

ГИНЕКОЛОГИЯ

журнал для практикующих врачей



GYNECOLOGY

THE JOURNAL FOR THE PROFESSIONALS IN GYNECOLOGY AND WOMEN'S HEALTH

2019 | TOM VOL. 21 | № 1

20
лет

журналу



MEDIAMEDICA

ГИНЕКОЛОГИЯ

журнал для практикующих врачей

ISSN 2079-5696 (Print)
ISSN 2079-5831 (Online)

gynecology.orscience.ru

2019 | том 21 | №1

«Гинекология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере акушерства, гинекологии и женского здоровья.

Год основания журнала – 1999.

Главный редактор журнала:

Прилепская Вера Николаевна,

д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

Ответственный секретарь:

Куземин Андрей Александрович,

к. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- **Серов Владимир Николаевич,** академик РАН, д. м. н., профессор, Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов», Москва, Россия
- **Савельева Галина Михайловна,** академик РАН, д. м. н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
- **Сухих Геннадий Тихонович,** академик РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Россия
- **Вихляева Екатерина Михайловна,** член-корр. РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Россия
- **Мельниченко Галина Афанасьевна,** академик РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия
- **Козаченко Владимир Павлович,** д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- **Краснопольский Владислав Иванович,** академик РАН, д. м. н., профессор, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, Россия
- **Пестрикова Татьяна Юрьевна,** д. м. н., профессор, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия
- **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна,** д. м. н., профессор, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия
- **Иоханнес Битцер,** д-р медицины, профессор, Больница Университета Базеля, кафедра акушерства и гинекологии (Базель, Швейцария)
- **Давид Серфати,** д-р медицины, профессор, Госпиталь Сен-Луи (Париж, Франция)
- **Джорджи Бартфай,** д-р медицины, профессор, Университет Сегеда (Сегед, Венгрия)
- **Андреа Дженаззани,** д-р медицины, профессор, Пизанский университет, кафедра клинической и экспериментальной медицины (Пиза, Италия)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63961 от 18 декабря 2015 г.

Периодичность: 6 раз в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издатель: ИП Берлин А.В.

Адрес издателя:

125239, Москва, б-р Матроса Железняка, 33/1

Адрес типографии:

107023, Москва, ул. Электрозаводская, 21

Общий тираж: 15 тыс. экз.

Журнал распространяется бесплатно и по подписке.

Каталог «Пресса России» 29572.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Все права защищены. 2019 г.

Объединённая редакция

Адрес: 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научный редактор:

Д.В. Волкова

Литературный редактор-

корректор:

М.Э. Витвицкая

Дизайн и верстка:

С.Л. Сиротин

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Россия, Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес:

127055, Москва, а/я 37

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию: Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми клиентами: Н.А. Зуева

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина,

Подписка:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

GYNECOLOGY

THE JOURNAL FOR THE PROFESSIONALS IN GYNECOLOGY AND WOMEN'S HEALTH

ISSN 2079-5696 (Print)
ISSN 2079-5831 (Online)

gynecology.orscience.ru

2019 | VOL. 21 | No 1

The "Gynecology" is a peer reviewed journal that since 1999 has served the interests of gynecologists, endocrinologists and all other professionals in gynecology and women's health by providing on bi-monthly basis clinical information and practical recommendations to various aspects in the field of women's health.

The journal welcomes papers both from researcher and clinical gynecologist, endocrinologist and pharmacologist from all around the globe to deliver up-to-date and authoritative coverage of leading research and clinical practice relevant to specialists in CIS and other countries.

Editor-in-Chief:

Vera N. Prilepskaya,

M.D., Ph.D., Professor, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Managing Editor:

Andrey A. Kuzemin,

M.D., V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

- **Vladimir N. Serov,**
M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Moscow, Russia
- **Galina M. Savelyeva,**
M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
- **Gennadiy T. Sukhikh,**
M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
- **Ekaterina M. Vikhliava,**
M.D. Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
- **Galina A. Melnichenko,**
M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Endocrinology Research Centre, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- **Vladimir P. Kozachenko,**
M.D., Ph.D., Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
- **Vladislav I. Krasnopolsky,**
M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia
- **Tatyana Y. Pestrikova,**
M.D., Ph.D., Professor, The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
- **Tatiana E. Belokrinskaya,**
M.D., Ph.D., Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russia
- **Johannes Bitzer,**
M.D., Ph.D., Professor, Universitatsspital Basel, Department of Obstetrics and Gynecology (Basel, Switzerland)
- **David Serfaty,**
M.D., Ph.D., Professor, Hospital Saint-Louis (Paris, France)
- **Georgy Bartfai,**
M.D., Ph.D., Professor, University of Szeged (Szeged, Hungary)
- **Andrea Riccardo Genazzani,**
M.D., Ph.D., Professor, Universita di Pisa, Department of Clinical and Experimental Medicine (Pisa, Italy)

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media

Registration number: ПИ №ФС77-63961.

Publication frequency: 6 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Publisher: IP Berlin A.V.

Publisher address: 33/1, Matrosa Zhelezniaka Blvd, Moscow, 125239

Printing House: 21, Electrozavodskaya st., Moscow, 107023

Circulation: 15 000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the web-site.

Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.
All rights reserved. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address:

31c4, Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Site: orscience.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Medical director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science Editor:

Darya V. Volkova

Literary editor-proofreader:

Marina E. Vitvitskaya

Design and layout:

Sergey L. Sirotin

MMA "MediaMedica"

Address:

19, Zhukov tr., Moscow, Russia

Postal address:

P.O.B. 37, Moscow, 127055

Phone: +7 (495) 926-29-83

On-line version: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Management and development adviser:

Tatiana L. Skorobogat

Key account manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services director:

Natalia M. Surova

Advertising services managers:

Svetlana J. Shulgina, Evgenia D. Kandina

Subscription:

subscribe@con-med.ru
+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

СОДЕРЖАНИЕ

Журналу «Гинекология» 20 лет!	6
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии Т.Е.Белохрицицкая, Н.И.Фролова, Н.Н.Страмбовская, К.А.Колмакова	10
Новое в диагностике и терапии хронического эндометрита при бесплодии К.Г.Серебренникова, И.И.Бабиченко, Н.А.Арутюнян, С.Н.Кацалап, А.С.Акатьева	14
Тренировка мышц тазового дна у женщин, перенесших рак молочных желез И.А.Аполихина, В.В.Родионов, А.С.Сеялова, А.С.Саидова, И.А.Гукасян	19
Результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с «тонким» эндометрием Н.Ф.Абдурахманова, А.Д.Гвоздева, М.М.Зиганшина, Н.В.Долгушина	23
Локальная цитокиноterapia в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки П.Р.Абакарова, В.Н.Прилепская, Е.А.Межевитинова, А.Е.Донников	28
ОБЗОРЫ	
Комбинированные оральные контрацептивы с натуральным эстрогеном и сексуальная функция: оптимальный метод контрацепции для женщин разного возраста С.В.Юренева, Л.М.Ильина	33
Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом М.Р.Оразов, В.Е.Радзинский, М.Б.Хамошина, Е.В.Кавтеладзе, И.Ф.Пухальская, В.Б.Шустова, Ю.С.Читанова	38
Витамин D ₃ и здоровье женщины Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова, С.А.Залеская, В.С.Скальная, И.М.Боровков, З.С.Зайдиева	44
Современные представления об этиологии и патогенезе мастопатии: возможности патогенетического лечения В.Г.Беспалов, Е.И.Ковалевская	52
Стратегия антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза при антибиотикорезистентности микробных возбудителей Т.Ю.Пестрикова, Е.А.Юрасова, И.В.Юрасов	60
Гормональная контрацепция у женщин репродуктивного возраста: эндокринные аспекты Т.В.Овсянникова, И.А.Куликов	65
Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии инфекций нижнего отдела урогенитального тракта у женщин Г.Б.Дикке, В.В.Остроменский	69
Онкологические риски и польза гормональной контрацепции: литературный обзор и практические вопросы А.В.Ледина, Л.И.Короленкова, Е.В.Ледин	75
Основные принципы ведения пациенток с генитальным герпесом Т.Ю.Пестрикова, Е.А.Юрасова, И.В.Юрасов, А.В.Котельникова	80
Менопаузальная гормональная терапия и негинекологический рак (часть II) О.В.Якушевская, С.В.Юренева, А.Э.Протасова, Г.Н.Хабас, Л.А.Ашрафян	86

CONTENTS

20 years of the journal "Gynecology"!	6
ORIGINAL ARTICLES	
Vasoactive genes as molecular and genetic predictors of severe preeclampsia Tatiana E. Belokhrinskaya, Nataliya I. Frolova, Natalia N. Strambovskaya, Kristina A. Kolmakova	10
New in a diagnosis and treatment of chronic endometritis at infertility Klara G. Serebrennikova, Igor I. Babichenko, Narina A. Arutyunyan, Sergey N. Katsalap, Albina S. Akateva	14
Pelvic floor muscle training in women with a history of breast cancer Inna A. Apolikhina, Valerii V. Rodionov, Anna S. Seialova, Aina S. Saidova, Irina A. Gukasian	19
The results of assisted reproductive technology programs in patients with "thin" endometrium Nigora F. Abdurakhmanova, Anna D. Gvozdeva, Marina M. Ziganshina, Nataliya V. Dolgushina	23
Local cytokine therapy in a comprehensive treatment of HPV-associated cervical diseases Patimat R. Abakarova, Vera N. Prilepskaya, Elena A. Mezhevitinova, Andrei E. Donnikov	28
REVIEWS	
Combined oral contraceptives with natural estrogen and sexual function: the optimal method of contraception for women of different ages Svetlana V. Yureneva, Liliia M. Ilina	33
Treatment efficacy of infertility due to recurrent external genital endometriosis Mekan R. Orazov, Viktor E. Radzinskiy, Marina B. Khamoshina, Elena V. Kavteladze, Irina F. Pukhalskaya, Viktoriya B. Shustova, Yuri S. Chitanava	38
Vitamin D ₃ and women's health Luliia E. Dobrokhotova, Ekaterina I. Borovkova, Sofya A. Zaleskaya, Victoria S. Skalnaya, Ivan M. Borovkov, Zulya S. Zaydieva	44
Modern conceptions of etiology and pathogenesis of benign breast disease: the possibilities of pathogenetic treatment Vladimir G. Bespalov, Elizaveta I. Kovalevskaya	52
A strategy of antimicrobial therapy of pelvic inflammatory diseases at antibiotic resistance of microbial pathogens Tatiana Yu. Pestrikova, Elena A. Yurasova, Igor V. Yurasov	60
Hormonal contraception in women of reproductive age: endocrinological aspects Tamara V. Ovsyannikova, Ilya A. Kulikov	65
Immunomodulators use in a treatment of lower urogenital tract infections in women Galina B. Dikke, Vladimir V. Ostromensky	69
Cancer risks and benefits of hormonal contraception: a literature review and practical issues Antonina V. Ledina, Liubov' I. Korolenkova, Evgenii V. Ledin	75
Basic principles of management of patients with genital herpes Tatiana Yu. Pestrikova, Elena A. Yurasova, Igor V. Yurasov, Anastasia V. Kotelnikova	80
Menopausal hormone therapy and non-gynecologic cancer (part II) Oksana V. Yakushevskaya, Svetlana V. Iureneva, Anna E. Protasova, Grigorii N. Khabas, Lev A. Ashrafian	86

Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии

Т.Е.Белокриницкая[✉], Н.И.Фролова, Н.Н.Страмбовская, К.А.Колмакова

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. 672090, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а

[✉]tanbell24@mail.ru

Аннотация

Цель. Проанализировать частоту встречаемости полиморфизмов и комбинаций генов *AGT-704T>C*, *AGT-521C>T*, *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-1675G>A*, *eNO3-786T>C*, *eNOS3-894G>C*, *ADD1-1378G>T*, *CYP11B2-304C>T*, *GNB3-825C>T* и дать оценку их ассоциации с риском развития тяжелой преэклампсии.

Материалы и методы. В исследование были включены женщины раннего фертильного возраста (20–35 лет) со спонтанной одноплодной беременностью, отсутствием вредных привычек (курение, прием алкоголя или наркотических средств), экстрагенитальных заболеваний, семейной (мать или сестра) или индивидуальной истории преэклампсии, с индексом массы тела в I триместре гестации менее 35 кг/м². Основную группу составили 100 пациенток с тяжелой преэклампсией, группу контроля – 100 женщин с неосложненной беременностью. Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции. Анализ результатов включал соответствие закону Харди–Вайнберга, критерий V Крамера, χ^2 -тест, отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки распределения заявленных полиморфизмов генов и их аллелей использовали общую (χ^2 -тест, df=2) и мультипликативную (χ^2 -тест, df=1) модели наследования.

Результаты и обсуждение. У пациенток с тяжелой преэклампсией статистически значимо чаще идентифицированы мутантные гомозиготные генотипы *AGTR1-1166CC* ($\chi^2=5,54$; $p=0,05$) и *eNO3-786CC* ($\chi^2=23,05$; $p=1,0E-5$). Выявлена значимая ассоциация между носительством мутантного гомозиготного генотипа *eNO3-786CC* ($\chi^2=19,780$; $p=0,000$) и развитием тяжелой преэклампсии (ОШ 45,07, 95% ДИ 2,68–759,30). Комбинации мутантных аллелей потенциально предиктивных полиморфизмов вазоактивных генов у женщин с преэклампсией регистрировались в 7,7 раза чаще (23% vs 3%; $\chi^2=17,683$, $p=0,000$; средняя связь V Крамера), что обусловило наличие значимой ассоциативной связи с риском развития осложнения заболевания (ОШ 9,658, 95% ДИ 2,795–33,367).

Заключение. Установлено синергическое взаимодействие между полиморфными локусами при тяжелой преэклампсии. На роль молекулярно-генетических предикторов тяжелой преэклампсии могут претендовать мутантный гомозиготный генотип *eNO3-786CC*, а также комбинация не менее двух мутантных аллелей генов-кандидатов на артериальную гипертензию или их сочетание с мутантным геном *ADD1-1378TT* или *GNB3-825TT*.

Ключевые слова: полиморфизм генов, мультилокусный анализ, преэклампсия, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия.

Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Страмбовская Н.Н., Колмакова К.А. Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии. Гинекология. 2019; 21 (1): 10–13. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190231

Original Article

Vasoactive genes as molecular and genetic predictors of severe preeclampsia

Tatiana E. Belokrinitskaya[✉], Nataliya I. Frolova, Natal'ia N. Strambovskaia, Kristina A. Kolmakova

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 39a, Gorkogo st., Chita, 672090, Russian Federation.

[✉]tanbell24@mail.ru

Abstract

Aim. To analyze an incidence rate of polymorphisms and combinations of genes *AGT-704T>C*, *AGT-521C>T*, *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-1675G>A*, *eNO3-786T>C*, *eNOS3-894G>C*, *ADD1-1378G>T*, *CYP11B2-304C>T*, *GNB3-825C>T* and to assess their association with a risk of severe pre-eclampsia.

Materials and methods. The study included women of early fertile age (20–35 years old) with spontaneous singleton pregnancy, no bad habits (smoking, alcohol or drug use), no extragenital diseases and no family (mother or sister) or an individual history of pre-eclampsia and with body mass index in the first trimester of pregnancy less than 35 kg/m². The study group consisted of 100 patients with severe preeclampsia and the control group included 100 women with uncomplicated pregnancy. Genotyping was carried out by method of polymerase chain reaction. Data analysis included compliance with the Hardy – Weinberg law, Cramer's V criterion, χ^2 test, odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI). To assess a distribution of stated polymorphisms of genes and their alleles a general (χ^2 test, df=2) and multiplicative (χ^2 test, df=1) inheritance models were used.

Results and discussion. Patients with severe pre-eclampsia had statistically significantly higher incidence rate of mutant homozygous genotypes *AGTR1-1166CC* ($\chi^2=5,54$; $p=0,05$) and *eNO3-786CC* ($\chi^2=23,05$; $p=1,0E-5$). A significant association between a carrier of the mutant homozygous genotype *eNO3-786CC* ($\chi^2=19,780$; $p=0,000$) and severe pre-eclampsia (OR 45,07, 95% CI 2,68–759,30) was found out. Combinations of mutant alleles of potentially predictive polymorphisms of vasoactive genes in women with preeclampsia were recorded 7,7 times more often (23% vs 3%; $\chi^2=17,683$, $p=0,000$; average Cramer's V link) which led to a significant association link with a risk of a disease complication (OR 9,658, 95% CI 2,795–33,367).

Conclusion. A synergistic interaction between polymorphic loci in severe preeclampsia was established. The mutant homozygous genotype *eNO3-786CC* as well as a combination of at least two mutant alleles of genes – candidates for arterial hypertension or their combination with the mutant gene *ADD1-1378TT* or *GNB3-825TT* can claim a role of molecular and genetic predictors of severe preeclampsia.

Key words: gene polymorphism, multilocus analysis, preeclampsia, arterial hypertension, endothelial dysfunction.

