических заболеваний в анамнезе, влияющих на мочеиспускание;
- наличие остаточной мочи более 100 мл;
- наличие новообразований НМП;
- наличие недержания мочи при напряжении, пролапса тазовых органов ($\geq$ II стадии по Pelvic Organ Prolapse Quantification System – POP-Q).

Пациентки считались выбывшими из наблюдения, если документально не был зафиксирован визит последующего наблюдения и окончательной оценки терапии. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Исследование проводилось с июня 2017 по июль 2018 г. и включало 8 визитов. Первый визит представлял собой отбор пациенток для участия в исследовании, удовлетворивших критериям включения и не имеющих критериев исключения, сбор анамнеза с заполнением опросников Urinary Distress Inventory-6 (UDI-6), Urinary Impact Questionnaire (IIQ-7), оценку жалоб на РМИ и симптомов урогенитальной атрофии, регистрацию лабораторных данных (экспресс-тест на наличие бактериурии, бактериологический посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, бактериоскопия влагалищного мазка), ультразвуковое исследование органов мочеполювой системы и органов малого таза, регистрацию сопутствующей терапии. Все пациентки получали стандартную АБТ ИНМП. На первом визите пациентки были распределены в 3 группы в зависимости от дополнительной терапии локальными гормональными препаратами. Первая группа (исследуемая группа – ИГ) получала терапию комбинированным препаратом Триожиналь® в 2 этапа: в течение 20 дней по 2 капсулы в день, затем 10 дней по 1 капсуле в сутки. Пациенткам второй группы (группы сравнения – ГС) назначался монопрепарат эстриола в дозировке 1 суппозиторий на ночь в течение 14 дней, а затем по 1 суппозиторию 2 раза в неделю в течение 2 нед. Пациентки третьей группы (группы контроля – ГК) не получали локальную гормональную терапию дополнительно к стандартной АБТ ИНМП.

Второй визит проводился через 10 дней после включения. Помимо тестов, проведенных на первом визите, проводилась оценка результатов бактериологического посева мочи для решения вопроса о необходимости внесения изменений/дополнений к АБТ. Пациенткам всех групп была назначена АБТ в соответствии с результатами бактериологического посева мочи.

В дальнейшем проводились визиты на 20 и 30-й день наблюдения, а затем через 3, 6, 9 мес. наблюдения и окончательный визит спустя год. Во время всех визитов проводилась субъективная и объективная оценка выраженности РМИ и урогенитальной атрофии (специализированные опросники UDI-6), влияния рецидивирующей мочевой инфекции на качество жизни пациенток (опросник IIQ-7) [13], показателей бактериурии и биопленки влагалища (бактериологический анализ), цитологического исследования, pH влагалищной среды, частоты развития нежелательных явлений, частоты рецидива мочевой инфекции и результатов бактериального посева мочи. Переносимость лечения оценивалась с использованием адаптированной 5-балльной визуальной аналоговой шкалы.

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием системы MedCalc. С целью обнаружения различия между средними значениями двух выборок применялись следующие методы статистической обработки: для непрерывных данных использовался t-тест Стьюдента с предварительной проверкой на нормальность методом Шапиро–Уилка; для сравнения номинальных данных использовался критерий χ^2 . В тех случаях, когда условия применимости критерия χ^2 не выполнялись, использовался точный тест Фишера. Для порядковых данных применялся критерий Манна–Уитни. Статистически значимым уровнем считалось $p < 0,05$, т.е. вероятность ошибки в интерпретации данных не превышала 5%.

Результаты

Всего в исследование из 170 отобранных пациенток критериям включения и исключения соответствовали 164 женщины. ИГ (АБТ + Триожиналь®) составили 67 пациенток, ГС (АБТ + монопрепарат эстриола) – 67 пациенток, в ГК (АБТ без гормонально-пробиотической поддержки) были включены 30 пациенток. По исходным характеристикам группы пациенток были сопоставимы между собой (табл. 1).

В ИГ на первом этапе терапии (на 2-й день приема препарата) в связи с нежелательными явлениями (выраженный зуд и жжение во влагалище) выбыла одна пациентка. В итоге в ИГ продолжили лечение 66 пациенток. В ГС выбыли 2 пациентки в связи с таким же нежелательным явлением. В дальнейшем в ГС продолжили лечение 65 пациенток.

Таблица 3. Динамика симптомов урогенитальной атрофии

Параметр	Визит 1			Визит 4			Визит 6			Визит 8		
	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК
Наличие симптомов ГУМС, %	100	100	100	43	65	100*	28	62	94*	39	62	96*
Сухость влагалища, %	84	81	79*	72	78	81*	53	59	66*	32	40	51*
Зуд/жжение влагалища, %	96	93	66*	68	70	69*	72	74	71*	74	82	73*
Диспареуния, %	81	78	75*	49	68	73*	32	55	63*	37	65	72*
pH влагалищной среды	5,7±0,7	5,4±0,5	4,8±0,7*	4,2±0,6	5,4±0,5	5,1±0,8*	4,5±0,6	5,3±0,4	5,2±0,5*	5,2±0,7	5,7±0,6	5,8±0,7*
Нормоценоз влагалища, %	56	57	61*	83	74	62*	79	66	60*	69	51	56*

Таблица 4. Динамика изменения посева мочи

Параметр	Визит 1			Визит 4			Визит 6			Визит 8		
	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК
Наличие бактериурии, %	100	100	100	0	0	11*	0	0	0	0	0	0
Рост патогенной микрофлоры, %	100	100	100	12	19	24*	12	17	19*	16	21	26*
Рост условно-патогенной микрофлоры, %	26	24	22*	2	7	9*	4	7	12*	3	5	7*
Отсутствие роста, %	-	-	-	90	74	56*	90	79	69*	93	83	67*

Таблица 5. Динамика частоты рецидивов ИМП

Параметр	Визит 5			Визит 6			Визит 7			Визит 8		
	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК
Число эпизодов рецидива ИМП, %	4	9	21	6	11	24	9	16	32	12	23	43

В ИГ через 30 дней наблюдения на 4-м визите была отмечена положительная динамика в отношении уменьшения выраженности РМИ (табл. 2), а также симптомов ГУМС (табл. 3) как при межгрупповом, так и при внутригрупповом анализе.

Статистически значимые различия в ИГ были получены в отношении субъективной оценки наличия РМИ (18% против 100% в ИГ после окончания лечения; $p<0,05$), а также по объективным данным опросника оценки выраженности РМИ UDI-6 (32±7,3 против 91±8,1; $p<0,05$) и опросника оценки качества жизни в соответствии с состоянием мочеиспускания IIQ-7 (96±8,1 против 67±6,8; $p<0,05$).

По окончании наблюдения были отмечены значимые положительные изменения в ИГ в отношении динамики наличия симптомов ГУМС (39% против 100% в ИГ и 62% против 100% в ГС, 96% против 100% в ГК после окончания наблюдения соответственно; $p<0,05$). В том числе в ИГ было отмечено статистически значимое улучшение в отношении сухости влагалища (32% против 84%; $p<0,05$), зуда/жжения во влагалище (74% против 96%; $p<0,05$). Следует отметить разрешение диспареунии в ИГ (37% против 81%; $p<0,05$).

В отношении восстановления нормоценоза влагалищной среды по данным бактериологического анализа были получены следующие результаты. Спустя 30 дней наблюдения в ИГ отмечалась положительная динамика нормоценоза влагалища (83% против 56%; $p<0,05$). Данные изменения были более значимыми, чем в ГС. В ГК положительная динамика по этому параметру отсутствовала. Наиболее важным является тот факт, что через 12 мес. наблюдения в ИГ положительные изменения влагалищной флоры сохранялись у 69% пациенток. В то же время в ГС процент пациенток с нормоценозом влагалища вернулся к исходному и даже был несколько ниже, чем на момент начала исследования. Интересная тенденция была отмечена в динамике pH влагалищной среды. Если в ИГ исходное значение было 5,7±0,7, то через месяц было зафиксировано значение 4,2±0,6, однако через 6 мес. наблюдения был вновь отмечен рост данного показателя, продолжавшийся до конца наблюдения до уровня 5,2±0,7. Данное обстоятельство свидетельствует о необходимости постоянной поддерживающей локальной гормональной терапии ГУМС у пациенток в пери- и постменопаузе.

На всех этапах терапии наблюдалась хорошая переносимость исследуемого препарата во время начала и после окончания лечения.

Значимые положительные изменения в ИГ были получены при оценке динамики изменения бактериологического посева мочи и чувствительности к антибактериальным препаратам (табл. 4).

Одним из критериев включения в исследование являлся рецидивирующий характер течения ИМП (не менее 3 эпизодов рецидива в течение предшествующих 12 мес.). При оценке эффективности по параметру снижения частоты рецидивов наиболее значимые результаты были получены в ИГ. При включении в исследование 100% пациенток во всех группах имели рецидив ИМП (цистит или уретрит). За период лечения и наблюдения (в теч. 12 мес.) рецидивы ИМП в ИГ возникли в 2 раза реже по сравнению с ГС, и в 3,5 раза реже по сравнению с ГК (см. табл. 5).

Обсуждение

Известно, что пери- и постменопаузальный период за счет снижения половых стероидов сопровождается значительными изменениями в организме женщины. Одним из характерных признаков таких изменений является развитие урогенитальных расстройств, объединенных единым термином – ГУМС [14]. В условиях недостаточной депривации половых стероидами эпителий влагалища истончается (поверхностные слои), становится бледным, атрофическим, сложенным, бесскладчатым. Эпителий мочевого пузыря и уретры также атрофируется, в результате чего возникают учащенное мочеиспускание и недержание мочи. Недостаток стероидов вызывает потерю коллагена и гиалинизацию, снижение эластина в базальной мембране эпителия и в плотной оформленной соединительной ткани влагалища, мочевого пузыря, уретры и приводит к истончению и потере эластичности влагалищной стенки [15]. Возрастной гормональный дисбаланс прямо или косвенно индуцирует митохондриальную дисфункцию миоцитов, способствуя более раннему развитию в них энергетического дефицита и окислительного стресса, что ускоряет развитие возрастной потери количества и качества мышечной ткани. Кроме скелетной мускулатуры, этот процесс затрагивает все без исключения мышечные структуры организма, включая сфинктеры мочевого пузыря и тазовое дно, поэтому с возрастом частота клинических проявлений дисфункции тазового дна (стрессовое недержание мочи, пролапсы внутренних тазовых органов, атрофия детрузора и мышц уретры, которые сегодня рассматриваются как

компоненты ГУМС) также увеличивается [6].

Описанные механизмы дополняются снижением синтеза и высвобождения гликогена – ключевого субстрата для жизнедеятельности лактобактерий – и создают благоприятные условия для восходящего инфицирования НМП, но эти события, разворачиваясь в гипотрофичных тканях, вторичны. Клиницисту следует понимать, что развитие дизурии при ГУМС связано больше с рецепторной и панстероидной недостаточностью в эпителиальных и соединительнотканых структурах, нежели с истинным инфицированием НМП. Именно связанное с ГУМС недержание мочи является основной причиной восходящих уретритов у женщин в постменопаузе.

Известно, что лечение рецидивирующей мочевой инфекции у пациенток с проявлением ГУМС очень часто оказывается низкоэффективным. С учетом тенденции к увеличению ожидаемой продолжительности жизни населения развитых стран и, следовательно, числа женщин в пери- и постменопаузе данная проблема приобретает все большую актуальность и требует пристального внимания. Трофическое воздействие половых стероидов на структуры и функции мочевыводящего тракта и восстановление микрофлоры влагалища должно обязательно быть учтено при выборе адекватной патогенетической терапии рецидивирующих ИМП у пациенток в пери- и постменопаузе [15]. Имеющиеся литературные данные убедительно доказывают, что применение локальных форм гормонсодержащих препаратов достоверно уменьшает выраженность проявлений ГУМС у 80–95% пациенток [7]. Использование сочетаний гормонсодержащих препаратов с лактобактериями не только улучшает эффективность лечения, но и не повышают резистентность к АБТ [8].

Результаты настоящего исследования показали, что использование препарата Триожиналь®, содержащего эстриол,

микронизированный прогестерон и штамм лактобактерий LCR35, в течение 30 дней в комбинации со стандартным антибактериальным лечением пациенток, страдающих рецидивирующими ИМП на фоне ГУМС, способствует уменьшению выраженности клинической картины, улучшению показателей качества жизни, а также ослаблению выраженности симптомов ГУМС, значимо улучшив показатели биоценоза влагалища, в том числе показатели pH среды, а также показатели частоты рецидивирующих циститов и уретритов.

Проведенное исследование имеет ряд достоинств и ограничений. Его проспективный дизайн с использованием ГК и регулярных визитов пациенток с выполнением всех основных клинико-лабораторных обследований, большая выборка пациенток при строгом соблюдении всех критериев включения/исключения позволяют говорить о хорошей доказательной базе работы. Однако отсутствие рандомизации/детальной стратификации пациенток (разные исходные нозологии, возможное сопутствующее наличие симптомов гиперактивного мочевого пузыря, пролапса гениталий и др.) служат основным ограничением данной работы. Тем не менее в исследовании получены первые данные об эффективности и безопасности комбинированной терапии ГУМС препаратом, содержащим комбинацию эстриола, прогестерона и лактобактерий, при комплексном лечении рецидивирующей ИМП у женщин в пери- и постменопаузе.

Выводы

На основании полученных результатов коллектив авторов может сделать следующий вывод: применение препарата Триожиналь®, способствует снижению выраженности симптомов ГУМС и улучшению результатов лечения рецидивирующей мочевой инфекции у женщин в пери- и постменопаузе. В связи с этим препарат может быть рекомендован к более широкому клиническому использованию. Дальнейшее

проведение более длительных многоцентровых исследований позволит определить оптимальные сроки использования подобных лекарственных препаратов.

Литература/References

1. Barlow DH, Samsioe G, van Geelen JH. A study of European women's experience of the problems of urogenital ageing and its management. *Maturitas* 1997; 27: 239–47.
2. Iosif CS, Batra S, Ek A, Astedt B. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 817–20.
3. Parsons CL. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. *Urol* 2007; 69 (4; Suppl. 1): 9–16.
4. Sivick KE, Schaller MA, Smith SN, Mobley HL. The innate immune response to uropathogenic *Escherichia coli* involves IL-17A in a murine model of urinary tract infection. *J Immunol* 2010; 184 (4): 2065–75.
5. Суфияров АД. Менопаузальный цистит. Цисталгия (Клинические лекции. Практические рекомендации). Под ред. Р.Х.Галеева. Казань: Меддок, 2007. / Suflarov AD. Menopauzal'nyi tsistit. Tsistalgia (Klinicheskie lektzii. Prakticheskie rekomendatsii). Pod red. RKb.Galeeva. Kazan': Meddok, 2007. [in Russian]
6. Тюзиков ИА, Калинин С.Ю. Эндокринологические аспекты хронического цистита у женщин. Часть 1. Общие эндокринологические аспекты. Экспериментальная и клин. урология. 2016; 3: 120–6. / Tiuzikov IA, Kalinchenko SJu. Endokrinologicheskie aspekty khronicheskogo tsistita u zhenshchin. Chast' 1. Obshchie endokrinologicheskie aspekty. Eksperimental'naya i klin. urologiia. 2016; 3: 120–6. [in Russian]
7. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13 (6): 509–22.
8. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012; 172 (9): 704–12.
9. Griesser H, Skonietzki S, Fischer T et al. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: A double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2mg and 0.03mg estriol. *Maturitas* 2012; 71: 360–8.
10. Raz R. Urinary tract infection in postmenopausal women. *Korean J Urol* 2011; 52: 801–8.
11. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G et al. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause*. 2004; 11: 49–56.
12. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1212–7.
13. Гвоздев М.Ю., Тупикова Н.В., Пушкарь Д.Ю. Вопросы как инструмент оценки качества жизни пациентки урогинекологического профиля. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2013; 13 (1): 23–30. / Gvozdev MJu., Tupikova NV., Pushkar' D.Ju. Voprosniki kak instrument otsenki kachestva zhizni patsientki uroginekologicheskogo profilia. Ros. vestn. akusheira-ginekologa. 2013; 13 (1): 23–30. [in Russian]
14. Rymer J, Morris EP. Extracts from «clinical evidence»: menopausal symptoms. *BMJ* 2000; 321: 1516–9.
15. Оразов М.Р., Радзинский В.Е. и др. Генитоуринарный менопаузальный синдром. Учебное пособие. М.: РУДН, 2018; с. 20–4. / Orazov MR, Radzinskiy VE. i dr. Genitourinarnyi menopauzal'nyi sindrom. Uchebnoe posobie. M.: RUDN, 2018; s. 20–4. [in Russian]
16. Jameel S, Mahmud SN. Frequency of Different Risk Factors Associated with Recurrent Urinary Tract Infection Among Postmenopausal Women. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2016; 28 (2): 353–6.
17. Ozkinay E, Terek MC, Yayci M et al. The effectiveness of live lactobacilli in combination with low dose oestriol (Gynoflor) to restore the vaginal flora after treatment of vaginal infections. *BJOG* 2005; 112: 234–40.
18. Perrotta C, Aznar M, Mejia R et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», гл. уролог Минздрава России
Гвоздев Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, проф., каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dr-gvozdev@mail.ru