For citation: Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Strambovskaia N.N., Kolmakova K.A. Vasoactive genes as molecular and genetic predictors of severe preeclampsia. Gynecology. 2019; 21 (1): 10–13. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190231

Гипертензивные расстройства во время беременности встречаются с частотой 5–30% беременностей; частота преэклампсии составляет 2–8%. Актуальность проблем обусловлена отсутствием тенденции к их снижению и тем, что эти заболевания являются причиной тяжелой заболеваемости, инвалидизации матерей и их детей. По мнению экспертов, при надлежащем междисциплинарном менеджменте большинство случаев неблагоприятных исходов являются предотвратимыми [1].

В последние годы для прогнозирования риска развития преэклампсии внимание исследователей привлекают по-

лиморфизмы генов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса и функции эндотелия, – ангиотензиногена, эндотелиальной синтазы окиси азота, α -аддуктина, гуанинсвязывающего протеина GNB3, цитохрома P-450 [2–8].

При наличии большого количества современных работ по данному вопросу выводы исследователей достаточно противоречивы, поскольку зависят от популяционных особенностей и этнической принадлежности пациенток исследуемых групп [2, 4–8]. Известно, что при оценке взаимосвязи генетических полиморфизмов с риском развития заболеваний следует принимать во внимание явление меж-

Таблица 1. Общая модель наследования (тест χ^2 , df=2) Table 1. General model of inheritance (test χ^2 , df = 2)						
Гено-типы	Беременные с преэклампсией* (n=100)	Здоровые беременные* (n=100)	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
AGT-704T>C						
TT	0,200	0,210	2,40	0,3	0,94	0,47–1,87
TC	0,550	0,450			1,49	0,86–2,61
CC	0,250	0,340			0,65	0,35–1,19
AGT-521C>T						
CC	0,700	0,690	11,40*	0,003	1,05	0,57–1,91
CT	0,290	0,190			1,74	0,90–3,37
TT	0,010**	0,120**			0,07	0,01–0,58
AGTR1-1166A>C						
AA	0,640	0,630	5,54**	0,05	1,04	0,59–1,86
AC	0,310	0,370			0,76	0,43–1,38
CC	0,050	0,000			11,58	0,63–212,21
AGTR2-1675G>A						
GG	0,280	0,210	1,47	0,48	1,46	0,76–2,80
GA	0,450	0,470			0,92	0,53–1,61
AA	0,270	0,320			0,79	0,43–1,45
eNO3-894G>C						
GG	0,620	0,630	0,42	0,81	0,96	0,54–1,70
GC	0,320	0,330			0,96	0,53–1,73
CC	0,060	0,040			1,53	0,42–5,60
eNO3-786T>C						
TT	0,340	0,550	23,05**	1,0E-5	0,42	0,24–0,75
TC	0,480	0,450			1,13	0,65–1,97
CC	0,180**	0,000**			45,07**	2,68–759,30
ADD1-1378G>T						
GG	0,600	0,680	1,62	0,45	0,71	0,40–1,26
GT	0,320	0,270			1,27	0,69–2,34
TT	0,080	0,050			1,65	0,52–5,24
CYP11B2-304C>T						
CC	0,220	0,180	0,66	0,72	1,28	0,64–2,58
CT	0,480	0,530			0,82	0,47–1,43
TT	0,300	0,290			1,05	0,57–1,93
GNB3-825C>T						
CC	0,550	0,460	2,56	0,28	1,43	0,82–2,50
CT	0,390	0,500			0,64	0,36–1,12
TT	0,060	0,040			1,53	0,42–5,60

*Здесь и далее в табл. 2, 3 – распределение соответствует закону Харди–Вайнберга;

**различия статистически значимы ($p < 0,05$).

* Here and after in the tables 2, 3 – distribution corresponds to the Hardy–Weinberg law;

**differences are statistically significant ($p < 0,05$).

генных взаимодействий – возможность взаимодействия неаллельных генов, в результате которого при определенных сочетаниях генетических полиморфизмов могут меняться реализуемые ими эффекты [9, 10]. Исходя из изложенного, мы предположили, что мультилокусный анализ полиморфизмов генов-кандидатов артериальной гипертензии (АГ) и дисфункции эндотелия может выделить патогенетически значимые комбинации локусов, ассоциированные с тяжелой преэклампсией.

Цель исследования – проанализировать частоту встречаемости полиморфизмов и комбинаций генов *AGT-704T>C*, *AGT-521C>T*, *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-1675G>A*, *ADD1-1378G>T*, *eNO3-786T>C*, *eNO3-894G>C*, *CYP11B2-304C>T*, *GNB3-825C>T* и дать оценку их ассоциации с риском развития тяжелой преэклампсии.

Материалы и методы

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №64 от 23 июня 2014 г.) и проводилось на базе ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» г. Читы (главный врач – Е.Н.Агафонова). Основную группу составили 100 пациенток с тяжелой преэклампсией, группу контроля – 100 женщин с неосложненным течением гестации, сопоставимых по возрасту, социальному статусу и паритету.

Критерии включения в исследование:

- возраст матери от 20 до 35 лет;
- спонтанная одноплодная беременность;
- индекс массы тела менее 35 кг/м² в I триместре гестации;
- отсутствие вредных привычек (курение, прием алкоголя или наркотических средств), экстрагенитальных заболеваний, семейной (мать или сестра) или индивидуальной истории преэклампсии.

Диагноз «тяжелая преэклампсия» ставился согласно критериям, изложенным в клинических рекомендациях Минздрава России и Российского общества акушеров-гинекологов «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016 г.), и базировался на основании следующих симптомов: тяжелая АГ (систолическое артериальное давление более 160 мм рт. ст., диастолическое – более 110 мм рт. ст.), протеинурия более 5 г/л в 24-часовой пробе мочи или более 3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 ч, один критерий или более тяжелой преэклампсии, свидетельствующий о развитии полиорганной недостаточности: HELLP(ELLP)-синдром; устойчивые головные боли, рвота или другие церебральные или зрительные расстройства; олигурия менее 500 мл/сут, повышение уровня креатинина; отек диска зрительного нерва; повышение ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы; тромбоцитопения и/или ее прогрессирование; боли в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота и др. [1].

Генотипирование для выявления интересующих нас полиморфизмов проведено на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Проба-РАПИД генетика», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). В качестве метода использована полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва) с использованием комплектов реагентов «КардиоГенетика гипертензия» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). Генетические исследования выполнены в НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА (директор института – профессор Ю.А.Витковский). Частоты генотипов обследованных пациенток проверяли на соответствие закону Харди–Вайнберга.

Качественные данные представлены в виде числа n и % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе) или десятичной доли единицы (p).

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10. Достоверность различия между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента (t); между долями – по критерию χ^2 . Значения считали статистически достоверными при величине $\chi^2 > 3,84$, при $p < 0,05$. Для оценки распределения заявленных полиморфизмов генов и их аллелей использовали общую (χ^2 -тест, $df=2$) и мультипликативную (χ^2 -тест, $df=1$) модели наследования. Силу ассоциативной связи между изучаемыми генетическими полиморфизмами и ранними выкидышами оценивали по величине показателя V Крамера и отношения шансов (ОШ). Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p=95\%$.

Результаты и обсуждение

Пациентки сравниваемых групп были репрезентативны по возрасту: средний возраст обследованных варьировал от 20 до 35 лет и составил $31,1 \pm 3,9$ года в группе контроля и $31,5 \pm 3,3$ года – у пациенток с преэклампсией ($p > 0,05$).

Таблица 2. Мультипликативная модель наследования (тест χ^2 , df=1)
Table 2. Multiplicative model of inheritance (test χ^2 , df = 1)

Гено-тип/ми-норные аллели	Беременные с преэклампсией* (n=100)	Здоровые беременные* (n=100)	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
AGT-704T>C						
T	0,475	0,435	0,65	0,42	1,18	95% ДИ
C	0,525	0,565			0,85	
AGT-521C>T						
C	0,845	0,785	2,39	0,12	1,49	0,90–2,49
T	0,155	0,215			0,67	0,40–1,12
AGTR1-1166A>C						
A	0,795	0,815	0,25	0,61	0,88	0,54–1,44
C	0,205	0,185			1,14	0,69–1,86
AGTR2-1675G>A						
G	0,505	0,445	1,44	0,23	1,27	0,86–1,89
A	0,495	0,555			0,79	0,53–1,16
eNO3-894G>C						
G	0,780	0,795	0,13	0,71	0,91	0,57–1,48
C	0,220	0,205			1,09	0,68–1,77
eNO3-786T>C						
T	0,580	0,775	17,40**	3,0E-5	0,40	0,26–0,62
C	0,420**	0,225**			2,49	1,61–3,85
ADD1-1378G>T						
G	0,760	0,815	1,81	0,18	0,72	0,44–1,16
T	0,240	0,185			1,39	0,86–2,25
CYP11B2-304C>T						
C	0,460	0,445	0,09	0,76	1,06	0,72–1,58
T	0,540	0,555			0,94	0,63–1,40
GNB3-825C>T						
C	0,745	0,710	0,62	0,43	1,19	0,77–1,85
T	0,255	0,290			0,84	0,54–1,30

Для оценки распространенности заявленных генетических полиморфизмов использованы общая и мультипликативная модели наследования. Распределение частот генотипов *AGT-704T>C*, *AGT-521C>T*, *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-1675G>A*, *ADD1-1378G>T*, *eNO3-786T>C*, *eNOS3-894G>C*, *CYP11B2-304C>T*, *GNB3-825C>T* и их аллелей соответствовало закону Харди–Вайнберга (табл. 1, 2).

При оценке общей модели наследования (тест χ^2 , df=2) заявленных полиморфизмов нами установлены статистически значимые различия относительно мутантных гомозиготных вариантов генов ангиотензиногена *AGT-521C>T*

($\chi^2=11,40$; $p=0,003$), эндотелиальной синтазы оксида азота *eNO3-786T>C* ($\chi^2=23,05$; $p=1,0E-5$) и гена рецептора 1-го типа ангиотензина II *AGTR1-1166A>C* ($\chi^2=5,54$; $p=0,05$); см. табл. 1. При этом примечательным является факт, что у пациенток с преэклампсией мутантный гомозиготный вариант полиморфизма ангиотензиногена *AGT-521TT* был идентифицирован в 12 раз реже (1% vs 12%; $p\chi^2=0,002$), что можно объяснить взаимосвязью генов ангиотензинконвертирующих ферментов с высоким риском женского бесплодия [11].

Ассоциативную связь с риском развития тяжелой преэклампсии продемонстрировал только мутантный гомозиготный генотип *eNO3-786CC* (ОШ 45,07, 95% ДИ 2,68–759,30); см. табл. 1.

Анализ мультипликативной модели наследования (тест χ^2 , df=1) минорных аллелей исследуемых полиморфизмов выявил предрасположенность к тяжелой преэклампсии только при наличии мутантного аллеля С гена эндотелиальной синтазы оксида азота *eNO3-786T>C* ($\chi^2=17,40$; $p=3,0E-5$); см. табл. 2. Таким образом, наши результаты подтвердили, что мутантный аллель -786С гена *NOS3* связан с проявлениями дисфункции эндотелия и преэклампсией. Данный факт полностью совпадает с представлением, что функционально-значимые полиморфизмы гена *eNOS* могут претендовать на роль маркеров риска развития АГ, тяжелой преэклампсии, эклампсии при беременности за счет их активного участия в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления [9].

Статистически значимых различий в частоте встречаемости других интересующих нас полиморфизмов и их аллелей в сравниваемых группах беременных в нашем исследовании не установлено (см. табл. 1, 2).

Важным аспектом прогнозирования вероятности развития перинатальных и акушерских осложнений является сочетание минорных аллелей разных генов [9, 12]. Известно, что гомозиготность по одному функционально неполноценному аллелю является фактором повышенного риска осложнений беременности, а присутствие двух и более неблагоприятных аллелей полиморфизма различных генов в гетерозиготном состоянии может увеличить вероятность развития данного осложнения [2, 3, 9, 12].

Исходя из действующего правила эффекта накопления генетических влияний, мы придерживаемся мнения авторов, считающих, что данные генетические полиморфизмы могут выступать в качестве промотора в реализации АГ и системной дисфункции эндотелия, которые присутствуют при преэклампсии [13–16]. На основании изложенного и беря во внимание результаты исследования полиморфизмов вазоактивных генов, мы предположили, что, возможно, причиной развития данного осложнения беременности у молодых соматически здоровых пациенток является именно сочетание неблагоприятных аллелей заявленных генов.

При анализе комбинаций изучаемых полиморфизмов установлено, что у пациенток с тяжелой преэклампсией ста-

Таблица 3. Комбинации генетических полиморфизмов у пациенток сравниваемых групп и ОШ развития преэклампсии
Table 3. Combinations of genetic polymorphisms in patients of the compared groups and OR for preeclampsia development

Частота и виды комбинации полиморфизмов	Тяжелая преэклампсия (n=100)		Неосложненная беременность (n=100)		χ^2 , p	Критерий V Крамера, сила связи	ОШ, 95% ДИ	Стандартная ошибка ОШ (S)
	абс.	%	абс.	%				
Всего комбинаций	23	23	3	3	17,683*; 0,000	0,297*, средняя	9,658*, 2,795–33,367	0,633
2 гомозиготных варианта минорных аллелей	20*	20	3	3	14,198*; 0,000	0,266*, средняя	8,083*, 2,318–28,188	0,637
ADD1-1378TT + AGT-704CC	1	1	0	0				
AGT-704CC + eNOS3-786CC	2	2	0	0				
AGT-704CC + AGTR1-1166CC	1	1	0	0				
AGT-704CC + AGTR2-1675AA	8	8	3	3	2,405; 0,121	0,110, слабая	2,812, 0,724–10,924	0,692
AGTR2-1675AA + eNOS3-786CC	8	8	0	0	8,333*; 0,004	0,204, средняя		
3 гомозиготных варианта минорных аллелей	3	3	0	0	3,046; 0,081	0,123, слабая		
AGT-704CC + AGT-521TT + ADD1-1378TT	1	1	0	0				
AGT-704CC + eNOS3-786CC + GNB3-825TT	1	1	0	0				
AGTR1-1166CC + eNOS3-786CC + eNOS3-894CC	1	1	0	0				

статистически значимо чаще регистрировались сочетания потенциально предиктивных генотипов аллелей полиморфизма вазоактивных генов (23% vs 3%; $\chi^2=17,683$, $p=0,000$; средняя связь V Крамера 0,297), что обусловило наличие значимой ассоциативной связи с риском развития осложненной беременности (ОШ 9,658, 95% ДИ 2,795–33,367); табл. 3.

У пациенток с тяжелой преэклампсией с наибольшей частотой встречались двухлокусные комбинации (20% vs 3%; $\chi^2=14,198$, $p=0,000$), из которых чаще идентифицировались сочетания полиморфизма генов ангиотензин-рениновой системы и гена эндотелиальной синтазы оксида азота: *AGTR2-1675AA + eNOS3-786CC* ($\chi^2=8,333$, $p=0,004$). Трехлокусные комбинации в основной группе встречались реже, однако среди пациенток с нормально протекающей беременностью они не выявлены вовсе (3% vs 0%; $\chi^2=3,046$, $p=0,081$). Примечательно, что эти комплексы в большинстве имели в своем составе полиморфизм генов *AGT*, *AGTR1,2* и *NOS3*. Мы полагаем, что низкие частоты и, следовательно, сложности статистической обработки связаны с небольшими выборками, но обнаруженные потенциально предиктивные для развития тяжелой преэклампсии комбинации генотипов настраивают на более серьезный подход в изучении триггеров АГ и эндотелиальной дисфункции как ключевых звеньев патогенеза данного осложнения гестации.

Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют об участии вазоактивных генов в патогенезе тяжелой преэклампсии. Принципиально важным является выявленный факт эффекта накопления: реализация преэклампсии имела место при сочетании полиморфизмов, ассоциированных с развитием АГ и эндотелиальной дисфункции. На роль молекулярно-генетических предикторов тяжелой преэклампсии могут претендовать мутантный гомозиготный генотип *eNOS3-786CC*, а также комбинация не менее 2 мутантных аллелей генов-кандидатов на АГ или их сочетание с мутантным геном α -аддуцина *ADD1-1378TT* или гуанинсвязывающего протеина *GNB3-825TT*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол), утв. МЗ РФ 7 июня 2016 №15-4/10/2-3484. М., 2016. [Adamyan L.V., Artyuk N.V., Belokrinitskaya T.E. et al. Hypertensive disorders during pregnancy, in the labor and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (protocol). Ministry of Health service of Russian Federation on June 7, 2016 №15-4/10/2-3484. Moscow, 2016 (in Russian).]
2. Радьков О.В., Калинин М.Н., Заварин В.В. Генофенотипический анализ полиморфизма M235T гена ангиотензиногена и преэклампсии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 9: 339–41.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та, ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>

Фролова Наталья Ивановна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: taasyaa@mail.ru

Страмбовская Наталья Николаевна – канд. мед. наук, доц., зав. лаб. молекулярной генетики НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: strambovskaaya@yandex.ru

Колмакова Кристина Андреевна – ординатор каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: pochta@chitgma.ru

3. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Страмовская Н.Н. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности у молодых здоровых женщин. *Дальневосточный мед. журн.* 2015; 3: 29–30.
4. Medica I, Kastrin A, Peterlin B. Genetic polymorphisms in vasoactive genes and preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131 (2): 115–26.
5. Jebbink J, Wolters A, Fernando F et al. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome – a review. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822 (12): 1960–9. DOI: 10.1016/j.bbdis.2012.08.004
6. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Pregnancy* 2014; 2014: 910751. DOI: 10.1155/2014/910751
7. Liao X, Wang W, Zeng Z et al. Association of alpha-ADD1 Gene and Hypertension Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2015; 21: 1634–41. DOI: 10.12659/MSM.893191
8. Vamsi UM, Swapna N, Padma G et al. Haplotype association and synergistic effect of human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms causing susceptibility to essential hypertension in Indian patients. *Clin Exp Hypertens* 2016; 38 (8): 659–65. DOI: 10.1080/10641963.2016.1200595
9. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. В.С.Баранова. СПб.: Н-Л, 2009. [Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine. Pod red. V.S.Baranova. Saint Petersburg: N-L, 2009 (in Russian).]
10. Moore JH, Gilbert JC, Tsai CT et al. A flexible computational framework for detecting, characterizing, and interpreting statistical patterns of epistasis in genetic studies of human disease susceptibility. *J Theoretical Biol* 2006; 241: 252–61.
11. Al-Mutawa J. Interaction with angiotensin-converting enzyme-encoding gene in female infertility: Insertion and deletion polymorphism studies. *Saudi J Biol Sci* 2018; 25 (8): 1617–21. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.06.003
12. Заварин В.В., Калинин М.Н., Радьков О.В. Роль межгенных взаимодействий вазоактивных генов в формировании предрасположенности к преэклампсии. *Фундаментальные исследования*. 2011; 11 (1): 36–8. [Zavarin V.V., Kalinkin M.N., Radkov O.V. Role of gene-gene interactions of vasoactive genes in the formation of predisposition to preeclampsia. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; 11 (1): 36–8 (in Russian).]
13. Bahado-Singh R, Poon LC, Yilmaz A et al. Integrated Proteomic and Metabolic prediction of Term Preeclampsia. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 16189. DOI: 10.1038/s41598-017-15882-9
14. Moon JY, Moon MH, Kim KT et al. Cytochrome P450-mediated metabolic alterations in preeclampsia evaluated by quantitative steroid signatures. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 139: 182–91. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.014
15. Sheppard SJ, Khalil RA. Risk factors and mediators of the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2010; 10 (1): 33–52.
16. Ma L, Fan P, Liu XH et al. Interaction between *GNB3 C825T* and *ACE I/D* polymorphisms in pre-eclampsia. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2015; 46 (1): 118–22

Tatiana E. Belokrinitskaya – PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric faculty, Chita State Medical Academy. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>

Natalia I. Frolova – PhD, Assistant professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric faculty, Chita State Medical Academy. E-mail: taasyaa@mail.ru

Natalya N. Strambovskaaya – PhD, Associate professor, Head of the laboratory of molecular genetics of Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy. E-mail: strambovskaaya@yandex.ru

Kristina A. Kolmakova – Resident doctor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric faculty, Chita State Medical Academy. E-mail: pochta@chitgma.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019

Новое в диагностике и терапии хронического эндометрита при бесплодии

К.Г.Серебренникова^{✉1}, И.И.Бабиченко², Н.А.Арутюнян¹, С.Н.Кацалап¹, А.С.Акатьева¹

¹ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» РАН. 117593, Россия, Москва, Литовский б-р, д. 1А;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

✉klaraserebrennikova@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Хронический эндометрит (ХЭ) является одной из причин бесплодия, невынашивания беременности, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона. Терапия ХЭ достаточно сложна в связи с многофакторностью морфофункциональных нарушений эндометрия. Подходов к комплексному лечению ХЭ множество, что говорит об отсутствии до настоящего времени единого алгоритма ведения таких пациенток. Одним из современных, перспективных и высокотехнологичных методов лечения ХЭ является фотодинамическая терапия (ФДТ).

Цель. Изучить эффективность лечения ХЭ у пациенток с бесплодием с использованием метода ФДТ и низких доз 17β-эстрадиола.

Материалы и методы. Проведено обследование и лечение 85 пациенток с ХЭ репродуктивного возраста. Все они были разделены на 2 группы: 1-я – 43 женщины, получавшие лечение методом внутривенной ФДТ с гормональной терапией, низкие дозы 17β-эстрадиола трансдермально; 2-я – 42 пациентки, которые получали низкие дозы 17β-эстрадиола трансдермально. Всем пациенткам были проведены тщательное клинико-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, аспирационная биопсия эндометрия с последующим патоморфологическим и иммуногистохимическим исследованием.

Результаты. При ультразвуковом исследовании толщина эндометрия увеличивается на 12-й день после сеанса ФДТ в 1 и 2-й группе после применения 17β-эстрадиола трансдермально. Тем самым улучшилось состояние эндометрия почти в 2 раза по сравнению с исходными показателями до лечения. Продemonстрировано, что трансдермальный эстрадиол может вызывать адекватный рост эндометрия и благотворно влиять на рецептивность эндометрия. Проведенное иммуногистохимическое исследование эндометрия выявило определенные взаимосвязи между стадиями фаз менструального цикла и наличием рецепторов к стероидным гормонам как в ядрах эпителия желез, так и стромальных клеток.

Выводы. ФДТ является малоинвазивным, щадящим и безопасным методом лечения. Благодаря конструкции диффузора лазерное излучение равномерно распределяется в полости матки. ФДТ достоверно восстанавливает рецепторную функцию к прогестерону в железах эндометрия.

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

Для цитирования: Серебренникова К.Г., Бабиченко И.И., Арутюнян Н.А. и др. Новое в диагностике и терапии хронического эндометрита при бесплодии. Гинекология. 2019; 21 (1): 14–18. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190222

Original Article

New in a diagnosis and treatment of chronic endometritis at infertility

Klara G. Serebrennikova^{✉1}, Igor I. Babichenko², Narina A. Arutyunyan¹, Sergey N. Katsalap¹, Albina S. Akateva¹

¹Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. 1A, Litovskiy blrd, Moscow, 117593, Russian Federation;

²People's Friendship University of Russia. 6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation

✉klaraserebrennikova@mail.ru

Abstract

Background. Chronic endometritis is one of the causes of infertility, miscarriage, failed in vitro fertilization and embryo transfer attempts. Treatment of chronic endometritis is quite complicated due to a multifactorial nature of endometrium morpho-functional disorders. There are lots of approaches to a comprehensive treatment of chronic endometritis which indicates a lack of a single algorithm for a management of such patients to date. One of the modern, perspective and high-tech methods for treatment of chronic endometritis is photodynamic therapy (PDT).

Aim. To study chronic endometritis treatment efficacy in patients with infertility when using the method of PDT and low doses of 17β-estradiol.

Materials and methods. 85 female patients of reproductive age with chronic endometritis were examined and treated. All patients were divided into 2 groups: group 1 (43 patients) got treated by a method of intravenous PDT with low-dose transdermal 17β-estradiol; group 2 (42 patients) received low-dose transdermal therapy with 17β-estradiol. Clinical examination and laboratory tests, pelvic ultrasound, endometrial aspiration biopsy followed by pathomorphological and immunohistochemical examination were carried out to all patient.

Results. Ultrasound examination revealed an increase in endometrium thickness at 12th day following PDT session in group 1 and following transdermal therapy with 17β-estradiol in group 2 resulting in endometrium state improvement almost 2 times compared with baseline values before treatment.

Conclusions. PDT is a minimally invasive, gentle and safe treatment method. Due to a diffuser design laser radiation is evenly distributed in the uterine cavity. PDT reliably restores receptor function to progesterone in the endometrial glands.

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

For citation: Serebrennikova K.G., Babichenko I.I., Arutyunyan N.A. et al. New in a diagnosis and treatment of chronic endometritis at infertility. Gynecology. 2019; 21 (1): 14–18. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190222

Хронический эндометрит (ХЭ) – одна из наиболее острых проблем современной гинекологии, является причиной (одной из основных) нарушения менструальной функции, невынашивания беременности, бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), гиперпластических процессов эндометрия и сексуальной дисфункции [1–9].

В структуре внутриматочной патологии у пациенток с бесплодием первое место занимает ХЭ, который наблюдается у 65,2% женщин [10]. По данным литературы, частота ХЭ у женщин с бесплодием составляет от 12 до 68%, достигая своего максимума при наличии трубно-перитонеального фактора бесплодия. При этом у пациенток с несколь-

кими неудачными попытками ЭКО и ПЭ частота ХЭ возрастает до 60% и более [6, 11, 12]. Наибольшие показатели распространенности ХЭ отмечены у больных с привычным невынашиванием беременности, при этом частота заболевания составляет до 73% [13].

ХЭ, как правило, возникает вследствие неизлеченного острого послеабортного и послеродового эндометрита, а также остается одним из ведущих осложнений внутриматочных вмешательств вне беременности. Длительная стимуляция иммунокомпетентных клеток эндометрия инфекционным возбудителем приводит к декомпенсации регуляторных механизмов локального гомеостаза, что поддерживает персистенцию инфекционного процесса [14].

Достаточно частыми являются жалобы на тянущие боли внизу живота, дисменорею и диспареунию, отмечаются серозные и серозно-гноевидные выделения из половых путей. В 60,4% случаев диагностируются бесплодие (чаще вторичное), а также неудачные попытки ЭКО и переноса эмбрионов (ПЭ) – в 37% [13]. У 67% пациенток наблюдается повышение уровня личностной тревожности с развитием тревожно-депрессивных расстройств [2].

Для восстановления репродуктивной функции необходимо быстрое и точное определение причины бесплодия. Диагностика ХЭ основана на анализе следующего: данных анамнеза, клинических симптомов (при их наличии), микроскопии мазков из уретры, шейки матки и влагалища, результатов посевов на условно-патогенную флору и диагностики отделяемого цервикального канала и полости матки с помощью полимеразной цепной реакции, трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза и доплерографии на 5–7 и 22–25-й дни менструального цикла (МЦ), пайпель-биопсии на 5–9-й день МЦ, гистологического исследования биоптата эндометрия [15–17].

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 26,7% пациенток со стерильными посевами эндометрия.

Целесообразным является использование иммуногистохимического (ИГХ) метода с определением экспрессии маркера плазматических клеток, поверхностного гликопротеида Syndecan-1 – CD138, что повышает точность морфологической верификации ХЭ на 25–30% [10].

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 пациенток с ХЭ, при которых бактериальная клетка будет способна вырабатывать устойчивость к противомикробным воздействиям. Примерами таких видов лечения являются фаготерапия, лечение природными или синтетическими антимикробными пептидами и фотодинамическая терапия (ФДТ) [18].

Одним из перспективных и высокотехнологичных методов считается 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 [19].

Цель исследования – изучить эффективность лечения ХЭ у пациенток с бесплодием с использованием метода ФДТ и низких дозировок 17β -эстрадиола трансдермально.

Материалы и методы

Отбор пациенток для проведения данного исследования осуществлялся в отделении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с дневным стационаром в ФГБУЗ ЦКБ РАН. Были выполнены обследование и лечение 85 пациенток с ХЭ репродуктивного возраста. Все они разделены на 2 группы: 1-я – 43 пациентки, получавшие лечение методом внутривенной ФДТ с гормональной терапией, низкие дозы 17β -эстрадиола трансдермально, 2-я – 42 женщины, которые получали низкие дозы 17β -эстрадиола трансдермально.

Критерии включения пациенток в исследование: репродуктивный возраст, подтвержденный гистологический диагноз ХЭ, отсутствие злокачественной трансформации эндометрия, подтвержденное морфологически, неэффективность ранее проведенных процедур ЭКО и ПЭ, невынашивание беременности, тонкий эндометрий, синехии.

Исследование проведено в соответствии с научными и этическими принципами (заседание научно-технического совета ФГБУЗ ЦКБ РАН №52 от 24.04.2017), изложенными в

Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и отраженными в ОСТ 42-511-99 Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации, правилах ICH GCP и действующих нормативных требованиях (Бюллетень ВАК, 2002, №3). Всем пациенткам до начала исследования была предоставлена письменная информация о препарате, разъяснена суть исследования и связанный с участием в нем риск для здоровья, дана информация о профилактических мерах по предотвращению побочных реакций, связанных с кожной фототоксичностью. Перед началом исследования пациентка подписывала форму информированного согласия (с указанием даты), подтверждающую ее добровольное участие. Подпись участницы заверялась подписью исследователя.

Всем пациенткам на момент госпитализации проводилось клиническое обследование, включающее клинико-лабораторное обследование: общий анализ крови, определение групповой принадлежности и резус-фактора крови, биохимических показателей, исследование системы гемостаза, анализ крови на ВИЧ, реакцию Вассермана, HbS-антигена, антитела к HCV, общий анализ мочи, микроскопическое исследование мазков из уретры, цервикального канала и влагалища на степень чистоты, онкоцитологическое исследование эпителия шейки матки и цервикального канала.

Диагноз устанавливался на основании УЗИ органов малого таза, аспирационной биопсии эндометрия с патоморфологическим и ИГХ-исследованием полученного материала.

При гинекологическом исследовании оценивалось состояние наружных половых органов, проводился осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах. Всем пациенткам выполнена кольпоскопия с обязательным цитологическим исследованием мазков из экзо- и эндоцервикса. При бимануальном гинекологическом исследовании изучали величину, форму и положение матки и ее придатков, наличие патологических образований внутренних половых органов.

С целью уточнения состояния внутренних половых органов как на диагностическом этапе, так и в процессе динамического наблюдения применялось УЗИ органов малого таза трансвагинальным датчиком (во время сеанса ФДТ, на 5 и 12-й день после ФДТ, на 5 и 21-й день МЦ). УЗИ осуществлялось на аппаратах Voluson 730 и Pro V Aixplorer MultiWave.

Аспирационная биопсия эндометрия выполнялась до и после сеанса ФДТ. После соответствующей обработки наружных половых органов, влагалища и шейки матки раствором бетадина 10% производилась биопсия эндометрия пайпелем для дальнейшего гистологического исследования.

Патоморфологическое исследование соскоба слизистой матки проводилось до ФДТ в I фазу МЦ и через один МЦ после ФДТ в I фазу цикла. В окрашенных препаратах оценивали состояние желез эндометрия и стромы, их соответствие фазе МЦ. При оценке состояния стромы учитывали наличие фиброза, воспалительной инфильтрации.

ИГХ-исследование проведено 40 пациенткам с диагнозом ХЭ. При выполнении ИГХ-диагностики с оценкой рецептивности эндометрия использовали мышинные моноклональные антитела к эстрогеновым (ER) и прогестероновым (PR) рецепторам (клоны 1D5 и 1A6 фирмы Dako, Дания, ready-to-use), экспрессии маркера плазматических клеток, поверхностного гликопротеида Syndecan-1 – CD138. В качестве системы для визуализации результатов ИГХ-реакции применяли систему Histofine (Япония). Результаты ИГХ-реакций оценивали полуколичественными и количественными методами. Оценка экспрессии ER, PR проводилась методом гистологического счета Histo Score.

ФДТ путем внутривенного введения ФС была выполнена 43 пациенткам: I этап – внутривенно капельно вводился ФС «Фотодитазин» (ООО «Вега-гранд»); II этап – временной интервал с момента окончания введения ФС до начала лазерного воздействия на эндометрий составлял 2 ч; III этап – проводилось УЗИ органов малого таза вагинальным датчиком, обработка наружных половых органов и шейки матки, без дополнительного расширения в полость матки вводился стерильный внутриматочный баллонный световод –

Таблица 1. Частота сопутствующей экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток Table 1. Rate of concomitant extragenital pathology in examined patients				
Нозологическая форма	1-я группа (n=43)		2-я группа (n=42)	
	абс.	%	абс.	%
Заболевания ЛОР-органов:				
• хронический тонзиллит	4	9,3	2	4,7
• хронический риносинусит	4	9,3	1	2,3
• отит	2	4,6	0	0
Заболевания нижних дыхательных путей: хронический бронхит				
	2	4,6	0	0
Сердечно-сосудистая патология: гипертоническая болезнь				
	2	4,6	1	2,3
Патология гепатобилиарной системы:				
• желчнокаменная болезнь	2	4,6	0	0
• хронический холецистит	6	14	3	7,1
Заболевания желудочно-кишечного тракта:				
• хронический гастрит	2	4,6	0	0
• некротизирующий колит тонкого кишечника	2	4,6	0	0
• язва желудка	0	0	1	2,3
Заболевания почек и мочевыводящих путей:				
• мочекаменная болезнь	1	2,3	0	0
• хронический пиелонефрит	2	4,6	2	4,7
• хронический цистит	3	6,9	0	0
Заболевания щитовидной железы:				
• аутоиммунный тиреоидит	3	6,9	1	2,3
• гипотиреоз	2	4,6	0	0
Вегетососудистая дистония по гипотоническому типу				
	1	2,3	0	0
Детский церебральный паралич				
	0	0	1	2,3
Заболевания молочной железы: фиброаденома				
	1	2,3	0	0
Заболевания крови:				
• железодефицитная анемия	2	4,6	0	0
• тромбоцитопения	1	2,3	0	0
Варикозная болезнь вен нижних конечностей				
	2	4,6	0	0

оптоволоконный диффузор баллонного типа (ОВДБ КОВБ-660). Осуществлялось облучение полости матки лазерным излучением заданной мощности с длиной волны 660 нм. После выключения лазера световод извлекался из полости матки. Осуществлялось заключительное УЗИ вагинальным датчиком.