Клинико-лабораторные критерии оккультной формы преждевременной недостаточности яичников

Л.А.Марченко[✉], Р.И.Машаева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

[✉]l.a.marchenko@yandex.ru

Цель исследования – разработать клинико-лабораторные критерии, характерные для оккультной (скрытой) формы преждевременной недостаточности яичников. **Материал и методы.** В проспективное исследование включены 22 женщины до 40 лет с оккультной формой преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ). Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее: гормональный профиль на 2–3-й день менструального цикла (антимюллеров гормон, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, эстрадиол), уровни биохимических и генетических маркеров (число CGG-повторов в гене *FMRI*).

Результаты. 22 пациентки при среднем возрасте $30 \pm 6,1$ года были включены в исследование. В результате нами были приняты диагностические критерии преждевременного старения яичников, на основании возможностей современных клинико-лабораторных маркеров овариального резерва, отражающие примордиальный пул фолликулов и предикторов, принимающих участие в прогнозировании наступления самопроизвольной беременности и преждевременного старения яичников.

Заключение. На сегодняшний день нет единого мирового консенсуса в отношении наилучшего теста точной оценки количества и качества яйцеклеток, а также нет единого мнения в отношении стадийности преждевременного старения яичников, а также этиологии заболевания. Необходимо проведение полномасштабных многоцентровых проспективных рандомизированных контролируемых исследований, результаты которых облегчили бы консультирование пациенток и помогли бы клиницисту составить индивидуальный план лечения.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, антимюллеров гормон, сниженный овариальный резерв, бедный овариальный ответ.

Для цитирования: Марченко Л.А., Машаева Р.И. Клинико-лабораторные критерии оккультной формы преждевременной недостаточности яичников. Гинекология. 2018; 20 (6): 73–76. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180069

Classical Article

Clinical and laboratory criteria for occult form of premature ovarian failure

L.A.Marchenko[✉], R.I.Mashaeva

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

[✉]l.a.marchenko@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. To develop clinical and laboratory criteria characteristic of the occult (hidden) form of premature ovarian failure.

Material and methods. A prospective study included 22 women under 40 years old with an occult form of premature ovarian failure (POF). A comprehensive clinical and laboratory examination included: a hormonal profile on the 2–3rd day of the menstrual cycle (Anti-Muller hormone, Follicle-stimulating hormone, Luteinizing hormone, Estradiol), levels of biochemical and genetic markers (number of CGG repeats in the *FMRI* gene).

Results. 22 patients with an average age of $30 \pm 6,1$ years were included in the study. As a result, we adopted diagnostic criteria for premature aging of the ovaries, based on the capabilities of modern clinical and laboratory markers of ovarian reserve, reflecting the primordial pool of follicles and predictors involved in predicting the onset of spontaneous pregnancy and premature aging of the ovaries.

Conclusion. To date, there is no global consensus on the best test for an accurate assessment of the quantity and quality of eggs, and there is no consensus on the staging of premature ovarian aging, and the etiology of the disease. It is necessary to conduct full-scale multicenter, prospective, randomized, controlled studies, the results of which facilitated counseling patients and helping the clinician create an individualized treatment plan.

Key words: premature ovarian insufficiency, antimullers hormone, reduced ovarian reserve, poor ovarian response.

For citation: Marchenko L.A., Mashaeva R.I. Clinical and laboratory criteria for occult form of premature ovarian failure. Gynecology. 2018; 20 (6): 73–76. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180069

Актуальность

Впервые понятие оккультной или скрытой формы преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) было введено группой американских ученых во главе с I.Cameron и соавт. в 1988 г. [1]. При анализе результатов клинико-гормонального обследования 131 женщины, прошедших курс стимуляции суперовуляции в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), ими было отобрано 10 пациенток с бедным ответом яичников, у которых получено не более 1 ооцита. Авторами была выделена триада симптомов, характерных для ранней или оккультной формы ПНЯ, – бесплодие, регулярный ритм менструального цикла, умеренно повышенный базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). При этом было подчеркнуто, что в каждом 2-м случае оккультная форма ПНЯ развивалась в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома с наличием органоспецифических и неспецифических аутоантител. По мнению авторов, у данной группы

женщин все еще возможно наступление беременности, так как, несмотря на повышенный уровень ФСГ, у них периодически возникали спонтанные овуляции. В 2008 г. C.Welt представил новую классификацию клинических форм старения яичников на основании данных стенограммы группы специалистов ASRM (Американского общества репродуктивной медицины), согласно которой формированию полной формы ПНЯ предшествуют оккультная и биохимическая стадии их раннего старения [2]. В отличие от критериев, предложенных I.Cameron и соавт., современным клинико-лабораторными признаком оккультной формы является бесплодие неясного генеза на фоне регулярного ритма менструации в сочетании с физиологическим базальным уровнем ФСГ. Биохимическая форма старения яичников характеризуется незначительным повышением по отношению к базальному уровню ФСГ у больных с бесплодием неясного генеза при регулярном ритме менструации. Для полной формы ПНЯ, согласно критериям ESHRE

2015 (Европейского общества репродукции человека и эмбриологии), характерно сочетание клинико-лабораторных симптомов, включающих: уровень ФСГ > 25 МЕ/Ед, олигоменорею более 4–6 мес, бесплодие [3]. Следует особо подчеркнуть, что при всех формах преждевременного старения яичников, несмотря на повышенный уровень ФСГ или нарушение менструального цикла, могут возникать спонтанные овуляции [4], однако, согласно рекомендациям ESHRE 2015, в большинстве случаев беременности можно достичь только за счет донорских яйцеклеток [3]. Согласно сводным данным французских ученых, в 95% случаев основной жалобой при обращении к врачу с диагнозом ПНЯ является бесплодие [4]. Для повышения шанса достижения беременности за счет собственных яйцеклеток необходимо выявлять пациенток с оккультной формой преждевременного старения яичников, частота которой в настоящее время практически не представлена в литературе. Кроме жалобы на бесплодие неясного генеза, нет четких дополнительных клинико-лабораторных критериев, на основе которых на ранней стадии можно было бы заподозрить существенные гормональные перестройки в функционировании яичников.

Целью данного исследования явилась разработка клинико-лабораторных критериев диагностики оккультной формы ПНЯ на основании изучения семейного анамнеза, углубленного изучения характера менструальных циклов, биохимических и молекулярно-генетических маркеров оценки овариального резерва (антимюллеров гормон – АМГ, ген *FMR1*).

Материалы и методы

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ НМИЦ АГП В.И.Кулакова Минздрава России. Перед началом исследования все пациентки подписали информированное согласие.

Нами представлены результаты обследования 22 пациенток, средний возраст которых составил $30 \pm 6,1$ года, предъявляющих жалобы на первичное или вторичное бесплодие. Был исключен трубный и мужской фактор снижения фертильности. Средний индекс массы тела у обследованных больных составил $22,5 \pm 2,3$ кг/м².

Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы оценивали по результатам определения уровней: ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, тиреотропного гормона (ТТГ) с помощью электролюминесцентного метода на автоматических анализаторах Immulite 2000, Immulite 1000 (Siemens, США) с использованием реагентов тех же фирм. Полученные результаты уровней гормонов интерпретировали согласно нормативным показателям лаборатории.

Концентрацию уровня АМГ исследовали методом иммуноферментного или радиоиммунного анализа с помощью соответствующих тест-систем на автоматическом анализаторе Cobas Core II.

В рамках тиреоидного скрининга проводилось количественное определение аутоантител к тиреопероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ) иммуноферментным методом с использованием наборов Roshe Diagnostics (Германия). Результаты содержания считали положительными при их уровнях выше 35 МЕ/л для аутоантител к ТПО и выше 40 МЕ/л для аутоантител к ТГ.

Для определения числа CGG-повторов в гене *FMR1* использовали метод метилспецифической полимеразной цепной реакции на генетическом анализаторе ABI3100 в соответствии с протоколом фирмы Applied Biosystems. Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. Результаты исследования представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Результаты исследования и обсуждение

В результате проведенного исследования у 22 женщин средняя продолжительность бесплодия составила $1,7 \pm 1,6$ года. Детальный анализ репродуктивного анамнеза показал, что до развития заболевания беременности имели место у 26,1% (6/22) обследованных женщин. В обследуемой группе пациенток было 32 беременности, 31,2% (10/32) беременностей

закончились своевременными родами здоровыми детьми, в каждом 3-м случае производилось искусственное прерывание беременности, в 40,6% (13/32) случаев отмечены самопроизвольные выкидыши. Обращает на себя внимание, что у одной из пациенток было 8 беременностей, при этом 6 из них закончились самопроизвольными выкидышами и последующие – 2 своевременными родами.

Таким образом, на основании изучения данных репродуктивного анамнеза до начала развития заболевания репродуктивная функция была реализована в 26,3% (5/22) случаев.

Особое внимание при клиническом обследовании уделялось оценке характера становления и анализу видимых нарушений менструального цикла до дебюта заболевания. Возраст менархе колебался от 11 до 15 лет и в среднем составил $12,9 \pm 0,8$ года. Олигоменорея с менархе отмечена у 3 пациенток – 15,78%. У большинства женщин в 84,2% (16/22) случаев менструации были регулярные. Продолжительность менструального цикла в среднем составила $28,2 \pm 2,3$ дня. Длительность менструального кровотечения – $4,9 \pm 1,3$ дня. Следует подчеркнуть, что у 21% обследованных женщин за 2 года до обращения в центр выявлены чаще укорочения и реже – удлинения продолжительности менструального цикла на 2–3 дня, сохраняющиеся на момент исследования.

При изучении семейного анамнеза выявлено, что у матерей наших пациенток несвоевременное, т.е. в возрасте до 45 лет, выключение функции яичников отмечено в 21% (4/22) случаев, при этом в 15,8% (1/22) имела место ранняя менопауза до 45 лет, и в 5,3% – ПНЯ. При углубленном изучении менструальной функции у родственниц 2-й степени родства в 5,3% также отмечено раннее выключение функции яичников.

Следует отметить, что периодическое появление функциональных кист яичников, по данным ультразвукового исследования, выявлено у 36,3% (8/22) пациенток.

Анализ клинических признаков преждевременного старения яичников показал, что клинических симптомов эстрогенного дефицита в виде вегетососудистых проявлений практически выявлено не было (кроме 1 больной, предъявляющей жалобы на ранние вазомоторные симптомы в виде редких приливов). Эмоционально-психические нарушения в виде депрессивных состояний (усталость, раздражительность, тревога), а также наличие когнитивных расстройств по типу снижения памяти и концентрации внимания были отмечены у 13,63% (3/22). Снижение либидо отмечено у 4,54% (1/22). Две пациентки предъявляли жалобы на нарушения сна по типу бессонницы и быструю прибавку массы тела – 9,09% (2/22). Генитоурinaryные расстройства, сухость во влагалище выявлялись у 18,18% (4/22).

Для оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой систем проведено гормональное обследование у всех 22 пациенток с оккультной формой ПНЯ. Средний уровень ФСГ составил $6,5 \pm 2$ МЕ/л, ЛГ – $5,9 \pm 4,4$ МЕ/л, что достоверно не отличалось от нормативных показателей для женщин репродуктивного возраста. Концентрация уровня эстрадиола у 59% (13/22) в среднем составила $225,27 \pm 287,20$ пмоль/л за счет того, что у 38,5% (5/12) его показатели были в пределах от 239 до 2281 пмоль/л, при этом у этой подгруппы пациентов базальный уровень ФСГ находился в интервале от 4,3 до 8 МЕ/л соответственно. Тестостерон определялся у 14 (73,68%) женщин, и средние показатели составили $0,98 \pm 0,88$ нмоль/л. Важно отметить, что у 14,3% (2/14) пациентов его уровень достигал $2,79 \pm 0,54$ нмоль/л, что выше нормативных показателей. Средний уровень пролактина составил $240,3 \pm 102,8$ мМЕ/л.

Из 22 женщин уровень АМГ был исследован у 89,5% (17/22) пациенток при первичном обращении в центр и составил в среднем $0,75 \pm 0,51$ нг/мл. Согласно критериям J.Cohen и соавт. уровень АМГ, характерный для сниженного овариального резерва у женщин до 40 лет (менее 1,1 нг/мл), был выявлен в 64,7% (11/17) случаев [5]. У пациенток с уровнем АМГ выше этого значения его показатели находились в пределах от 1,16 до 1,39 нг/мл и в среднем составили $1,28 \pm 0,1$ нг/мл в 29,41% (5/17) случаев, что досто-

верно ($p < 0,001$) ниже показателя ($2,6 \pm 1$ нг/мл), характерного для женщин с регулярным менструальным циклом в возрастной группе от 30 до 34 лет, согласно данным А.А.Найдуковой и соавт. [6].

Уровень ТТГ в среднем по группе составил $1,6 \pm 0,8$ мМЕ/л, что не отличалось от средних значений концентрации ТТГ. Средний уровень антител к ТГ по группе составил $16,4 \pm 4,7$ МЕ/л и находился в пределах референсных значений. Антитела к ТПО в среднем по группе составили $8,4 \pm 3,5$ МЕ/л.

На сегодняшний день наглядно продемонстрировано, что ген *FMR1* отвечает за процесс рекрутирования фолликулов и возраст старения яичников. Аномальное число CGG-повторов в гене *FMR1* ведет к преждевременному снижению овариального резерва [7].

Из обследуемых 22 больных число CGG-повторов в гене *FMR1* было определено у 18 пациенток. За норму по отношению к физиологическому, тотальному овариальному резерву, согласно результатам Н.Н.Шамиловой, нами принят статистически значимый диапазон аллелей 28–36 CGG-повторов в гене *FMR1* [8].

При распределении пациенток основной группы с учетом числа CGG-повторов в обоих аллелях гена *FMR1* «короткая» аллель (менее 28) была обозначена как аллель а, аллель в пределах нормального диапазона (28–36) – как аллель b, «длинная» (более 36) – как аллель с. Распределение генотипов представлено в таблице.

Таким образом, у каждой 2-й пациентки были выявлены аномальные короткие или длинные CGG-повторы в гене *FMR1* в гетеро- или гомозиготном состоянии, что составило 50%.

В 38,9% случаев найдена 1 короткая аллель (1 женщина по гомозиготному и 6 пациенток – по гетерозиготному состоянию). В 11,1% случаев – длинная аллель.

Наличие аномальной аллели (менее 28 и более 36 CGG-повторов) в гене *FMR1* в генотипе женщины следует рассматривать как предиктор молекулярно-генетической формы ПНЯ, ассоциированной с нарушениями на длинном плече X-хромосомы. Ранее в исследовании Н.Н.Шамиловой было показано, что аномальная аллель в гене *FMR1* в генотипе женщины в 2,74 раза чаще встречается у пациенток со сниженным овариальным резервом по сравнению с женщинами с сохраненным овариальным резервом [8].

Нами проведен углубленный анализ по основным клинико-лабораторным показателям у больных с разными вариантами CGG-повторов в гене *FMR1*. При этом не было выявлено достоверных различий по возрасту менархе у пациенток с аномальными и нормальными повторами ($12,8 \pm 0,7$; $12,7 \pm 1,1$ года).

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что из 22 пациенток спонтанная беременность наступила в 6 случаях, при этом у носителей аномального аллеля беременность наступила в 16,7%, а у представителей нормального аллеля – в 5 из 6 случаев (83,3%). Таким образом, у пациенток с нормальными аллелями в гене *FMR1* беременность наступала в 5 раз чаще, чем в группе с аномальными аллелями.

Обращает на себя внимание, что у носителей нормальных длин CGG-повторов выявление функциональных кист (ФК) было в 8 раз чаще – 87,5%.

Обсуждение

В настоящее время в литературе крайне мало данных о распространенности оккультной формы ПНЯ, а также не разработаны клинико-лабораторные критерии постановки этого крайне проблематичного диагноза. Биологический возраст женщины не является достоверным прогностическим критерием репродуктивного старения [9]. В 2011 г. рабочей группой экспертов по изучению стадий старения репродуктивной системы STRAW+10 были поставлены 2 перспективные задачи [10], касающиеся разработки критериев стадий преждевременного старения яичников и поиска клинико-лабораторных маркеров, основы которых были заложены С.Welt в 2008 г. [2].

Y.Guzel и соавт. провели широкомасштабное популяционное исследование по изучению оккультной формы ПНЯ, в котором обследовали закрытую популяцию, вклю-

Распределение генотипов по CGG-повторам в гене *FMR1* у пациенток с оккультной формой ПНЯ (n=18)

Генотип	Число пациентов	
	абс.	%
aa	1	5,6
ab	6	33,3
bb	9	50
bc	2	11,1
cc	0	0
ac	0	0

чающую 963 студентки в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст 20,1 года), и в 4,5% (43/963) случаев была установлена оккультная форма ПНЯ на основании снижения уровня АМГ при нормальном уровне ФСГ на фоне регулярного ритма менструации [12].

Анализ литературных данных показал, что исследователи некорректно используют критерии, определяющие стадию старения яичника, в связи с чем происходит смешивание 2 понятий – оккультной и биохимической форм ПНЯ, при том что это 2 разных последовательно развивающихся этапа преждевременного репродуктивного старения, для которых характерны определенные клинико-гормональные параметры менструального цикла: от регулярного ритма до олигоменореи, а также дополнительные критерии в виде снижения объема теряемой крови, появления АМК и функциональных кист за счет процесса персистенции фолликулов на фоне хаотичных выбросов эстрогенов. В описании этих критериев прослеживается значительная гетерогенность в симптоматике [1, 12–14]. Согласно полученным нами данным женщины, хронологический возраст которых в основном соответствовал фазе расцвета репродуктивного периода (30 ± 6 лет) по клинической картине, характеру менструального цикла и результатам гормонального обследования отвечали критериям классификации стадийности позднего репродуктивного периода (-3b, -3a) своевременного репродуктивного старения STRAW+10, который характеризуется регулярным менструальным циклом в сочетании с незначительными изменениями объема теряемой крови и продолжительности менструального цикла на фоне физиологического базального уровня ФСГ, низких уровней АМГ и числа антральных фолликулов (ЧАФ) с трансформацией в ранний переходный период (-2) (олигоменорея, вариабельный уровень ФСГ > 12 МЕ/л). Наше исследование показало, что аналогичные критерии, изложенные в классификации STRAW+10, могут быть использованы для обследования женщин с оккультной формой ПНЯ.

Выявленное нами преимущественное укорочение продолжительности менструального цикла на 2–3 дня у 21% женщин соответствует стадии -3a классификации этапов физиологического старения репродуктивной системы женщин (STRAW+10) и может быть объяснено аналогичными механизмами, лежащими в основе своевременного старения яичников (сокращение продолжительности фолликулярной фазы вследствие того, что селекция, развитие доминантного фолликула и овуляция происходят в более ранние сроки) [10].

Согласно результатам И.Г.Шестаковой и соавт. критериями оккультной формы ПНЯ являются наличие клинических проявлений заболевания в виде нарушения ритма менструации по типу олигоменореи в сочетании со сниженным ЧАФ и низким уровнем АМГ [14]. Однако мы до конца не разделяем эту точку зрения и, согласно полученным нами результатам, оккультная (скрытая) форма преждевременного старения яичников не имеет четких клинических критериев и остается незамеченной до манифестации заболевания в полную форму с исходом в стойкую гипергонадотропную аменорею и бесплодие.

При обследовании женщин в возрасте до 40 лет, кроме жалоб на бесплодие неясного генеза, которые прослеживались у всех больных, только у каждой 5-й больной наблюда-

лись слабовыраженные симптомы дефицита эстрогенов, в связи с чем ранняя предикция преждевременного старения яичников крайне затруднена.

Более значимую клиническую информацию можно получить при тщательном сборе семейного анамнеза и анализе характера менструального цикла. Согласно нашим данным в 21% у родственниц 1–2-й линии родства наших пациенток выявлялась ПНЯ.

Регулярный ритм менструации отмечен у 87% пациенток с оккультной формой ПНЯ, в 40,9% случаев анамнестически определялись функциональные кисты и уменьшение объема теряемой крови, АМК отмечали в 18%. Подобные результаты были получены в исследованиях I.Streuli и соавт. и Y.Guzel и соавт., у пациенток с оккультной с формой ПНЯ семейные формы ими были выявлены в 16 и 16% случаев соответственно. Регулярный ритм менструации ими был отмечен в 63 и 83,4% случаев [12, 15].

Согласно нашим данным среди гормональных маркеров, характерных для оккультной формы ПНЯ, следует выделить АМГ, средний уровень которого составил $0,75 \pm 0,51$ нг/мл, что значительно ниже возрастной нормы, согласно данным А.А.Найдуковой и соавт. [6].

В нашей работе у каждой 2-й пациентки выявлены числовые нарушения длин CGG-повторов в гене *FMR1* по гомо- или гетерозиготному аллелю, что косвенно указывает на снижение овариального резерва, так как этот ген отвечает за раннее выключение функции яичников. Н.Н.Шамилова в своем исследовании предлагает рассматривать наличие аномальных аллелей (менее 28 и более 36 CGG-повторов) в гене *FMR1* у женщин, как предиктор молекулярно-генетической формы ПНЯ [8]. Полученные нами данные подтверждают работы N.Gleicher и соавт. [16], которые показали, что при каждом снижении на 5 CGG-повторов (по отношению к нормативным 30 CGG-повторам), относительный риск преждевременного снижения АМГ, согласно возрастной норме, возрастает на 60% ($p < 0,002$), а для каждого повышения на 5 CGG-повторов (по отношению 38 CGG-повторов) – риск преждевременного снижения АМГ возрастает на 40% ($p < 0,001$). Эти данные соответствуют результатам, полученным швейцарскими учеными, выдвинувшими теорию о том, что женщины с нарушениями в гене *FMR1* более подвержены преждевременному старению яичников. Следовательно, процесс преждевременного старения яичников генетически предопределен трансляцией белка гена *FMR1* и зависит от числа триплетных CGG-последовательностей [8]. В исследовании I.Streuli и соавт. выявлено увеличение числа CGG-повторов в гене *FMR1* у 22,2% пациенток, при этом у 4 пациенток обнаружено удлинение CGG-повторов в пределах «серой» зоны (36–55 CGG-повторов), и в 2% случаях по типу премутации в гене *FMR1* (55–200 CGG-повторов) [11], в то время как в нашем исследовании длинные повторы предела «серой» зоны выявлены у 2 больных в 11,1% случаев, а короткие повторы – в гомо- и гетерозиготном состоянии у 38,9% (18) [15]. В работе Y.Guzel и соавт. аномальных длин CGG-повторов в гене *FMR1* при оккультной форме выявлено не было [12].