Лазерное воздействие выполняли без применения внутривенной анестезии с использованием только нестероидных противовоспалительных препаратов внутримышечно во время и в течение 12 ч после процедуры ФДТ.

Для подготовки эндометрия к программам ВРТ назначался 17β-эстрадиол трансдермально (препарат Дивигель, производитель «Орион», Финляндия) по 2 мг 1 раз в сутки с 5 по 28-й день МЦ.

Статистическую значимость различий определяли при помощи Statistica 10.0, после оценки нормальности распределения данных по W-критерию Шапиро–Уилка оценку ненормально распределенных признаков осуществляли с помощью U-критерия Манна–Уитни, отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Возраст обследованных пациенток 1-й группы с ХЭ был в интервале от 28 до 42 лет, средний возраст составил $34 \pm 5,1$ года, во 2-й группе – от 29 до 42 лет, средний возраст – $33 \pm 4,9$ года.

Все обследованные пациентки с ХЭ – 76 (89,5%) предъявляли жалобы на скудные менструации и отсутствие на-

Таблица 2. Ультразвуковые параметры эндометрия у пациенток с ХЭ до и после лечения Table 2. Ultrasound parameters of endometrium in patients with chronic endometritis before and after treatment		
	Толщина эндометрия, мм	
	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=42)
До начала лечения	$4,1 \pm 1,1$	$4,06 \pm 0,7$
На 5-й день после лечения	$4,7 \pm 1,1$	$4,3 \pm 2,7$
На 12-й день после лечения	$9,4 \pm 1,8^*$	$8,6 \pm 1,2^*$
На 5-й день МЦ после курса лечения	$6,3 \pm 0,7^*$	$5,4 \pm 1,7^*$
На 21-й день МЦ после курса лечения	$11,23 \pm 1,4^*$	$8,1 \pm 2,4^*$

*Имеются достоверные различия показателей до и после лечения ($p < 0,05$).
*There are significant differences in indexes before and after treatment ($p < 0,05$).

ступления беременности, 9 (10,5%) женщин не предъявляли никаких жалоб.

Все обследованные пациентки были правильного телосложения, нормального физического развития, адекватны в общении и имели сопутствующую экстрагенитальную патологию различной степени выраженности (табл. 1). Вне зависимости от возраста в структуре заболеваний верхних дыхательных путей преобладали хронический тонзиллит и хронический риносинусит ($p < 0,001$), в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы – хронический гастрит, язва желудка, желчнокаменная болезнь, хронический холецистит ($p < 0,0001$), заболевания почек и мочевыводящей системы были представлены хроническим пиелонефритом, мочекаменной болезнью и хроническим циститом ($p < 0,001$). Среди заболеваний эндокринной системы выделяли аутоиммунный тиреоидит и гипотиреоз ($p < 0,01$).

Из всех обследованных пациенток с ХЭ у 31 (36,5%) женщин было первичное бесплодие, у 54 (63,5%) – вторичное. Анамнестически при изучении становления менструальной функции у всех обследованных пациенток с ХЭ выявлено, что менархе у 80 (94%) было своевременным в 12–14 лет, у остальных 5 (6%) – в возрасте 15 лет и старше.

Продолжительность МЦ находилась в пределах 28–30 дней у $90 \pm 1,3\%$. Длительность менструации составила 2–3 дня в $54 \pm 1,4\%$ случаях. Начало половой жизни у всех пациенток с ХЭ было преимущественно от 18 до 25 лет, средний возраст – $19,8 \pm 1,2$ года.

Репродуктивный анамнез: в $29,6 \pm 0,7\%$ случаев были роды. Одни роды в анамнезе были в $20,3 \pm 2,9\%$ случаев, двое – в $7,4 \pm 1,7\%$. Эктопическая беременность выявлена у $12,9 \pm 2,4\%$ пациенток. Количество искусственного прерывания беременности колебалось от 1 до 6 (в среднем – 3,2), неразвивающихся беременностей – от 1 до 5 (в среднем – 2,6). Частота неразвивающейся беременности в анамнезе у пациенток с ХЭ высока, а именно $62,9 \pm 1,6\%$ на всех женщин с вторичным бесплодием. Антенатальная гибель плода у $5,5 \pm 0,7\%$.

Часть пациенток имели значимые для реализации репродуктивной функции как перенесенные, так и сопутствующие гинекологические заболевания, влияющие как на наступление беременности, так и на ее вынашивание. Наиболее частой патологией органов репродуктивной системы у пациенток 2 групп были ХЭ – в 100% случаев, гипоплазия эндометрия – $24,7 \pm 0,9\%$, первичное бесплодие – $36,5 \pm 1,3\%$, вторичное – $63,5 \pm 2,1\%$, доброкачественные образования яичников – $16,9 \pm 1,8\%$ и заболевания шейки матки – $20,6 \pm 3,7\%$.

У пациенток всех групп с первичным и вторичным бесплодием в анамнезе имели место гинекологические оперативные вмешательства. Наиболее частыми оперативными вмешательствами были лапароскопия (Ls) – резекция яичников, тубэктомия, адгезиолизис – у $37,4 \pm 1,2\%$, гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание – у $26,5 \pm 2,1\%$, ЭКО и ПЭ – у $23,1 \pm 1,3\%$. У женщин 2-й группы наиболее частыми вмешательствами были Ls (резекция яичников, тубэктомия, диагностическая Ls) – у $33,9 \pm 0,7\%$, гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание (полипэктомия) – $33,1 \pm 1,2$, ЭКО и ПЭ явились наиболее частым вмешательством – $67,3 \pm 2,5\%$ случаев.

Таблица 3. Различия в распределении рецепторов к эстрогенам и прогестерону в железах и строме
Table 3. Differences in a distribution of estrogen and progesterone receptors in the glands and stroma

	Рецепторы к эстрогенам в железах, n, Me (Q1; Q3)	Рецепторы к прогестерону в железах, n, Me (Q1; Q3)	Рецепторы к эстрогенам в строме, n, Me (Q1; Q3)	Рецепторы к прогестерону в строме, n, Me (Q1; Q3)
ХЭ	41, -20 (-100; 40)	40, -34 (-122; 65)	41, -91 (-138; -51)	40, -71 (-127; -9)
После сеанса ФДТ	12, 5 (-33; 49)	12, 76 (-14; 176)	12, -83 (-91; -28)	12, -99 (-159; -37)

Примечание. Me – медиана, Q1 – фолликулярная фаза, Q3 – лютеиновая фаза.
Note. Me – median, Q1 – the follicular phase, Q3 – the luteal phase.

Ранее наблюдались в отделении ВРТ 56,2±3,6% пациенток с вторичным бесплодием. Всем им были проведены программы ЭКО и ПЭ, в редких случаях наступления беременности все заканчивались неразвивающейся беременностью.

Всем пациенткам было проведено гинекологическое обследование: патологии наружных половых органов не выявлено, оволосение по женскому типу.

Так, в процессе осмотра шейки матки были зафиксированы различные патологические состояния: гипертрофия и рубцовая деформация шейки матки – у 4% пациенток, эктопия шейки матки – 6% случаев. Всем пациенткам, включенным в исследование, было выполнено цитологическое исследование мазков из экто- и эндоцервикса, по результатам которого атипических клеток выявлено не было.

При бимануальном гинекологическом исследовании изучали величину, форму и положение матки и ее придатков, наличие патологических образований внутренних половых органов – патологии не выявлено.

При анализе данных УЗИ средние показатели длины матки были 49,8±6,0 мм, переднезаднего размера – 39,4±5,8 мм, поперечный размер – 50,3±8,2 мм, признаки миомы матки были обнаружены у 7 (8,2%) пациенток, эхо-признаки аденомиоза – у 5 (5,8%). При УЗИ яичников отклонений от нормы не выявлено.

Эффективность ФДТ оценивалась на основании данных УЗИ, полученных до ФДТ, на 5 и 12-й день после сеанса ФДТ и на 5 и 21-й день МЦ после сеанса ФДТ. Анализ полученных результатов показал, что у всех пациенток 1-й группы на 5-й день после проведения сеанса ФДТ отмечалось незначительное расширение полости матки (М-эхо варьировало от 4,7 до 8,3 мм), что связано со скоплением в полости незначительного количества жидкости, а также с возможным отеком. Как видно из данных, представленных в табл. 2, при УЗИ толщина эндометрия увеличивается на 12-й день после сеанса ФДТ в 1 и 2-й группе после применения 17β-эстрадиола трансдермально (Дивигель), что составило 9,4±1,8 и 8,6±1,2 мм соответственно, тем самым улучшилось состояние эндометрия почти в 2 раза по сравнению с исходными показателями до лечения. Однако нами отмечено, что на 21-й день МЦ после сеанса ФДТ толщина эндометрия по данным УЗИ у пациенток 1-й группы значительно увеличилась – до 11,23±2,2 мм по сравнению с показателями у женщин 2-й группы – 8,1±2,4 мм.

Всем пациенткам, включенным в исследование, проведена аспирационная биопсия эндометрия с последующим морфологическим исследованием соскобов эндометрия, до лечения отмечались умеренная лимфоцитарная инфильтрация и отечность стромы, сегментарные нейтрофилы, плазмциты и слущенный цилиндрический эпителий. Эффективность терапии подтверждена путем проведения аспирационной биопсии эндометрия. Из них у пациенток 1-й группы – 37,4±1,9 и 9,6±2,4% – у пациенток 2-й группы ($p<0,05$) по результатам морфологического исследования соскобов эндометрия выявлено, что эндометрий соответствовал фазе цикла и не имел патологии. У остальных женщин гистологический диагноз оставался прежним, однако у пациенток 1-й группы немного изменилась гистологическая картина: лимфоцитарная инфильтрация стала слабовыраженной, отсутствие отека стромы или неравномерно отечная стромы, отсутствие плазмцитоза.

Проведенное ИГХ-исследование эндометрия выявило определенные взаимосвязи между стадиями фаз МЦ и наличием рецепторов к стероидным гормонам как в ядрах эпителия желез, так и стромальных клеток. CD138+ – пози-

тивные плазматические клетки, были обнаружены у 97,6% пациенток с ХЭ и имели высокую численную плотность в строме эндометрия, распределялись диффузно. На основании полученных результатов женщины были разделены на 2 группы: 1-я – ХЭ, 2-я – распределение рецепторов после ФДТ. Результаты ИГХ-исследования представлены в табл. 3.

На фоне ХЭ отмечается снижение распределения рецепторов к эстрогенам в железах эндометрия, после ФДТ зафиксировано некоторое увеличение в железистом эпителии количества рецепторов к эстрогенам, при этом данные показатели приближаются к 0-й отметке, что свидетельствует о соответствии значениям неизмененного эндометрия. Однако проведенный статистический анализ по Манну–Уитни не выявил достоверных различий между количеством рецепторов к эстрогенам до и после проведения ФДТ ($U=178; p=0,148$). Отмечается снижение распределения рецепторов к прогестерону в железах эндометрия, после ФДТ – увеличение в железистом эпителии количества рецепторов к прогестерону, при этом данные показатели выше 0-й отметки, что свидетельствует о более высоких показателях по сравнению с неизмененным эндометрием, статистический анализ по Манну–Уитни продемонстрировал наличие достоверных различий между количеством рецепторов в железах к прогестерону до и после проведения ФДТ ($U=122; p=0,010$). А также выявлено значительное снижение уровня рецепторов к прогестерону в строме эндометрия по сравнению с неизмененным эндометрием, статистический анализ по Манну–Уитни также не показал достоверных различий между количеством рецепторов к прогестерону в строме эндометрия до и после ФДТ ($U=192; p=0,253$).

Выводы

В представленной малоинвазивной технологии лечения методом ФДТ ХЭ у женщин с бесплодием для восстановления репродуктивной функции с применением внутривлагалищного ОВДБ КОВВ-660 имеются существенные преимущества: локальный, щадящий, легко переносимый и безопасный метод лечения, возможность терапии в амбулаторных условиях без анестезиологического пособия. Благодаря уникальной конструкции диффузора лазерное излучение равномерно распределяется в полости матки для обеспечения максимальной эффективности излучения, что делает возможным использование данного катетера у пациенток с деформацией полости матки, а также различным ее объемом.

Анализируя полученные данные, можно предположить причину столь достоверно значимых различий между группами, а именно эффективность лечения у женщин 1-й группы, что обусловлено техникой выполнения ФДТ и 17β-эстрадиола трансдермально. Кроме того, ФДТ воздействует исключительно на патологические ткани, накопившие в себе ФС. Применение внутривлагалищного ОВДБ КОВВ-660 с внутривенным введением ФС «Фотодитазин» при мощности лазерного излучения, не превышающей 0,06–0,07 Вт/см², и длине волны 660 нм предотвращает облитерацию стенок полости матки и способствует полной репаративной регенерации. Использование трансдермального способа введения эстрадиола способствует постепенному поступлению активного вещества, предотвращает от возникновения выраженных пиков (максимальной концентрации) активного вещества и гарантирует поддержание более равномерного уровня в крови в течение суток. Метаболизм трансдермального 17β-эстрадиола, который при нанесении на кожу проникает непо-

средственно в капиллярный кровоток, позволяет избежать первичного печеночного метаболизма и как следствие – разрушения эстрогенов, что обеспечивает высокую биодоступность до – 82%. Использование 17 β -эстрадиола трансдермально увеличивает толщину эндометрия, соответственно, требуются меньшие дозировки эстрадиола для достижения адекватного роста эндометрия, колебания концентрации эстрадиола в плазме крови незначительны, благотворно влияет на рецептивность эндометрия (B.Demir, S.Dilbaz, O.Cinar, 2013).

ФДТ достоверно восстанавливает рецепторную функцию к прогестерону в железах эндометрия. Подобный эффект приводит к активированию механизмов физиологического апоптоза в эндометрии и восстановлению его функциональной активности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии. *Мед. альманах.* 2010; 2 (11): 182–4. [Dubnitskaia L.V., Nazarenko T.A. Khronicheskii endometrit: sovremennye podkhody k terapii. *Med. al'manakh.* 2010; 2 (11): 182–4 (in Russian).]
2. 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 zhenshin s posledstviiami khronicheskogo vospaleniia organov malogo taza. *Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk.* M., 2008 (in Russian).]
3. Лебедев В.А., Пашков В.М., Клиндухов И.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом. *Трудный пациент.* 2012; 5. [Lebedev V.A., Pashkov V.M., Klindukhov I.A. Sovremennye printsipy terapii bol'nykh s khronicheskim endometritom. *Trudnyi patsient.* 2012; 5 (in Russian).]
4. Рудакова Е.Б., Мозговой С.И. и др. Хронический эндометрит: от современного диагностического подхода к оптимизации лечения. *Лечащий врач.* 2008; 10. [Rudakova E.B., Mozgovoi S.I. et al. Khronicheskii endometrit: ot sovremennogo diagnosticheskogo podkhoda k optimizatsii lecheniia. *Lechashchii vrach.* 2008; 10 (in Russian).]
5. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанян А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция). *Акуш., гинекол. и репрод.* 2010; 3: 21–4. [Sidorova I.S., Makarov I.O., Unanian A.L. Patogenez i patogeneticheski obosnovannaia terapiia khronicheskogo endometrita (klinicheskaiia lektiia). *Akush., ginekol. i reprod.* 2010; 3: 21–4 (in Russian).]
6. Корсак В.С., Забелкина О.В., Исакова Э.В. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО. *Проблемы репродукции.* 2005; 2: 39–42. [Korsak V.S., Zabelkina O.V., Isakova E.V. Issledovanie endometriia u patsientok s trubno-peritoneal'nyim besplodiem na etape podgotovki k EKO. *Problemy reproduksii.* 2005; 2: 39–42 (in Russian).]
7. Котиков А.Р., Али-Риза А.Э. и др. Экспрессия рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом. *Проблемы репродукции.* 2006; 2: 7–10. [Kotikov A.R., Ali-Riza A.E. et al. Ekspressiia reseptorov endometriia k estrogenam i progesteronu pri besplodii, обусловленном хроническим эндометритом. *Problemy reproduksii.* 2006; 2: 7–10 (in Russian).]