Своевременное выявление скрытой формы ПНЯ повышает шанс зачатия за счет собственных ооцитов в результате стимуляции суперовуляции, не прибегая к программе ЭКО, а также позволит повысить эффективность превентивной диагностики, снижая экономическую стоимость лечения. Согласно нашим данным оккультная форма не подразумевает нерегулярного ритма менструации, а олигоменорея – более поздний симптом преждевременного старения яичников.

Таким образом, молекулярно-генетическим маркером оккультной формы ПНЯ у женщин с бесплодием неясного

генеза наравне с уровнем АМГ ниже возрастной нормы является обнаружение аномального числа CGG-повторов в гене *FMR1*.

Литература/References

1. Cameron IT, O'Shea FC, Rolland JM et al. Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses, and elevated follicle-stimulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 6 (67): 1190–4.
2. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol* 2008; 4 (68): 499–509.
3. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 5 (31): 926–37.
4. Bidet M et al. Resumption of Ovarian Function and Pregnancies in 358 Patients with Premature Ovarian Failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3864–72.
5. Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder – a plea for universal definitions. *J Assist Reprod Gene* 2015; 12 (32): 1709–12.
6. Найдукова АА, Каприна ЕК, Иванец ТЮ. Возрастные аспекты оценки уровня антимюллерова гормона при синдроме поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2017; 3: 95–100. / Naidukova AA, Kaprina EK, Ivanets TI. Vozrastnye aspekty otsenki urovnya antimullerova gormona pri sindrome polikistoznykh iaichnikov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 3: 95–100. [in Russian]
7. Gleicher N, Barad DH. The *FMR1* gene as regulator of ovarian recruitment and ovarian reserve. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 8 (65): 523–30.
8. Шамилова Н.Н. Клинико-прогностическое значение молекулярно-биологических маркеров при преждевременной недостаточности яичников. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009; с. 60–128. / Shamilova N.N. Kliniko-prognosticheskoe znachenie molekuliarno-biologicheskikh markerov pri prezhdevremennoi nedostatocnosti iaichnikov. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2009; s. 60–128. [in Russian]
9. Юренина С.В., Ильина Л.М., Сметник В.П. Старение репродуктивной системы женщины: от теории к клинической практике. Ч. I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщины. *Акушерство и гинекология*. 2014; 3: 21–7. / Yurenina S.V., Il'ina L.M., Smetnik V.P. Starenie reproduktivnoi sistemy zhenshchin: ot teorii k klinicheskoi praktike. Ch. I. Endokrinnye i klinicheskie kharakteristiki stadii reproduktivnogo starenia zhenshchin. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 3: 21–7. [in Russian]
10. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 2012; 4 (19): 387–95.
11. Klusek J et al. Curvilinear Association Between Language Disfluency and *FMR1* CGG Repeat Size Across the Normal, Intermediate, and Premutation Range. *Front Genet* 2018; 9: 344.
12. Guzel Y, Aba YA, Yakin K et al. Menstrual cycle characteristics of young females with occult primary ovarian insufficiency at initial diagnosis and one-year follow-up with serum amb level and antral follicle count. *PLoS One* 2017; 11 (12): e0188334.
13. Izhar R, Husain S, Tabir S et al. Occult Form of Premature Ovarian Insufficiency in Women with Infertility and Oligomenorrhea as Assessed by Poor Ovarian Response Criteria. *J Reprod Infertil* 2017; 4 (18): 361–7.
14. Shestakova IG, Radzinsky VE, Khamoshina MB. Occult form of premature ovarian insufficiency. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32 (Suppl. 2): 30–2.
15. Streuli I, Fraisse T, Ibecheole V et al. Intermediate and premutation *FMR1* alleles in women with occult primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2009; 2 (92): 464–70.
16. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. A pilot study of premature ovarian senescence: I correlation of triple CGG repeats on the *FMR1* gene to ovarian reserve parameters FSH and anti-Müllerian hormone. *Fertil Steril* 2009; 91 (5): 1700–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Марченко Лариса Андреевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. В.И.Кулакова». E-mail: l.a.marchenko@yandex.ru.

Машаева Роза Истановна – аспирант отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. В.И.Кулакова». E-mail: mashaeva.rosa@gmail.com

Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с аденомиозом, сопровождающимся синдромом тазовой боли

М.Р.Оразов[✉], В.Е.Радзинский, М.Б.Хамошина, А.О.Духин, Л.Р.Токтар, Ю.С.Читанова
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[✉]omekan@mail.ru

Синдром тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом, является широко распространенным заболеванием у женщин репродуктивного возраста. Частота его выявления в популяции варьирует от 10 до 53%.

Цель исследования – изучить клинико-анамнестические факторы риска тазовой боли при аденомиозе.

Материалы и методы. В исследование были включены 120 (n=120) пациенток с диффузным аденомиозом, осложненным тазовой болью, и безболевого формой болезни, проходивших обследование и лечение в гинекологическом отделении Центральной клинической больницы №6 РЖД г. Москвы. На каждую пациентку была составлена индивидуальная карта, в которой был зашифрован 171 признак. Изучаемые параметры отражали паспортные и антропометрические данные, сведения об образовании, социальном статусе, наличии профессиональных вредностей, жалоб, перенесенных заболеваний.

Результаты. Отягощенный гинекологический и соматический анамнез, проявляющийся низким индексом здоровья, наследственная отягощенность опухолевыми заболеваниями являются способствующими факторами, а высокая распространенность перенесенных оперативных вмешательств, хронические, длительно текущие воспалительные процессы органов малого таза создают благоприятный фон для дальнейшего прогрессирования хронического тазового болевого синдрома при аденомиозе.

Ключевые слова: аденомиоз, тазовая боль, эндометриоз.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с аденомиозом, сопровождающимся синдромом тазовой боли. Гинекология. 2018; 20 (6): 77–80. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180132

Classical Article

Clinical and anamnestic characteristics of patients with adenomyosis, accompanied by pelvic pain syndrome

М.Р.Оразов[✉], В.Е.Радзинский, М.Б.Хамошина, А.О.Духин, Л.Р.Токтар, Ю.С.Читанова
People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, Miklukho-Maklaya str., d. 6
[✉]omekan@mail.ru

Abstract

Pelvic pain syndrome associated with adenomyosis is a common disease in women of reproductive age. Frequency of detection in the population varies from 10 to 53%.

The aim – to study the clinical and anamnestic risk factors of pelvic pain, with adenomyosis.

Materials and methods. The study included 120 (n=120) patients with diffuse adenomyosis with pain and painless form of the disease who underwent examination and treatment in the gynecological Department of the Central clinical hospital №6 of Russian Railways in Moscow. Each patient was provided with an individual card, which was encrypted 171 sign. The studied parameters reflected the passport and anthropometric data, information about education, social status, presence of occupational hazards, complaints, illness.

Results. Burdened gynecological and somatic histories, manifested a low health index, a more pronounced hereditary a family history of neoplastic diseases are contributing factors, and high prevalence of postponed surgeries, chronic, long-term ongoing inflammatory processes of the pelvic organs to create a favorable background for the further progression of chronic pelvic pain syndrome in adenomyosis.

Key words: adenomyosis, pelvic pain, endometriosis.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B. et al. Clinical and anamnestic characteristics of patients with adenomyosis, accompanied by pelvic pain syndrome. Gynecology. 2018; 20 (6): 77–80. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180132

Актуальность проблемы

В настоящее время аденомиоз определяется как «доброкачественная инвазия эндометрия в миометрий, приводящая к диффузному увеличению матки. Следует отметить, что при микроскопическом исследовании выявляется эктопическая неоплазия эндометриальных желез и стромы, окруженных гипертрофированным и гиперпластическим миометрием» [1, 2].

Согласно морфологической дефиниции P.Vercellini (2014 г.), при этой болезни за счет отсутствия границы между базальным слоем эндометрия и миометрием иницируются проникновение эндометриальных желез в миометрий, а это приводит, в свою очередь, к гипертрофии и гиперплазии прилежащего миометрия [3]. Следует отметить, что распространенность аденомиоза с каждым годом нарастает и у женщин репродуктивного возраста составляет от 12 до 40% [1–3].