8. Макаров О.В. и др. Изменения показателей иммунитета у пациенток в невынашивании беременности инфекционного генеза в I триместре. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2008; 6: 29–32. [Makarov O.V. et al. Izmeneniia pokazatelei immuniteta u patsientok v neynashivaniem beremennosti infektsionnogo geneza v I trimestre. *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* 2008; 6: 29–32 (in Russian).]
9. Серов В.Н., Коган Е.А., Силантьева Е.С. и др. Комплексное лечение хронического эндометрита: клинико-морфологическое обоснование использования физиотерапии. *Акуш. и гинекол.* 2006; 3: 46–50. [Serov V.N., Kogan E.A., Silant'eva E.S. et al. Kompleksnoe lechenie khronicheskogo endometrita: kliniko-morfologicheskoe obosnovanie ispol'zovaniia fizioterapii. *Akush. i ginekol.* 2006; 3: 46–50 (in Russian).]
10. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит. *Руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Khronicheskii endometrit. *Rukovodstvo.* Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]
11. Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичева Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. *Вспомогательные репродуктивные технологии.* М.: МИА, 2005. [Kulakov V.I., Leonov B.V., Kuz'micheva L.N. Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodiia. *Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii.* Moscow: MIA, 2005 (in Russian).]
12. 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.
13. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада X, 2005. [Sidel'nikova V.M. Privychnaia poteria beremennosti. Moscow: Triada X, 2005 (in Russian).]
14. Шуришалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. [Shurshalina A.V. Khronicheskii endometrit u zhenshin s patologiei reproduktivnoi funktsii: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2007 (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 zhenshin s privychnym neynashivaniem beremennosti na fone khronicheskogo endometrita. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Irkutsk, 2008 (in Russian).]
16. Доброхотова Ю.Э., Джобавя Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Dobrokhotova Yu.E., Dzjobava E.M., Ozerova R.I. Nerazvivaiushchaiasia beremennost'. Moscow: 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. Пасман Н.М., Никонов С.Д., Беспалова И.В., Козырева Е.А. Оценка эффективности гистероскопической фотодинамической терапии больных с хроническим эндометритом. *Вестн. НГУ. Сер.: Биология, клиническая медицина.* 2013; 11 (1): 126. [Pasman N.M., Nikonov S.D., Bespalova I.V., Kozyreva E.A. Otsenka effektivnosti gisteroskopicheskoi fotodinamicheskoi terapii bol'nykh s khronicheskim endometritom. *Vestn. NGU. Ser.: Biologiia, klinicheskaiia meditsina.* 2013; 11 (1): 126 (in Russian).]
19. Wilson BC, Patterson MS. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Phys Med Biol* 2008; 53 (9): 61–109.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Серебренникова Клара Георгиевна – д-р мед. наук, проф., науч. рук. по акушерству и гинекологии ФГБУЗ ЦКБ РАН. E-mail: klaraserebrennikova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9475-019X>

Бабиченко Игорь Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии Медицинского института ФGAOU BO PУДН

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

Кацалап Сергей Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУЗ ЦКБ РАН

Акатьева Альбина Салаватовна – канд. мед. наук, отд.-ние ВРТ ФГБУЗ ЦКБ РАН

Klara G. Serebrennikova – PhD, Professor, scientific supervisor on obstetrics and gynecology of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. E-mail: klaraserebrennikova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9475-019X>

Igor I. Babichenko – PhD, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia

Narina A. Arutyunyan – PhD, Researcher of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, obstetrician-gynecologist. E-mail: 79687286886@yandex.ru

Sergey N. Katsalap – PhD, Leading Researcher, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences

Albina S. Akateva – PhD, the Department of ART, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.12.2018

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019

Тренировка мышц тазового дна у женщин, перенесших рак молочных желез

И.А.Аполихина^{1,2}, В.В.Родионов¹, А.С.Сеялова¹, А.С.Саидова¹, И.А.Лукасян³

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

³Клиника Furesoe Gynaekologi. Дания, Копенгаген

✉ apolikhina@inbox.ru

Аннотация

Актуальность. Проблема дисфункции мышц тазового дна (ДМТД) является одной из самых распространенных среди женского населения и причиняет тяжелые моральные страдания, снижает социальную активность и качество жизни пациенток. В связи с этим лечение ДМТД с помощью современных аппаратных методов тренировки мышц тазового дна является методом «первой линии».

Цель. Изучение эффективности лечения и качества жизни женщин с ДМТД после радикального лечения по поводу рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Проведено проспективное клиническое исследование на базе отделения эстетической гинекологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. В.И.Кулакова» по изучению клинической эффективности метода биологической обратной связи в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна с помощью аппаратно-программного комплекса «Уростим» у пациенток с легкой ДМТД после проведения комбинированного лечения РМЖ. В исследование были включены 15 женщин в постменопаузальном периоде.

Результаты. Установлено, что после проведения 10 сеансов тренировки мышц тазового дна в режиме биологической обратной связи по всем клиническим показателям получены положительные результаты.

Заключение. Аппаратные методики лечения ДМТД – один из важнейших способов снижения количества оперативных вмешательств в урогинекологии, реабилитации женщин, перенесших оперативное лечение по поводу РМЖ.

Ключевые слова: дисфункция мышц тазового дна, тренировка мышц тазового дна, биологическая обратная связь, реабилитация, рак молочной железы.

Для цитирования: Аполихина И.А., Родионов В.В., Сеялова А.С. и др. Тренировка мышц тазового дна у женщин, перенесших рак молочных желез. Гинекология. 2019; 21 (1): 19–22. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190229

Original Article

Pelvic floor muscle training in women with a history of breast cancer

Inna A. Apolikhina^{1,2}, Valerii V. Rodionov¹, Anna S. Seialova¹, Aina S. Saidova¹, Irina A. Gukasian³

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

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8, 2, Trubetskaia st., Moscow, 119991, Russian Federation;

³Clinic Furesoe Gynaekologi. Denmark, Copenhagen

✉ apolikhina@inbox.ru

Abstract

Relevance. The issue of pelvic floor muscle dysfunction (PFMD) is common in female population. It causes severe moral suffering and reduces both social activity and a quality of patient's life. In this regard PFMD management with modern methods for training of pelvic floor muscles using devices is the "first line" method.

Aim. To study treatment effectiveness and a quality of life in women with PFMD followed radical treatment for breast cancer (BC).

Outcomes and methods. A prospective clinical study on clinical efficacy of a biofeedback method in combination with electrical stimulation of pelvic floor muscles using a device "Urostim" in patients with mild PFMD followed combined treatment for BC was carried out at Department of Aesthetic Gynecology of V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. The study included 15 postmenopausal women.

Results. It was established that 10 sessions of pelvic floor muscles training in a mode of biofeedback result in beneficial effects on for all clinical indicators.

Conclusion. PFMD treatment by training of pelvic floor muscles using devices is one of the most promising ways to reduce surgical interventions number in urogynecology and to provide a rehabilitation of women who had surgery for BC.

Key words: pelvic floor muscle dysfunction, pelvic floor muscle training, biofeedback, rehabilitation, breast cancer.

For citation: Apolikhina I.A., Rodionov V.V., Seialova A.S. et al. Pelvic floor muscle training in women with a history of breast cancer. Gynecology. 2019; 21 (1): 19–22. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190229

Актуальность

Современная женщина заинтересована в поддержании здорового и активного образа жизни с сохранением трудоспособности и сексуальной активности как в молодом, так и в зрелом возрасте.

Проблема дисфункции мышц тазового дна (ДМТД) является одной из самых распространенных среди женского населения и причиняет тяжелые моральные страдания, снижает социальную активность и качество жизни (КЖ) пациенток. ДМТД – это симптомокомплекс, включающий в себя опущение тазового дна и органов малого таза изолированно или в сочетании. Частота ДМТД колеблется от 2,9 до 53% по данным разных авторов, но реальная распространенность в популяции остается неизвестной за счет

бессимптомных форм и низкой обращаемости за медицинской помощью [1–3].

К причинам, которые обуславливают ДМТД, относят возраст, наследственность, избыточную массу тела и ожирение, родовой травматизм, роды крупным плодом, тяжелую физическую нагрузку, связанную с повышением внутрибрюшного давления, и др. Заболевание нередко начинается в репродуктивном возрасте и носит всегда прогрессирующий характер. Причем по мере развития процесса усугубляются и функциональные нарушения, которые, часто наслаиваясь друг на друга, вызывают не только физические страдания, но и делают этих пациенток частично или полностью нетрудоспособными.

Около 10% женской популяции находятся в периоде постменопаузы, и по прогнозам к 2030 г. число женщин старше

50 лет составит 1,2 млрд [4]. В пожилом возрасте ДМТД обусловлена не только перечисленными причинами, но и постменопаузальным периодом и повышенным внутрибрюшным давлением, чаще всего связанным с расстройствами кишечника и другими заболеваниями внутренних органов.

Стоит отметить, что имеется ряд противопоказаний к оперативному лечению, а также большинство пациенток желают решить данную проблему консервативным путем, не прибегая к хирургической помощи.

В связи с этим лечение ДМТД с помощью современных аппаратных методов тренировки мышц тазового дна (ТМТД) является методом «первой линии». Этот метод наиболее эффективен в режиме биологической обратной связи (БОС) и способствует улучшению кровообращения в органах малого таза и нормализации психоэмоционального статуса, а также развитию способности к управлению мышцами тазового дна при участии самой пациентки [5–7].

Цель исследования – изучение эффективности лечения и КЖ женщин с ДМТД после радикального лечения по поводу рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы

Проведено проспективное клиническое исследование на базе отделения эстетической гинекологии ФГБУ «НМИЦ АПИ им. В.И.Кулакова» по изучению клинической эффективности метода БОС в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна с помощью аппаратно-программного комплекса «Уростим» (Urostym, Laborie Medical Technologies, Inc.) у пациенток с легкой ДМТД после проведения комбинированного лечения РМЖ.

В исследование были включены 15 женщин в постменопаузальном периоде, средний возраст которых составил $66,8 \pm 5,85$ года, с индексом массы тела $25,7 \pm 3,44$ кг/м² (табл. 1).

Всем пациенткам проводили общее клиническое и гинекологическое обследование. Особое внимание уделяли сбору анамнеза, уточняя наличие факторов риска, таких как: число беременностей и родов, масса детей при рождении, акушерские пособия или травмы в родах, образ жизни, наличие вредных привычек и условий труда, сопутствующих заболеваний, наличие в анамнезе операций на органах малого таза (в том числе гистерэктомии), нарушения функции кишечника (склонность к запорам) и др.

Оценка гинекологического статуса включала осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки при помощи зеркал, двуручное влагалищно-абдоминальное исследование, кашлевую пробу, пробу Вальсальвы.

Для оценки степени выраженности пролапса тазовых органов была использована классификация Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q, International Continence Society, 1996) [8].

Критерии включения в исследование:

- реабилитационный период (6 мес и более) после радикального лечения РМЖ;
 - наличие легкой степени ДМТД, подтвержденное перинеометрией;
 - I–II стадия по POP-Q;
 - одни самопроизвольные роды без травматизма родовых путей или одни оперативные роды путем кесарева сечения.
- Критерии исключения:
- выраженный пролапс органов малого таза с симптомами недержания мочи и кала, II стадия и более по POP-Q;
 - двое и более самопроизвольных родов в анамнезе;
 - самопроизвольные роды, сопровождающиеся родовым травматизмом;
 - острая инфекция мочеполовой системы, ожирение.

Первичное и контрольное обследование включало оценку жалоб и клинических проявлений, оценку силы мышц тазового дна по Оксфордской шкале, оценку клинической эффективности по данным перинеометрии, оценку КЖ.

При перинеометрии оценивали следующие параметры: максимальное давление зажима (мм рт. ст.), среднее давление сокращения (мм рт. ст.) и среднюю продолжительность сокращений (с).

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы (n=15)
Table 1. Characteristics of the studied group (n=15)

Средний возраст, лет	66,8±5,85
Индекс массы тела, кг/м ²	25,7±3,44
<i>Стадия по POP-Q</i>	
I	7/10
II	3/10
<i>Среднее количество</i>	
• беременностей в анамнезе	1,95±0,44
• родов в анамнезе, из них:	1
– оперативные	2/10
– самопроизвольные	8/10
Масса тела ребенка при рождении, г	3275,9±211,5

Всем пациенткам в качестве лечения был предложен метод БОС в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна с помощью аппаратно-программного комплекса «Уростим» (Urostym, Laborie Medical Technologies, Inc.). Перед началом терапии все пациентки подписали добровольное информированное согласие на проведение курса процедур.

Аппаратно-программный комплекс «Уростим» – полностью компьютеризированная система ТМТД на базе операционной системы Microsoft Windows, заключающаяся в переобучении и стимуляции мускулатуры тазового дна и окружающих структур.

Основной принцип воздействия – это электромиостимуляция посредством технологии БОС и электромиографии. Система является неимплантируемым электрическим стимулятором.

Курс лечения состоял из 10 ежедневных процедур, каждая из которых проводилась в течение 30 мин. Во время сессии осуществлялись непрерывный мониторинг в режиме реального времени определенных физиологических показателей и сознательное управление пациентками данных показателей с помощью мультимедийных игровых приемов по заданному протоколу.

На контрольном визите после проведенного курса проводились повторный осмотр и анкетирование пациенток.

Для оценки КЖ пациенток использовали два международных опросника: SF-36 и PISQ-12 (см. Приложение).

Опросник SF-36 (36-Item Short-Form Health-Survey, автор J.Ware, США, 1993) состоит из 36 вопросов, объединенных в 8 шкал, характеризующих физический и психический компоненты здоровья: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ). Ответы на вопросы выражаются в баллах от 0 до 100, где 0 – самое плохое состояние здоровья, а 100 – самое хорошее.

PISQ-12 (Pelvic Organ Prolapse and Incontinence Sexual Function Questionnaire, R.Rogers, 2002) – специальный опросник для изучения сексуальной функции у женщин с пролапсом органов малого таза, состоящий из 12 пунктов, касающихся поведенческой/эмоциональной сферы, физической стороны сексуальных отношений и взаимоотношений с партнером. Каждый пункт опросника содержит 5 вариантов ответов, всего от 0 до 48 баллов, где максимальные показатели отражают наилучшую сексуальную функцию.

При статистическом анализе использовали русифицированную версию Statistica 13.3, рассчитывали среднее значение и среднееквадратическое отклонение ($M \pm s$). Для сравнения средних величин были использованы непараметрические методы: тест Уайта (проведен вручную при помощи калькулятора и таблиц значений F).

Результаты и обсуждение

Установлено, что после проведения 10 сеансов ТМТД в режиме БОС по всем клиническим показателям получены положительные результаты (табл. 2).

Приложение

Специальный опросник PISQ-12 (Pelvic Organ Prolapse and Incontinence Sexual Function Questionnaire, R.Rogers, 2002)

Application

Special questionnaire PISQ-12 (Pelvic Organ Prolapse and Incontinence Sexual Function Questionnaire, R.Rogers, 2002)

Эта анкета – список вопросов о вашей сексуальной жизни и сексуальной жизни вашего партнера. Вся информация является строго конфиденциальной. Ваши ответы будут использованы только для того, чтобы помочь врачу лучше понять то, что беспокоит пациентов в их сексуальной жизни.

Пожалуйста, отметьте тот ответ, который лучше всего подходит для вас:

А. У вас были сексуальные контакты за последние 6 мес?

Да ___ Нет ___

Если нет, пожалуйста, ответьте на вопросы согласно прошлому году, когда вы были сексуально активны.

В. Если в настоящее время вы не живете половой жизнью, то почему?

Недержание мочи/кала, страх перед недержанием, боли в области мочевого пузыря, боль, жжение во влагалище, отсутствие желания, хронические заболевания, стрессовая ситуация дома, бессилие партнера, отсутствие желания у партнера, отсутствие партнера. Другая причина. _____

С. В каком возрасте вы прекратили половую жизнь? _____

1. Как часто вы испытываете половое влечение? Это может быть желание заниматься сексом, планирование заниматься сексом, ощущение неполноценности из-за нехватки секса и т.д.

Всегда – 4, обычно – 3, иногда – 2, редко – 1, никогда – 0.

2. Достигаете ли вы оргазма при половом акте с вашим партнером?

Всегда – 4, обычно – 3, иногда – 2, редко – 1, никогда – 0.

3. Как часто вы возбуждаетесь во время полового акта?

Всегда – 4, обычно – 3, иногда – 2, редко – 1, никогда – 0.

4. Насколько вы удовлетворены разнообразием сексуальных отношений в вашей сексуальной жизни сегодня?

Всегда – 4, обычно – 3, иногда – 2, редко – 1, никогда – 0.

5. Испытываете ли вы боль во время полового акта?

Всегда – 0, обычно – 1, иногда – 2, редко – 3, никогда – 4.

6. Бывают ли у вас эпизоды непроизвольной потери мочи во время полового акта?

Всегда – 0, обычно – 1, иногда – 2, редко – 3, никогда – 4.

7. Страх перед недержанием мочи во время полового акта ограничивает вашу сексуальную активность?

Всегда – 0, обычно – 1, иногда – 2, редко – 3, никогда – 4.

8. Избегаете ли вы полового акта из-за выпячивающихся образований во влагалище (или мочевого пузыря, прямой кишки, или выпадающего влагалища)?

Всегда – 0, обычно – 1, иногда – 2, редко – 3, никогда – 4.

9. Испытываете ли вы во время полового акта такие чувства, как страх, отвращение, стыд или вина?

Всегда – 0, обычно – 1, иногда – 2, редко – 3, никогда – 4.

10. Есть ли у вашего партнера проблемы с эрекцией, которые негативно влияют на вашу сексуальную активность?

Всегда – 0, обычно – 1, иногда – 2, редко – 3, никогда – 4.

11. Есть ли у вашего партнера проблемы с преждевременной эякуляцией, которые негативно влияют на вашу сексуальную активность?

Всегда – 0, обычно – 1, иногда – 2, редко – 3, никогда – 4.

12. По сравнению с оргазмом, который вы испытывали в прошлом, насколько интенсивны оргазмы, которые вы испытывали за последние 6 мес?

Намного менее интенсивны – 0, менее интенсивны – 1, та же самая интенсивность – 2, более интенсивны – 3, намного более интенсивны – 4.

Максимальное давление, которое исходно по данным перинеометрии составляло $16,7 \pm 0,36$ мм рт. ст., увеличилось после проведенного курса до $19,4 \pm 0,78$ ($p=0,05$). Среднее давление сокращения до проведения лечения находилось в пределах $9,24 \pm 1,33$ мм рт. ст. при контрольном обследовании – $15,1 \pm 1,78$ мм рт. ст. ($p=0,05$). Средняя продолжительность сокращений до проведения физиотерапии составляла $14,9 \pm 2,56$ с, после – $33,6 \pm 2,14$ с ($p=0,05$).

При тестировании силы мышц тазового дна по Оксфордской шкале до проведения лечения были получены $2,7 \pm 0,52$, после – $3,2 \pm 0,41$ балла.

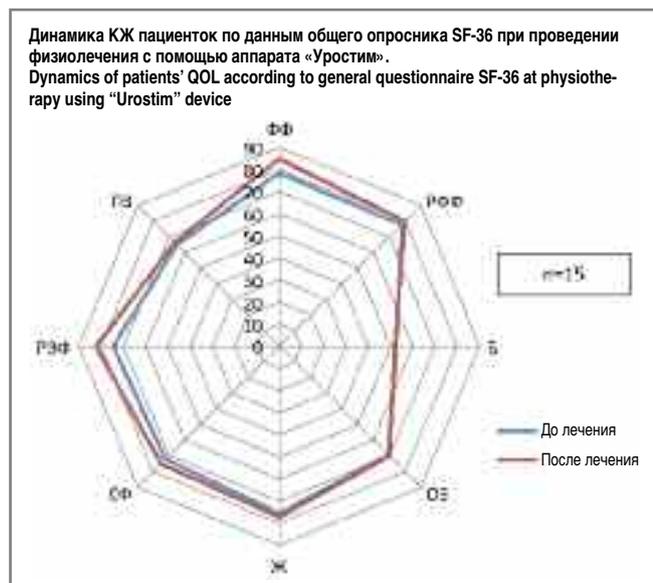
В динамике по полученным результатам электромиографии на аппарате «Уростим» были получены результаты, также указывающие на положительный эффект от проведенного курса физиотерапии. Так, улучшились показатели максимального сжатия (до – $40,3 \pm 9,46$, после – $46,1 \pm 11,35$, $p=0,05$) при меньшем прилагаемом усилии (до – $99,5 \pm 0,85\%$, после – $74,5 \pm 0,73\%$, $p=0,05$).

У данной группы пациенток пожилой возраст (60 лет и старше) и постменопауза выступают декомпенсирующими факторами ДМТД. Прогрессирование клинических проявлений ДМТД происходит за счет снижения общего тонуса всех мышц промежности из-за прекращения стимулирующего влияния эстрогенов.

При анализе сопутствующей патологии у обследуемых женщин одним из наиболее распространенных заболеваний была гипертоническая болезнь II–III стадии (9/15 пациенток). Ишемической болезнью сердца страдали 5 пациенток. Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта были хронический гастрит (2/15 пациенток), желчнокаменная болезнь (1/15), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (2/15), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (1/15), дискинезия желчевыводящих путей (1/15), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (1/15). Заболевания щитовидной железы (компенсированный гипотиреоз) наблюдался у 3 пациенток, варикозная болезнь нижних конечностей – 6.

Таблица 2. Динамика основных клинических показателей у женщин с легкой ДМТД после радикальной терапии РМЖ до и после лечения
Table 2. Dynamics of main clinical indicators in women with mild PFMD followed treatment for BC before and after treatment

Показатели	До лечения	После лечения
<i>Данные перинеометрии:</i>		
• максимальное давление зажима, мм рт. ст.	16,7±0,36	19,4±0,78
• среднее давление сокращения, мм рт. ст.	9,24±1,33	15,1±1,78
• средняя продолжительность сокращений, с	14,9±2,56	33,6±2,14
Средняя оценка силы мышц тазового дна по Оксфордской шкале, баллы	2,7±0,52	3,2±0,41
<i>Отчет «Уростим»:</i>		
• максимальное сжатие	40,3±9,46	46,1±11,35
• среднее сжатие	17,7±2,16	22,1±3,72
• максимальное усилие, %	99,5±0,85	74,5±0,73
• среднее усилие, %	81,8±9,72	69,2±9,72



При оценке дополнительных факторов риска было выявлено наличие вредных привычек (курения) у 4 пациенток. Наследственной предрасположенности к дисплазии соединительной ткани выявлено не было.

Динамика КЖ по данным опросника SF-36 представлена на рисунке. Наиболее значимые изменения выявлены в шкалах ФФ, РЭФ. До лечения ФФ пациенток составляло $78,4 \pm 6,79$, после – $84,8 \pm 4,65$ балла ($p=0,05$). Исходный уровень РЭФ был $76,1 \pm 7,23$, после проведения курса физиотерапии вырос до $83,5 \pm 5,15$ балла ($p=0,05$). В остальных шкалах были выявлены небольшие изменения, которые расценивались как тенденция к повышению КЖ.

Показатели КЖ по данным специального опросника PISQ-12 также имели тенденцию к улучшению. До проведения лечения средние результаты составляли $35,1 \pm 2,36$, после – $39,7 \pm 2,19$ балла.

Пациенткам после контрольного визита были рекомендованы снижение массы тела, отказ от вредных привычек, исключение тяжелой физической нагрузки, связанной с повышением внутрибрюшного давления, и регулярные ТМТД в домашних условиях самостоятельно или с помощью прибора.

Заключение

ДМТД очень широко распространена среди женского населения, особенно в постменопаузе, но зачастую игнорируется как пациентками, так и врачами. Здоровье и КЖ женщины в постменопаузе должны вызывать озабоченность как у пациенток, так и у врача, необходимо уделять серьезное внимание их нуждам и использовать максимально эффективные и вместе с тем безопасные средства для лечения ДМТД.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Аполихина Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АПП им. В.И.Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: apolikhina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>

Родионов Валерий Витальевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АПП им. В.И.Кулакова»

Сеялова Анна Семеновна – врач-ординатор ФГБУ «НМИЦ АПП им. В.И.Кулакова»

Саидова Айна Салавдиновна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог отд-ния эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АПП им. В.И.Кулакова»

Гукасян Ирина Альбертовна – канд. мед. наук, владелица частной гинекологической клиники Furesoe Gynaecologi

Современные достижения науки позволяют осуществлять дифференцированный индивидуальный подход к лечению сложных многофакторных урогинекологических заболеваний, в том числе и ДМТД, с учетом решения не только медицинских, но и социальных проблем, стоящих перед врачом. В частности, метод ТМТД в режиме БОС может улучшить КЖ больных с легкой и средней степенью.

Аппаратные методики лечения ДМТД – один из важнейших способов снижения количества оперативных вмешательств в урогинекологии, реабилитации женщин, перенесших оперативное лечение по поводу РМЖ. Возможность консервативного лечения способствует росту обращаемости женщин к врачу, а возможность индивидуального использования в амбулаторных условиях большинства методик – увеличению комплаенса. Активное внедрение современного подхода к тактике ведения пациенток с ДМТД позволит улучшить качество оказания медицинской помощи и снизить затраты на лечение.

Литература/References

1. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Петрова В.Д. Комбинированное лечение больных с опущением и выпадением внутренних половых органов и недержанием мочи с применением антистрессовых технологий. Пособие для врачей. М., 2003. [Krasnopol'skii V.I., Buianova S.N., Petrova V.D. *Kombinirovannoe lechenie bol'nykh s opushcheniem i vypadeniem vnutrennikh polovykh organov i nederzhaniiem mochi s primeneniem antistressovykh tekhnologii. Posobie dlia vrachei. Moscow, 2003 (in Russian).*]
2. De Menezes Franco M, Driusso P, Bo K. Relationship between pelvic floor muscle strength and sexual dysfunction in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Int Urogynecol J* 2017; 28 (6): 931–6. DOI: 10.1007/s00192-016-3211-5
3. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA* 2008; 300 (11): 1311–6.
4. Frota I, Oliveira Rocha A. Pelvic floor muscle function and quality of life in postmenopausal women with and without pelvic floor dysfunction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; 97 (5): 552–9. DOI: 10.1111/aogs.13305
5. Стеняева Н.Н., Аполихина И.А., Хритинин Д.Ф. Биологическая обратная связь в реабилитации женщин с дисфункцией тазового дна: урогинекологические и сексологические аспекты. *Гинекология*. 2013; 15 (2): 85–8. [Steniaeva N.N., Apolikhina I.A., Khritinin D.F. *Biofeedback in rehabilitation of women with pelvic floor dysfunction: urogynecological and sexual aspects. Gynecology*. 2013; 15 (2): 85–8 (in Russian).]
6. Ермакова Е.И., Кубицкая Ю.В., Балан В.Е., Аполихина И.А. Биологическая обратная связь в лечении недержания мочи у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2013; 12: 92–5. [Ermakova E.I., Kubitskaia Yu.V., Balan V.E., Apolikhina I.A. *Biologicheskaya obratnaia sviaz' v lechenii nederzhanii mochi u zhenshchin. Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 12: 92–5 (in Russian).]
7. Дикке Г.Б. Ранняя диагностика и консервативное лечение дисфункции тазового дна. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология*. 2016; 4: 28–36. [Dikke G.B. *Ranniaia diagnostika i konservativnoe lechenie disfunktsii tazovogo dna. Effektivnaia farmakoterapiia. Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 4: 28–36 (in Russian).]
8. Bump RC, Mattiasson A, Bo K et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 (1): 10–7.

Inna A. Apolikhina – PhD, Professor, Head of Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: apolikhina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>

Valerii V. Rodionov – PhD, Head of Department of Breast Pathology, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Anna S. Seialova – Resident Doctor, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Aina S. Saidova – PhD, obstetrician-gynecologist of Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Irina A. Gukasian – PhD, an owner of a private gynecological Clinic Furesoe Gynaecologi

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.12.2018

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019

Результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с «тонким» эндометрием

Н.Ф.Абдурахманова^{✉1}, А.Д.Гвоздева², М.М.Зиганшина¹, Н.В.Долгушина¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

✉abd.nigora@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) достаточно высока, но у пар с повторными неудачными попытками программ ВРТ вероятность наступления беременности прогрессивно снижается с каждой последующей попыткой. Эндометрий недостаточной толщины является частой причиной снижения возможности наступления беременности. Однако данные о прогностической ценности этого значения в программах ВРТ противоречивы. Ряд исследователей не находят корреляции между толщиной эндометрия и исходами программ ВРТ. Другие исследователи выявили статистически значимую зависимость между толщиной эндометрия и частотой наступления беременности в циклах ВРТ.

Цель. Оценить влияние «тонкого» эндометрия на частоту наступления беременности в программах ВРТ.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 154 пары, обратившиеся для лечения бесплодия в программах ВРТ. Пациентки были стратифицированы на группы в зависимости от наступления беременности: 1-я группа (n=43) – беременность наступила, 2-я группа (n=111) – беременность не наступила. Далее была выявлена пороговая толщина эндометрия по данным ультразвукового исследования, которая влияла на наступление беременности, и сформированы дополнительные две группы: 3-я группа (n=85) – пациентки с «тонким» эндометрием, 4-я группа (n=69) – пациентки с нормальной толщиной эндометрия.

Результаты. Пороговый уровень толщины эндометрия, при котором вероятность наступления беременности, а также достоверность модели и площадь под кривой (AUC) были максимальными, составил 8,0 мм (AUC=86,7%, чувствительность – 97,7%, специфичность – 75,7%). Скорректированное отношение шансов наступления беременности в зависимости от толщины эндометрия с учетом полученных blastocysts отличного качества составило 9,1 (95% доверительный интервал 4,3–19,3). Факторами, оказывающими влияние на толщину эндометрия, были полипы эндометрия с полипэктомией и самопроизвольные выкидыши в анамнезе, что, несомненно, связано с воспалительным генезом поражения эндометрия.

Выводы. «Тонкий» эндометрий играет негативную роль в программах ВРТ, снижая вероятность наступления беременности в 9,1 раза.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, «тонкий» эндометрий, толщина эндометрия, хронический эндометрит.

Для цитирования: Абдурахманова Н.Ф., Гвоздева А.Д., Зиганшина М.М., Долгушина Н.В. Результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с «тонким» эндометрием. Гинекология. 2019; 21 (1): 23–27. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190232

Original Article

The results of assisted reproductive technology programs in patients with “thin” endometrium

Nigora F. Abdurakhmanova^{✉1}, Anna D. Gvozdeva², Marina M. Ziganshina¹, Nataliya V. Dolgushina¹

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

²National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 15a, 3-ia Cherepkovskaja st., Moscow, 121552, Russian Federation

✉abd.nigora@yandex.ru

Abstract

Relevance. Effectiveness of assisted reproductive technology (ART) programs is quite high, but for couples who have already had failed attempts of ART programs the likelihood of getting pregnant decreases with each subsequent attempt. Low endometrial thickness is a common cause of a decline in a possibility of getting pregnant. However, data on predictive value of this index in ART programs are contradictory. Some researchers do not find a correlation between the endometrium thickness and ART programs outcomes. Other researchers revealed a statistically significant relationship between endometrium thickness and pregnancy rate in ART cycles.

Aim. To evaluate an effect of “thin” endometrium on pregnancy rate in ART programs.

Materials and methods. 154 couples who applied for infertility treatment in ART programs were included in this prospective study. The patients were stratified into groups depending on whether a pregnancy to occur: Group 1 (n=43) – pregnancy occurred and Group 2 (n=111) – pregnancy did not occur. Then the endometrial thickness threshold determining pregnancy occurrence was identified by ultrasound and two additional groups were formed: Group 3 (n=85) – patients with “thin” endometrium, Group 4 (n=69) – patients with normal endometrial thickness.

Results. The endometrial thickness threshold at which pregnancy probability, as well as the model and area under the curve (AUC) reliability were maximum, was 8.0 mm (AUC=86.7%, sensitivity – 97.7%, specificity – 75.7%). The adjusted odds ratio of pregnancy occurrence depending on endometrial thickness given the excellent quality blastocysts obtained, was 9.1 (95% confidence interval 4.3–19.3). Factors affecting endometrial thickness were endometrial polyps with polypectomy and spontaneous miscarriages in anamnesis that was undoubtedly associated with an inflammatory genesis of endometrial damage.

Conclusions. “Thin” endometrium plays a negative role in ART programs reducing pregnancy likelihood by 9.1 times.

Key words: infertility, assisted reproductive technologies, “thin” endometrium, endometrial thickness, chronic endometritis.

For citation: Abdurakhmanova N.F., Gvozdeva A.D., Ziganshina M.M., Dolgushina N.V. The results of assisted reproductive technology programs in patients with “thin” endometrium. Gynecology. 2019; 21 (1): 23–27. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190232

Актуальность

Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) достаточно высока, однако у пар с повторными неудачными попытками программ ВРТ вероятность наступления беременности прогрессивно снижается с каждой последующей попыткой.

Для достижения желанной беременности необходимо сочетание двух факторов: кариотипически нормального эмбриона отличного качества и хорошей рецептивности эндометрия с высоким потенциалом имплантации эмбриона. Эндометрий недостаточной толщины является частой причиной снижения возможности наступления бере-

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные пациенток 1 и 2-й групп Table 1. Clinical and laboratory data of group 1 and group 2 patients			
Параметр	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=111)	p-уровень
Возраст женщин, лет*	32,3±3,4	32,7±3,8	0,5393
Возраст мужчин, лет*	34,1±4,0	35,1±5,3	0,2516
ИМТ, кг/м ² *	21,5±2,5	22,3±2,7	0,1000
Длительность бесплодия, годы*	5,5±3,5	5,9±4,0	0,6084
Хронический сальпингоофорит**	18 (41,6%)	47 (42,3%)	0,9566
Аденомиоз**	3 (6,9%)	14 (12,6%)	0,3167
Миома матки**	8 (18,6%)	25 (22,5%)	0,5950
Полипы эндометрия в анамнезе**	6 (13,9%)	33 (29,7%)	0,0434
Число беременностей***	1 (0–2)	1 (0–1)	0,2899
Число родов***	0 (0–0)	0 (0–0)	0,8425
Число попыток ЭКО или ИКСИ в анамнезе***	0 (0–1)	0 (0–1)	0,9800
ФСГ, мЕд/мл*	7,3±1,7	6,8±1,8	0,1251
Антимюллеров гормон, нг/мл*	3,9±3,4	3,6±3,2	0,5192
Длительность стимуляции, дни*	8,9±0,8	8,8±1,1	0,6209
Суммарная доза ГТ, МЕ*	1360,1±344,1	1366,3±392,2	0,9281

Здесь и далее в табл. 2, 3: *данные представлены как средние ± стандартное отклонение, t-тест; **данные представлены как абсолютные числа и %, χ^2 -тест; ***данные представлены как медианы с интерквартильным размахом, тест Манна–Уитни.
Here and hereafter in the table 2, 3: *data are presented as mean ± standard deviation, t-test; **data are presented as absolute numbers and %, χ^2 -test; ***data are presented as medians with inter-quartile range, Mann–Whitney.