Одним из доминирующих клинических симптомов аденомиоза является тазовая боль (ТБ). Итак, согласно дефиниции Международной ассоциации по изучению боли (International Association of Study of Pain – IASP), синдром ТБ представляет собой самостоятельное заболевание, которое проявляется постоянными болями в нижних отделах живота и пояснице в течение 6 мес и более [4]. Согласно дан-

ным Е.Л.Яроцкой (2016 г.), синдром ТБ классифицируется на варианты:

- 1) синдром ТБ, сопутствующий четко определенным гинекологическим заболеваниям;
- 2) хроническая ТБ в отсутствие таковых [5].

Для упрощения понимания клиницистов первый вариант определяется как ТБ, связанная с конкретным заболеванием, а второй – синдром хронической ТБ.

Следует признать, что ТБ существенно снижает качество жизни женщины, сопровождается нарушениями поведения, когнитивными, психоэмоциональными и сексуальными расстройствами, а также симптомами дисфункции нижних отделов систем мочевого выделения и пищеварения, органов репродуктивной системы. Указанные выше расстройства нередко являются следствием нейробиологических, физиологических, а иногда и анатомических изменений в центральной нервной системе [5].

Цель исследования – изучить клинико-анамнестические факторы риска ТБ при аденомиозе.

Материалы и методы

Нами изучены клинико-анамнестические особенности у пациенток с аденомиозом. Были обследованы 120 пациенток с диффузным аденомиозом, с болевой и безболевого

формой болезни, проходивших обследование и лечение в гинекологическом отделении Центральной клинической больницы №6 РЖД г. Москвы (заведующий отделением – доктор медицинских наук, профессор А.О.Духин). В зависимости от интенсивности болевого синдрома согласно алгологической визуальной аналоговой шкале пациентки основной группы были стратифицированы на 3 группы: 30 пациенток 1-й группы предъявляли жалобы на ТБ слабой интенсивности, 30 больных 2-й группы – на ТБ умеренной интенсивности, 30 женщин 3-й группы – на болевой синдром выраженной интенсивности. Контрольную группу составили 30 женщин с аденомиозом без болевого синдрома, случайно диагностированным на эхографическом и томографическом исследовании во время профилактического осмотра. Оценку степени тяжести болевого синдрома определяли по визуальной аналоговой шкале. Шкала выглядит как линейка, на которой нанесены цифры от 0 (нет боли) до 10 (нестерпимая боль), расстояние между цифрами составляет 1 см, каждый сантиметр соответствует 1 баллу. Линейку можно использовать как горизонтально, так и вертикально. Всем пациенткам предлагали сделать на этой линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемой ими в данный момент боли. Для определения качественных (эмоциональной и сенсорной) характеристик боли использовали болевой опросник Мак-Гилла. Опросник содержит 20 вопросов, сгруппированных в две шкалы, пациентки сами отмечали по одному слову из 20 строк, наиболее точно совпавших с их болью. Значения вычисляли в баллах, что позволило получить достаточно объективное итоговое представление о болевом синдроме каждой пациентки.

Работа выполнена в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН – «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 019.70 007346, шифр темы 317712) в период 2015–2018 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (заведующий кафедрой – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ В.Е.Радзинский) Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН (ректор – академик РАО, доктор физико-математических наук, профессор В.М.Филиппов).

Критерии включения в исследование:

- репродуктивный возраст;
- аденомиоз (эндометриоз матки), верифицированный на основании сонографического исследования и магнитно-резонансной томографии (код Международной классификации болезней N80.0);
- наличие ТБ (код Международной классификации болезней N94.8 «Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом»);
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: беременность, период лактации, наличие ТБ нейрогенной или психогенной природы.

На каждую пациентку была составлена индивидуальная карта, в которой был зашифрован 171 признак. Изучаемые параметры отражали паспортные и антропометрические данные, сведения об образовании, социальном статусе, наличии профессиональных вредностей, жалоб, перенесенных заболеваний (инфекционных, соматических, гинекологических).

При сборе анамнеза обращали внимание на возраст менархе, характер менструальной функции, регулярность и продолжительность менструального цикла. Оценивали возраст начала половой жизни, учитывали длительность лечения, течение, исход перенесенных гинекологических заболеваний; особенности детородной функции, сведения о каждой беременности, особенности их течения, родах, паритете. Анализ соматических заболеваний совершали в соответствии с данными клинических, лабораторных и функциональных исследований по спе-

циально разработанной программе, при детальном изучении анамнеза и сведений, полученных из медицинской документации.

Статистический анализ был выполнен с использованием программы StatSoft Inc. Statistica v.10, Epi Info, MedCalc.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов произведены в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010, каждую из сравниваемых совокупностей количественных данных оценивали на предмет соответствия закону нормального распределения.

Для количественных данных использовали методы параметрической статистики: дисперсионный с наименее значимым различием тест и корреляционный анализ, t-критерий Стьюдента. Различия показателей считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, выполняли при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы (ожидаемое явление). Коэффициент корреляции и его достоверность рассчитывали по Браве–Пирсону: 0,3–0,5 – умеренная, 0,5–0,7 – значительная и 0,7–0,9 – сильно выраженная связь.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении частоты случаев наблюдения определенного события в исследуемых группах мы использовали показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в другой группе. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность мы рассчитывали границы 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

Пациентки находились в возрасте от 21 до 43 лет, средний возраст составил $33,7 \pm 7,0$ года.

Анализ социального статуса пациенток изучаемой когорты установил, что почти 1/2 (41,67%) обследованных женщин были служащими, 1/3 – домохозяйками (29,17%), около 1/3 (23,33%) – рабочими. Достоверно больше студентов оказалось среди пациенток с ТБ слабой интенсивности ($p < 0,05$).

В ходе антропометрии было установлено, что астенический конституциональный морфотип достоверно чаще определялся среди пациенток 1, 2, 3-й групп в сравнении с пациентками контрольной группы (в 2,99, 3,99 и 2,99 раза соответственно; $p < 0,05$) и среди пациенток 2-й группы в сравнении с обследованными 3-й группы (в 1,33 раза соответственно; $p < 0,05$).

Анализ менструальной функции продемонстрировал, что практически у каждой 3-й пациентки (78,33%) с болевой формой аденомиоза менструальный цикл был нерегулярным. Важно подчеркнуть, что у 1/2 обследованных женщин основной группы менструации были умеренными (52,5%), обильными (42,5%) или сопровождались перименструальными кровомазаниями (36,67%). Полученные данные демонстрируют неполноценность механизмов регуляции менструального цикла, прежде всего гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

В то же время у пациенток контрольной группы не наблюдалось скудных менструальных циклов, также отсутствовали перименструальные и межменструальные кровомазания.

Средний возраст начала половой жизни у пациенток изучаемой когорты достоверно не различался и составил среди пациенток с ТБ $19,0 \pm 0,1$ года, у пациенток без болевого синдрома – 18,9 года.

В ходе исследования установлено, что постоянного полового партнера имели 79,1% пациенток с ТБ, обусловленной аденомиозом, однако регулярную половую жизнь

вели только 59,17% женщин: 56,67% женщин 1-й группы, 46,67% – 2-й группы.

Было показано, что по мере усиления выраженности болевого синдрома в исследуемых группах определялась тенденция к снижению частоты регулярных половых отношений и, напротив, увеличению полового воздержания. Остальные 49 (40,83%) пациенток связывали нерегулярные половые отношения не только с ТБ, но и диспареунией.

Анализ исходов беременности пациенток изучаемой когорты установил, что распространенность самопроизвольных абортотворений была достоверно больше (56,67%) в группе с выраженной интенсивностью ТБ ($p < 0,05$).