менности [1–3]. В 1989 г. Y.Gonen и соавт. впервые предложили использовать пороговую толщину эндометрия как прогностический критерий для возможного развития беременности в естественном цикле [4]. С этого времени понятие минимальной толщины эндометрия стало широко использоваться разными исследователями. Считается, что толщина эндометрия менее 6–8 мм в период окна имплантации значительно уменьшает шансы на продуктивное зачатие [2, 3, 5]. Однако данные о прогностической ценности этого значения в программах ВРТ противоречивы. Ряд исследователей не находят корреляции между толщиной эндометрия и исходами программ ВРТ [6–8]. Другие исследователи выявили статистически значимую зависимость между толщиной эндометрия и частотой наступления беременности в циклах ВРТ [9, 10].

Цель исследования – оценить влияние «тонкого» эндометрия на частоту наступления беременности в программах ВРТ.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование были отобраны 154 супружеские пары, обратившиеся для лечения бесплодия с помощью ВРТ в период с 2016 по 2018 г., с отсутствием противопоказаний к проведению программ ВРТ и подписанным информированным согласием на участие в исследовании. Критериями включения явились нормальный кариотип обоих супругов, возраст пациенток от 18 до 40 лет, индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 29,9 кг/м². Критерии исключения: наличие противопоказаний к ВРТ, выраженная патоспермия у партнера, использование донорских гамет или сурrogатного материнства, «бедный» ответ на овариальную стимуляцию, отсутствие blastocyst отличного качества, а также развитие осложнений ВРТ в изучаемом цикле.

Пациентки были стратифицированы на две группы: 1-я группа (n=43) – пациентки, у которых беременность наступила, 2-я группа (n=111) – беременность не наступила.

Перед включением в программу ВРТ все женщины были обследованы согласно Приказу Минздрава России от 30.08.2012 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и показаниях к их применению» [11]. Также всем пациенткам было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и определена толщина эндометрия в окно имплантации – во время переноса эмбриона (ПЭ).

Овариальная стимуляция проводилась с применением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) или комбинированного препарата рекомбинантного ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ) и назначением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Триггер овуляции вводился при наличии лидирующего фолликулов диаметром 17 мм и более. В качестве триггера использовали препарат хорионического гонадотропина (ХГ) в дозе 8000–10 000 МЕ. Трансвагинальная пункция яичников (ТВП) осуществлялась через 36 ч после введения триггера овуляции.

Оплодотворение ооцитов у всех пациенток осуществлялось методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ). Показаниями к ИКСИ у наблюдаемых пациентов были субфертильная сперма у партнера и низкая частота оплодотворения в предыдущей программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Морфологическую оценку эмбрионов проводили на 5-е сутки после ТВП, согласно классификации D.Gardner и соавт. [12].

ПЭ в полость матки осуществлялся на 5-е сутки после ТВП в «свежем» цикле. В полость матки переносили одну blastocyst лучшего качества. Ведение посттрансферного периода осуществлялось по единому протоколу.

При наличии подъема уровня сывороточного β -ХГ через 14 дней после ПЭ в полость матки регистрировали биохимическую беременность, а при ультразвуковой визуализации плодного яйца в полости матки через 21 день после ПЭ – клиническую беременность.

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Статистический анализ проводился с применением χ^2 -теста для сравнения категориальных переменных, t-теста или теста Манна–Уитни для сравнения средних величин. Мерой ассоциации для сравнения бинарных данных было скорректированное по конфаундерам отношение шансов (ОШ_{корр}), рассчитанное с помощью метода логистической регрессии. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России.

Результаты

Средний возраст и ИМТ пациенток не различались в группах сравнения ($p > 0,05$). Между группами не было выявлено различий в менструальной функции, паритете, гра-

видарности, параметрах гормонального исследования, гинекологической и соматической заболеваемости за исключением значимо большей доли полипов эндометрия с полипэктомией в анамнезе, которая наблюдалась в 2,1 раза чаще у пациенток с наступившей беременностью ($p=0,0434$). При оценке особенностей овариальной стимуляции в группах сравнения не было отмечено различий в суммарной дозе гонадотропинов (ГТ), длительности стимуляции, а также виде препарата для овариальной стимуляции (табл. 1).

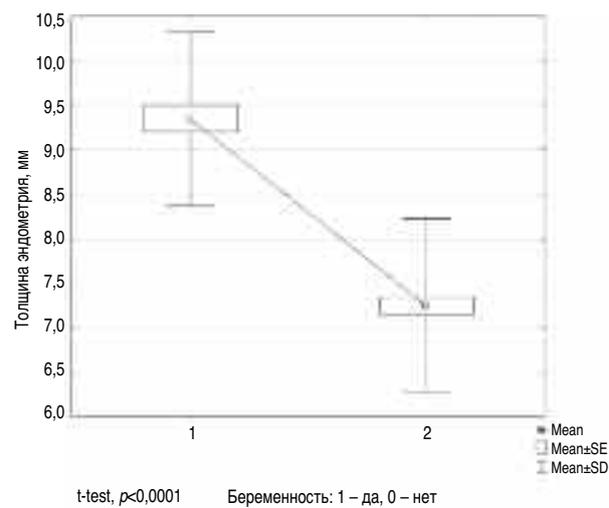
При проведении УЗИ не было выявлено значимых отличий в параметрах размеров матки, объемов яичников и количестве антральных фолликулов, определяющих овариальный резерв. При этом отмечалось, что у пациенток с наступившей в результате ПЭ беременностью была значимо большая толщина эндометрия ($9,3\pm 0,9$ мм) по сравнению с пациентками, у которых беременность не наступила ($7,2\pm 0,9$ мм), $p<0,0001$ (см. рисунок).

Параметры сперматогенеза, оогенеза и эмбриогенеза были сопоставимы в двух группах, за исключением большего числа blastocyst отличного качества у пациенток с наступившей беременностью (табл. 2).

С помощью метода логистической регрессии при проведении однофакторного анализа был выявлен пороговый уровень толщины эндометрия, при котором вероятность наступления беременности, а также достоверность модели и площадь под кривой (AUC) были максимальными, который составил 8,0 мм (AUC – 86,7%, чувствительность – 97,7%, специфичность – 75,7%).

Затем был проведен многофакторный анализ, учитывающий возможный конфаундер – число полученных blastocyst отличного качества. С помощью метода логистической регрессии было выявлено, что ОШ_{корр} наступления беременности в зависимости от толщины эндометрия с учетом полученных blastocyst отличного качества составило 9,1 (95% доверительный интервал – ДИ 4,3–19,3).

Толщина эндометрия по данным УЗИ у пациенток 1 и 2-й групп.
Endometrial thickness according to ultrasound data in patients of group 1 and group 2.



На основании выявленной пороговой толщины эндометрия пациентки были разделены на две группы: пациентки с толщиной эндометрия менее 8 мм (с «тонким» эндометрием, 3-я группа, $n=85$) и пациентки с эндометрием равным или более 8 мм (с нормальным эндометрием, 4-я группа, $n=69$).

Были проанализированы клиничко-лабораторные данные пациенток в двух группах сравнения. Пациентки двух групп не отличались по возрасту, антропометрическим данным, менструальной функции, паритету и гравидарности, параметрам гормонального исследования, гинекологической и соматической заболеваемости за исключением

Таблица 2. Характеристика полученных гамет и эмбрионов у пациенток 1 и 2-й групп
Table 2. Characteristics of gametes and embryos obtained from group 1 and group 2 patients

Показатель	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=111)	p-уровень
Средний уровень фертилизации*	0,91±0,13	0,88±0,18	0,3502
Нормоспермия**	30 (69,8%)	72 (64,9%)	0,4150
Среднее число зрелых ооцитов на 1 пациентку***	5 (4–8)	5 (3–8)	0,4370
Среднее число зигот на 1 пациентку***	5 (3–8)	5 (4–7)	0,3300
Среднее число blastocyst на 1 пациентку***	4 (2–6)	3 (1–5)	0,1554
Средний уровень blastуляции*	0,78±0,23	0,74±0,27	0,3756
Среднее число blastocyst отличного качества на 1 пациентку***	1 (1–3)	1 (0–2)	0,0198

Таблица 3. Клиничко-анамнестические данные пациенток 3 и 4-й групп
Table 3. Clinical and anamnestic data of group 3 and group 4 patients

Параметры	3-я группа (n=85)	4-я группа (n=69)	p-уровень
Возраст женщин, лет*	32,8±3,7	32,2±3,6	0,2898
Возраст мужчин, лет*	34,9±5,2	34,7±4,7	0,7670
ИМТ, кг/м ² *	22,4±2,8	21,7±2,4	0,1195
Хронический сальпингоофорит**	36 (42,3%)	29 (42,0%)	0,9677
Аденомиоз**	10 (11,7%)	7 (10,1%)	0,7497
Миома матки**	17 (20,0%)	16 (23,2%)	0,6315
Полипы эндометрия в анамнезе**	28 (32,9%)	11 (15,9%)	0,0158
Длительность бесплодия, годы*	5,9±4,1	5,5±3,6	0,5121
Число беременностей***	1 (0–2)	0 (0–1)	0,0177
Число родов***	0 (0–0)	0 (0–0)	0,8851
Число самопроизвольных выкидышей	0 (0–1)	0 (0–0)	0,0406
Число попыток ЭКО или ИКСИ в анамнезе***	0 (0–1)	0 (0–1)	0,9053
Длительность стимуляции, дни*	8,8±1,0	8,8±0,9	0,9312
Суммарная доза ГТ, МЕ*	1349,8±349,2	1382,8±413,3	0,5927

значимо большей доли полипов эндометрия с полипэктомией в анамнезе, которая наблюдалась в 2,1 раза чаще у пациенток с «тонким» эндометрием ($p=0,0158$), и более высокой гравидарности за счет большей доли самопроизвольных выкидышей в анамнезе у пациенток 3-й группы ($p=0,0406$). При сравнении вида овариальной стимуляции как возможной ятрогенной причины недостаточного роста эндометрия не было выявлено значимой разницы в виде ГТ, суммарной дозе ГТ и длительности овариальной стимуляции (табл. 3).

Обсуждение

На I этапе исследования выявлено, что на наступление беременности в программах ВРТ в отобранной группе пациенток, которая была представлена пациентками в основном раннего репродуктивного возраста, с нормальным ИМТ, невыраженным мужским фактором бесплодия, с нормальным ответом яичников на овариальную стимуляцию и получением blastocyst хорошего качества, оказывают влияние 2 фактора: число blastocyst отличного качества, которое было больше в группе пациенток с наступившей беременностью, и состояние эндометрия, что выражалось в меньшей заболеваемости полипами эндометрия и, как следствие, хроническим эндометритом в данной группе. Полученные данные полностью согласуются с данными литературы. Как известно, хроническое воспаление полости матки, а также травмы слизистой оболочки матки при инструментальном воздействии на эндометрий могут сопровождаться снижением его рецептивности [13]. В результате воспалительной реакции в месте травмы происходит разрастание соединительной ткани, которая вызывает деформацию, а иногда облитерацию полости матки. При этом нормальный эндометрий полностью или частично подвергается атрофическим изменениям.

На II этапе исследования была определена пороговая толщина эндометрия, влияющая на наступление беременности в программах ВРТ, которая составила 8 мм. Наши данные полностью совпали с данными ряда исследователей [3]. В 1989 г. Y.Gonen и соавт. впервые применили понятие «тонкий» эндометрий, охарактеризовав им эндометрий толщиной менее 8 мм в конце пролиферативной – начале секреторной фазы менструального цикла [4]. В дальнейших исследованиях была отмечена связь толщины эндометрия с бесплодием и невынашиванием беременности, а позже – с эффективностью программы ЭКО [14–16]. Однако вопрос о пороговой величине, определяющей «тонкий» эндометрий, до сих пор остается спорным, составляя, по данным разных исследований, от 6 до 8 мм [17–19]. В одном из последних крупных исследований I.Miwa и соавт. (2009 г.) частота наступления беременности в программах ВРТ у пациенток с эндометрием 8 мм и менее была значительно ниже, чем у пациенток с толщиной эндометрия более 8 мм (5,9% по сравнению с 22,4%) [20]. В результате проведенных работ исследователи пришли к заключению, что в клинической практике для успешной имплантации толщина эндометрия 8 мм является пороговой [21]. Кроме того, ряд исследователей получили данные о том, что на наступление беременности оказывает влияние толщина эндометрия в циклах овариальной стимуляции с последующим ПЭ в криоцикле, но не толщина эндометрия в криоцикле [2]. Другими исследователями были получены данные о том, что пороговой толщиной эндометрия в «свежем» цикле является 8 мм, тогда как в криоцикле эта величина составляет 7 мм [3]. В нашем исследовании все ПЭ проводились только в «свежем» цикле, что не позволило нам рассчитать пороговую величину толщины эндометрия при криопереносах. И все-таки, несмотря на большой пул работ, в которых было показано негативное влияние уменьшения толщины эндометрия на исходы программ ВРТ, существуют противоположные данные об отсутствии влияния толщины эндометрия на частоту наступления беременности [8].

На III этапе исследования мы проанализировали факторы, влияющие на толщину эндометрия в окне имплантации. Выявленными клинико-анамнестическими факторами были

большая доля самопроизвольных выкидышей в анамнезе и большая доля полипов эндометрия с полипэктомией в анамнезе, что, несомненно, связано с воспалительным генезом поражения эндометрия. ОШ развития «тонкого» эндометрия в зависимости от числа самопроизвольных выкидышей в анамнезе составило 2,62 (95% ДИ 1,33–5,13), в зависимости от наличия полипов эндометрия – 2,59 (95% ДИ 1,18–5,86). Следует отметить, что сама овариальная стимуляция может быть фактором, влияющим на толщину эндометрия. В ряде исследований проводилось сравнение толщины эндометрия в зависимости от назначения и дозы вводимых ГТ. При этом авторы отмечали частое возникновение «тонкого» эндометрия в стимулированных циклах [22–26]. В нашем исследовании мы не получили таких данных. И, действительно, эти факты трудно объяснить, так как уровень эстрадиола в крови пациенток при овариальной стимуляции значительно превышает этот уровень в естественном цикле. Также есть данные литературы о влиянии нарушения функции яичников на толщину эндометрия в программах ВРТ. Так, при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) происходит изменение соотношения эстрогеновых и андрогеновых рецепторов в эндометрии. В исследовании K.Arraga и соавт. (2002 г.) отмечали увеличение в сыворотке крови андрогенов и экспрессии андрогеновых рецепторов [27]. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) обычно приводит к развитию «тонкого» эндометрия вследствие дефицита эстрогенов. Стандартные препараты для заместительной гормонотерапии недостаточны для обеспечения нормального объема матки, толщины эндометрия и маточного кровотока. В исследовании R.O'Donnell и соавт. (2011 г.) продемонстрировали увеличение толщины эндометрия до 5 мм после длительной (12 мес) гормонотерапии с высоким содержанием гормонов по сравнению с 3 мм при применении стандартной схемы заместительной гормонотерапии [28]. В нашем исследовании не было получено таких данных за счет строгих критериев исключения (пациентки с ПНЯ и СПКЯ не были включены в исследование). И только хроническое воспаление полости матки (полипы эндометрия), а также травмы слизистой оболочки матки при инструментальном воздействии на эндометрий (выскабливания полости матки во время полипэктомии и при самопроизвольном прерывании беременности) увеличивали шансы развития «тонкого» эндометрия [13].

Выводы

«Тонкий» эндометрий играет негативную роль в программах ВРТ, снижая вероятность наступления беременности в 9,1 раза. Факторами риска, повышающими в 2,6 раза шансы развития «тонкого» эндометрия и ненаступления беременности в программах ВРТ, являются хроническое воспаление полости матки (полипы эндометрия в анамнезе) и травмы слизистой оболочки матки при инструментальном воздействии на эндометрий (выскабливания полости матки во время полипэктомии и при самопроизвольном прерывании беременности).

Literature/References

1. Kumbak B, Erden HF, Tosun S et al. Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm. *Reprod Biomed Online* 2009; 18 (1): 79–84.
2. Zhang T, Li Z, Ren X et al. Endometrial thickness as a predictor of the reproductive outcomes in fresh and frozen embryo transfer cycles: A retrospective cohort study of 1512 IVF cycles with morphologically good-quality blastocyst. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (4): e9689. DOI: 10.1097/MD.0000000000009689
3. Liu KE, Hartman M, Hartman A et al. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod* 2018; 33 (10): 1883–8. DOI: 10.1093/humrep/dey281
4. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989; 52 (3): 446–50.