Интересно, что у 18,3% пациенток с ТБ в анамнезе были неоднократные выскабливания слизистой оболочки полости матки под контролем гистероскопии. Причем пациенткам с ТБ слабой интенсивности выскабливание слизистой полости матки проводилось на 1,1 раза реже, чем пациенткам 2-й группы, и на 1,2 раза реже, чем пациенткам 3-й группы ($p < 0,05$). Следует отметить, что изложенные данные создают благоприятные условия для инвазии и роста эндометриальных клеток в миометрии, которые ведут к нейродистрофическим изменениям в зоне гистобиологического барьера, возникающим в результате десмолигических и десмопластических процессов в слизистой оболочке, соединительной и мышечной ткани, нередко формирующихся в результате воспаления [6, 7].

Ни одной женщине контрольной группы выскабливание слизистой полости матки не проводилось.

Среди перенесенных гинекологических заболеваний у пациенток с ТБ, обусловленной аденомиозом, преобладали воспалительные заболевания органов малого таза (острый сальпингит и острый эндометрит в анамнезе) которые диагностировались у 38,33% больных.

Гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе наблюдались у 22 (18,33%) пациенток с ТБ. Доброкачественные опухоли яичников в анамнезе наблюдались у 25 (17,06%) больных и отсутствовали у пациенток в группе без болевого синдрома. Опухолевидные образования яичника наблюдались среди пациенток со слабой интенсивностью ТБ – 30%, с умеренным болевым синдромом – 26,67% и с выраженной интенсивностью ТБ – 26,67%.

Обследование молочных желез выявило у 21,7% женщин наличие доброкачественных заболеваний молочной железы (фиброзная мастопатия), причем достоверных различий показателей в группах не отмечалось, в том числе и в группе контроля.

Доброкачественные заболевания шейки матки диагностировались у 27 (30%) пациенток с ТБ, обусловленной аденомиозом, и у 8 (26,7%) пациенток без болевого синдрома, следует отметить, что данные статистически достоверно не различались в группах.

В ходе исследования было установлено, что пациентки с болевой формой аденомиоза преимущественно страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта – 37,5%, желчевыводящих путей – 11,67%, сердечно-сосудистой системы – 10,83%.

Почти у каждой 3-й обследованной нами пациентки (37,5%) были обнаружены нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, наиболее часто – у 39 (86,67%) пациенток – был диагностирован хронический гастрит, у 6 (13,33%) – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии.

Установлено, что распространенность заболеваний органов желудочно-кишечного тракта у пациенток с ТБ (46,67%) была достоверно выше, чем у пациенток контрольной группы (10%) – в 1,7 раза ($p < 0,05$).

Сердечно-сосудистые заболевания отмечались у 13 (10,83%) женщин изучаемой когорты, наиболее часто выявлялась нейродистрофическая дистония по гипертоническому типу – 2 (11,76%) пациентки. Эти данные говорят о том, что индекс здоровья обследованных женщин достоверно был низким, с чем было связано ослабление общих и местных защитно-приспособительных механизмов организма, что тоже находит литературное подтверждение [8, 9].

Анализ распространенности перенесенных операций в анамнезе показал, что у 17 (68%) пациенток основной группы была выполнена цистэктомия по поводу эндометриоидных кист яичников, у 8 (32%) – по поводу других доброкачественных образований яичников.

Анализ тонзилэктомий выявил достоверно более высокую частоту их у пациенток с ТБ слабой интенсивности – в 6,0 раза, с ТБ умеренной интенсивности – в 5,0 раза в сравнении с женщинами группы контроля ($p < 0,05$). Сальпингэктомии в анамнезе была произведена у 2 женщин: у одной из них – в связи с трубной беременностью, у второй – в связи с наличием гидросальпинкса (лапароскопическая сальпингэктомия).

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют, что отягощенный гинекологический и соматический анамнез, проявляющийся низким индексом здоровья, наследственная отягощенность опухолевыми заболеваниями являются способствующими факторами, высокая частота перенесенных оперативных вмешательств, в частности на матке, создают благоприятный фон для дальнейшего прогрессирования хронического болевого синдрома при аденомиозе.

Вывод

На основании проведенных клинко-анамнестических исследований нами были выявлены определенные факторы риска ТБ у пациенток с аденомиозом, такие как: астенный конституциональный морфотип (ОШ 1,33, 95% ДИ 0,14–12,37), нерегулярные менструации (ОШ 1,64, 95% ДИ 0,99–4,62), самопроизвольные аборты (ОШ 2,13, 95% ДИ 0,12–38,48), острый сальпингит и острый эндометрит в анамнезе (ОШ 1,39, 95% ДИ 0,824,23), частые выскабливания слизистой стенок полости матки (ОШ 3,13, 95% ДИ 0,12–42,48), гиперпластические процессы эндометрия (ОШ 1,50, 95% ДИ 0,08–28,89).

Литература/References

1. Эндометриоз: диагностика, лечение, реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013. www.petrus.ru/Cbairs/Midwifery/2.pdf / Endometrio: diagnostika, lechenie, reabilitatsiia. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh. M., 2013. www.petrus.ru/Cbairs/Midwifery/2.pdf [in Russian]
2. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина, 2006. / Adamian L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriozy. Rukovodstvo dlia vrachei. 2-e izd. M.: Meditsina, 2006. [in Russian]
3. Vercellini P. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2014; 29 (5): 964–77.
4. Неймарк А.И., Шелковикова Н.В. Хронический эндометрит как причина рецидивирующего цистита, осложненного синдромом тазовой боли, у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2011; 4: 100–3. / Neimark A.I., Shelkovikova N.V. Khronicheskiy endometrit kak prichina retsidiviruyushchego tsistita, oslozhnennogo sindromom tazovoi boli, u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Akusberstvo i ginekologiya. 2011; 4: 100–3. [in Russian]
5. Яроцкая Е.Л. Тазовые боли в гинекологии: современные подходы к обследованию, лечению и реабилитации больных. Акушерство и гинекология. 2016; 2 (12). / Yarotskaia E.L. Tazovye boli v ginekologii: sovremennye podkhody k obsledovaniyu, lecheniiu i reabilitatsii bol'nykh. Akusberstvo i ginekologiya. 2016; 2 (12). [in Russian]
6. Сорокина А.В. Патогенез, прогнозирование и постгенетическая диагностика аденомиоза. Автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 2012. / Sorokina A.V. Patogenez, prognozirovaniye i postgeneticheskaya diagnostika adenomioza. Avtoref. dis... d-ra med. nauk. M., 2012. [in Russian]
7. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Жолобова М.Н. и др. Клинико-анамнестическая характеристика больных с доброкачественными заболеваниями матки. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 1: 23–6. / Sidorova I.S., Unanian A.L., Zolobova M.N. i dr. Kliniko-anamnesticheskaia kharakteristika bol'nykh s dobrokachestvennymi zabolevaniyami matki. Akusberstvo, ginekologiya i reproduktivnaya. 2012; 1: 23–6. [in Russian]
8. Оразов М.Р. Современная концепция патогенеза синдрома хронической тазовой боли, индуцированной аденомиозом. Вестн. РУДН. Медицина. 2016; 2: 40–6. / Orazov M.R. Sovremennaya konceptsiya patogeneza sindroma khronicheskoy tazovoi boli, induitsirovannoy adenomiozom. Vestn. RUDN. Meditsina. 2016; 2: 40–6. / Orazov M.R. Sovremennaya kon-

tseptsiiia patogeneza sindroma kbronicheskoi tazovoi boli, indutsirovannoi adenomiozom. Vestn. RUDN. Meditsina. 2016; 2: 40–6. [in Russian]

9. Оразов М.Р. Клинико-анамнестическая характеристика больных с хроническим тазовым болевым синдромом, обусловлен-

ным аденомиозом. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2014; 19 (1): 63–6. / Orazov M.R. Kliniko-anamnesticheskaia kbarakteristika bol'nykh s kbronicheskim tazovym bolevym sindromom, obuslovlennym adenomiozom. Mediko-sotsial'ni problemi sim'i. 2014; 19 (1): 63–6. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru.

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: mbax999@yandex.ru.

Духин Армен Олегович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: aodukhin@mail.ru.

Токтар Лилия Равильевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского фак-та Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: toktarly@yandex.ru

Читанова Юрий Сергеевич – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 4itanava@gmail.com