5. Oliveira JB, Baruffi RL, Mauri AL et al. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins. *Hum Reprod* 1997; 12 (11): 2515–8.
6. Khalifa E, Brzyski RG, Oehninger S et al. Sonographic appearance of the endometrium: the predictive value for the outcome of in-vitro fertilization in stimulated cycles. *Hum Reprod* 1992; 7 (5): 677–80.
7. Serafini P, Batzofin J, Nelson J, Olive D. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted reproductive treatments. *Fertil Steril* 1994; 62 (4): 815–22.
8. Weiss NS, van Vliet MN, Limpens J et al. Endometrial thickness in women undergoing IUI with ovarian stimulation. How thick is too thin? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2017; 32 (5): 1009–18. DOI: 10.1093/humrep/dex035
9. Sher G, Herbert C, Maassarani G, Jacobs MH. Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Hum Reprod* 1991; 6 (2): 232–7.
10. Check JH, Lurie D, Dietterich C et al. Adverse effect of a homogeneous hyperechogenic endometrial sonographic pattern, despite adequate endometrial thickness on pregnancy rates following in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993; 8 (8): 1293–6.
11. Приказ Минздрава России №107н от 30 августа 2013 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6787-Prikaz-Minzdrava-Rossii-107n->. [Приказ Минздрава России №107н от 30 августа 2013 г. "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6787-Prikaz-Minzdrava-Rossii-107n-> (in Russian).]
12. Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11 (3): 307–11.
13. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Ameryckx L et al. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis. *Fertil Steril* 2009; 91 (4): 1293.e9–1293.e11. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.12.050.
14. Noyes N, Liu HC, Sultan K et al. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10 (4): 919–22.
15. Rinaldi L, Lisi F, Floccari A et al. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy after in-vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996; 11 (7): 1538–41.
16. Weissman A, Gottlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1999; 71 (1): 147–9.
17. Bassil S. Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18 (3): 258. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2001.00502.x
18. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod* 2003; 18 (11): 2337–41.
19. Dain L, Bider D, Levron J et al. Thin endometrium in donor oocyte recipients: enigma or obstacle for implantation? *Fertil Steril* 2013; 100 (5): 1289–1295.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1966
20. Miwa I, Tamura H, Takasaki A et al. Pathophysiologic features of "thin" endometrium. *Fertil Steril* 2009; 91 (4): 998–1004. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.029
21. Takasaki A, Tamura H, Taketani T et al. A pilot study to prevent a thin endometrium in patients undergoing clomiphene citrate treatment. *J Ovarian Res Bio Med Central* 2013; 6 (1): 94. DOI: 10.1186/1757-2215-6-94
22. Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2007; 88 (2): 432–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.010
23. Sharara FI, Lim J, McClamrock HD. Endometrial pattern on the day of oocyte retrieval is more predictive of implantation success than the pattern or thickness on the day of hCG administration. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16 (10): 523–8.
24. Sereepapong W, Suwajanakorn S, Triratanachai S et al. Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. *Fertil Steril* 2000; 73: 287–91.
25. Isaacs JD, Wells CS, Williams DB et al. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induction with menotropins alone. *Fertil Steril* 1996; 65 (2): 262–6.
26. Kuć P, Kuczyńska A, Topczewska M et al. The dynamics of endometrial growth and the triple layer appearance in three different controlled ovarian hyperstimulation protocols and their influence on IVF outcomes. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27 (11): 867–73. DOI: 10.3109/09513590.2010.540602
27. Apparao KBC, Lovely LP, Gui Y et al. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod* 2002; 66 (2): 297–304.
28. O'Donnell RL, Warner P, Lee RJ et al. Physiological sex steroid replacement in premature ovarian failure: randomized crossover trial of effect on uterine volume, endometrial thickness and blood flow, compared with a standard regimen. *Hum Reprod* 2012; 27 (4): 1130–8. DOI: 10.1093/humrep/des004

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Абдурахманова Нигора Фаруховна – аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: abd.nigora@yandex.ru

Гвоздева Анна Дмитриевна – ординатор ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: gvozdevaannalech@gmail.com

Зиганшина Марина Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. клин. иммунологии ФГБУ «НМИЦ АПП им. В.И.Кулакова». E-mail: mmz@mail.ru

Долгушина Наталья Витальевна – д-р мед. наук, зам. дир. – руководитель департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АПП им. В.И.Кулакова». E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru

Nigora F. Abdurakhmanova – Graduate Student of Department of Assisted Technology in Infertility Treatment, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: abd.nigora@yandex.ru

Anna D. Gvozdeva – Resident Doctor, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: gvozdevaannalech@gmail.com

Marina M. Ziganshina – PhD, Leading Researcher of clinical immunology laboratory, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mmz@mail.ru

Nataliya V. Dolgushina – PhD, deputy director – Head of the Department of Scientific Activities Organization, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019

Локальная цитокиноterapia в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки

П.Р.Абакарова, В.Н.Прилепская[✉], Е.А.Межевитинова, А.Е.Донников

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России

[✉]VPrilepская@mail.ru

Аннотация

Цель. Проанализировать эффективность монотерапии и комбинированного лечения (иммуномодулятор + радиоволновая деструкция) у пациенток со слабовыраженными изменениями эпителия шейки матки (L-SIL) на фоне ВПЧ-инфекции.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 210 женщин, у которых по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени выявлена папилломавирусная инфекция. Всем женщинам проведено комплексное обследование, включающее изучение анамнеза, общий и гинекологический осмотр, расширенную кольпоскопию, бактериоскопию вагинальных мазков, окрашенных по Граму. Проводилось количественное определение состава микрофлоры влагалища методом ПЦР. Заключение о наличии или отсутствии воспалительной реакции делали по величине индекса воспаления: при его величине более 60% делали заключение о наличии признаков локального воспаления. После анализа результатов цитологического исследования была сформирована группа с результатами цитологии L-SIL, состоящая из 79 женщин. Пациентки были разделены на 2 подгруппы: основную (n=45), где применялось комбинированное лечение с применением радиоволновой деструкции и иммуномодулирующего препарата, и контрольную (n=34), где проводилась только локальная монодеструкция очагов L-SIL после курса этиотропного лечения.

Результаты и обсуждение. Эффективность комбинированного лечения с применением иммуномодулирующего препарата была выше и составила 86,7%, в то время как при монодеструкции – 64,7%. Важно, что рецидивирование папилломавирусной инфекции к 6-му месяцу наблюдения выявлено у 4,5 и 23,5% женщин основной и контрольной групп соответственно. Локальное воспаление оценивали как положительное при индексе воспаления более 60%. Так, в динамике наблюдения через 6 мес данный показатель снизился на 83,3 и 54,2% в 1 и 2-й группах соответственно. Клинические проявления воспалительного процесса шейки матки наблюдалась только при рецидиве CIN. Кроме того, при комбинированной терапии отмечались более высокая частота элиминации вируса папилломы человека через 6 мес и более быстрая эпителизация шейки матки после деструктивного лечения.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, радиоволновая деструкция, комбинированное лечение

Для цитирования: Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. Локальная цитокиноterapia в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Гинекология. 2019; 21 (1): 28–32. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190284

Original Article

Local cytokine therapy in a comprehensive treatment of HPV-associated cervical diseases

Patimat R. Abakarova, Vera N. Prilepская[✉], Elena A. Mezhevitinova, Andrei E. Donnikov

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

[✉]VPrilepская@mail.ru

Abstract

Aim. To analyze an efficacy of monotherapy and combined therapy (an immunomodulator + radio wave ablation) in patients with low-grade squamous intraepithelial lesion (L-SIL) caused by HPV infection.

Materials and methods. The study included 210 women with human papillomavirus infection which was identified using real-time polymerase chain reaction (PCR). All women underwent a comprehensive examination which included history taking, general and gynecological examinations, extended colposcopy and a bacterioscopy of Gram-stained vaginal smears. A quantitative determination of vaginal microflora composition by PCR was carried out. Conclusion on either inflammatory response is present or absent was made on the basis of an inflammation index magnitude: with a value of more than 60% indicating a presence of local inflammation signs. Based on cervical cytology data a group consisting of 79 women who had L-SIL was formed. Patients were divided into 2 subgroups: the main one (n=45) who received combined treatment with radio wave ablation + an immunomodulator and a control one (n=34) who received only local monodestruction of L-SIL foci followed etiotropic treatment.

Results and discussion. An efficacy of combined treatment which included radio wave ablation + an immunomodulator was higher compared to monodestruction only – 86.7% vs 64.7% respectively. It is important that by 6th month of follow-up a relapse of human papillomavirus infection occurred in 4.5 and 23.5% of patients of main and control groups respectively. Local inflammation was assessed as positive with an inflammation index of more than 60%. So after 6 months of follow-up this indicator decreased by 83.3 and 54.2% in the 1st and 2nd groups respectively. Clinical manifestations of an inflammatory process in the cervix was observed only with CIN recurrence. In addition, combined therapy provides a higher rate of human papillomavirus elimination at 6 months and faster cervix epithelization followed treatment by ablation.

Key words: human papillomavirus infection, radio wave ablation, combined treatment

For citation: Abakarova P.R., Prilepская V.N., Mezhevitinova E.A., Donnikov A.E. Local cytokine therapy in a comprehensive treatment of HPV-associated cervical diseases. Gynecology. 2019; 21 (1): 28–32. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190284

В настоящее время крайне актуальна проблема диагностики и лечения заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), в связи с ростом заболеваемости, значительной контагиозностью и высоким онкогенным потенциалом данного возбудителя [1].

Ежегодно в мире, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, диагностируется около 2,5–3 млн случаев папилломавирусной инфекции (ПВИ). Более 600 млн человек на планете инфицированы ВПЧ [2].

Как показали исследования последних лет, большинство женщин на протяжении жизни инфицируются ВПЧ. Так, более 80% женщин заражаются ВПЧ уже через 2 года после

начала половой жизни, при этом даже при наличии одного полового партнера 20% женщин являются зараженными ВПЧ. В Российской Федерации ПВИ выявляется у 15–34% женщин в общей популяции и у 44,9% пациенток, обследованных на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Пик инфицирования ВПЧ приходится на молодой возраст (16–25 лет). Чаще всего ВПЧ выявляется у подростков и молодых женщин, которые представляют наиболее сексуально активную часть населения [1, 3–5].

ВПЧ – высококонтагиозный ДНК-содержащий вирус, который имеет целый ряд особенностей: является эпителиальным типом вируса – инфицирует кожу и слизистые обо-

лочки; является антропонозной инфекцией; ассоциирован с онкологическими заболеваниями – может служить причиной рака шейки матки, анального рака, аногенитальных бородавок, папилломатоза гортани и др. [1, 6, 7].

Известно более 200 типов ВПЧ, 70 из которых могут вызывать различные заболевания кожи и слизистых оболочек у человека. ВПЧ низкой степени онкогенного риска (ВПЧ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 и др.) ассоциируются с развитием экзофитных кондилом. ВПЧ высокой степени онкогенного риска (ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 и др.) обнаруживают в 50–80% образцов умеренной и тяжелой дисплазии плоского эпителия шейки матки и в 99,7% – при плоскоклеточном раке шейки матки. Многообразные клинические проявления ПВИ способны либо рецидивировать, либо спонтанно регрессировать. В настоящее время условно выделяют две формы ПВИ – эндофитную и экзофитную. Экзофитная форма ПВИ известна с давних пор и представлена остроконечными кондиломами, являющимися наиболее характерным проявлением ПВИ низкого риска. Однако у 85% пациенток с типичными кондиломами наружных половых органов при обследовании выявляются дополнительные очаги ВПЧ-инфекции влагалища и шейки матки в клинической или субклинической форме, а почти у каждой 4-й – ассоциированные с нею заболевания – цервикальные интраэпителиальные неоплазии той или иной степени тяжести [8].

У большинства женщин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, серьезные осложнения развиваются крайне редко. Следовательно, должны существовать дополнительные факторы, предрасполагающие к ВПЧ-ассоциированной дисплазии шейки матки. К ним относятся раннее начало половой жизни, наличие более 3 половых партнеров, курение, применение оральных контрацептивов, наличие родов в анамнезе, особенности генома женщины, инфицированной ВПЧ, а также коинфекция другими возбудителями заболеваний половых путей (хламидии, вирус простого герпеса, цитомегаловирус и др.) [9]. Как и в случае с другими хроническими заболеваниями с длительной персистенцией вирусов, так и при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях закономерно развиваются иммунодефицитные состояния, которые могут быть обусловлены недостаточностью разных звеньев иммунной системы. Именно состояние иммунной защиты организма влияет на возможность реинфекции и исход длительной персистенции ВПЧ.

Многочисленные исследования, проведенные у пациентов с ПВИ, фиксируют достоверные изменения в микробиоценозе влагалища и в иммунной системе на системном и локальном уровнях, что заставляет искать возможные консервативные средства, ускоряющие

регресс имеющейся патологии [10, 11]. ВПЧ инфицирует пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя эпителия. Инфицирование эпидермиса происходит через микроповреждения (механические, бактериальные и др.), глубина которых достигает базального слоя. Для развития инфекционного процесса достаточно единичных вирусных частиц. Репликация вируса происходит только в клетках базального слоя, а в клетках других слоев эпидермиса вирусные частицы лишь персистируют. Таким образом, клетки базального слоя являются постоянным источником инфицирования эпителиальных клеток, проходящих затем последовательные стадии дифференцировки с персистирующим и репликативно неактивным вирусом. Необходимость нормализации микробиоценоза влагалища не вызывает сомнений. Данные же клинических испытаний различных иммуномодулирующих средств противоречивы [12].

Имеющиеся в литературе данные не позволяют однозначно судить о возможности использования этих средств при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях. С одной стороны, известно, что для ВПЧ характерен бедный ферментный набор, в сравнении с герпес-вирусами или ВИЧ, он не располагает собственными полимеразы, киназами или протеазами, которые могли бы служить мишенями для противовирусных препаратов. В настоящее время не существует препаратов, оказывающих специфическое действие на ВПЧ. С другой стороны, известно, что при ПВИ и интраэпителиальных цервикальных неоплазиях развивается дисфункция как Т-системы (уменьшение количества и снижение активности Т-лимфоцитов, Т-супрессоров), так и В-системы (снижение функциональной активности В-лимфоцитов, содержания Т-хелперов и концентрации иммуноглобулинов) иммунитета, наблюдается дефект системы интерферонов, происходит изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов. У пациенток с L-SIL (изменения внутри эпителия отмечаются в низкой степени) и H-SIL (изменения внутри эпителия отмечаются в высокой степени) обнаружено 5-кратное повышение концентрации интерлейкина (ИЛ)-1 α и ИЛ-1 β на фоне низкого уровня ИЛ-8 и фактора некроза опухоли (ФНО)- α . Следовательно, при выборе консервативной терапии необходимо учитывать широкий терапевтический спектр действия препаратов на иммунную систему, особенно на гуморальную часть. Иммуномодулирующие препараты используются в отечественной практике как в виде монотерапии, так и в сочетании с деструктивными методами. Патогенетически обоснованным является применение иммуномодуляторов с противовирусным и антипролиферативным действием. Иммуномодуляторы применяются за 10 дней до деструкции патологического очага. Второй курс лечения проводится по показаниям после де-

струкции экзофитных кондилом или атипически измененного эпителия [10].

Кроме того, в последние годы большое внимание уделяется использованию цитокинов в качестве лекарственных средств, которые могли бы повысить локальный иммунитет и снизить активность ВПЧ [13].

По своей сути цитокины являются медиаторами межклеточных взаимодействий, т.е. теми молекулами, при помощи которых клетки иммунной системы и других систем организма «общаются» друг с другом. Биологическая роль этих регуляторных пептидов неоспорима при развитии широкого круга патофизиологических процессов: повреждения и воспаления тканей, а также процессов репарации и регенерации [14].

Интерес представляет отечественный препарат Суперлимф, разработанный более 15 лет назад на кафедре иммунологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».

Суперлимф является иммуномодулятором с противовирусным и противомикробным действием. Препарат стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов): активизирует фагоцитоз, выработку цитокинов (ИЛ-1, ФНО), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров, обладает антиоксидантной активностью, снижает выраженность развития воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов. Принимая во внимание широкий спектр терапевтических эффектов данного препарата (иммуномодулирующее, противомикробное, противовирусное, репаративное, противовоспалительное, мембрано- и гепатопротекторное, антиоксидантное, нормализующее метаболические процессы действие), он представляется перспективным для лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки [15, 16].

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России накоплен опыт применения цитокинового препарата Суперлимф у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки.

Цель исследования – проанализировать эффективность монотерапии и комбинированного лечения (Суперлимф + радиоволновая деструкция) у пациенток со слабовыраженными изменениями эпителия шейки матки (L-SIL) на фоне ВПЧ-инфекции.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 210 женщин, у которых по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени выявлена ПВИ. Всем женщинам проведено комплексное обследование, включающее изучение анамнеза, общий и гинекологический осмотр, расширенную кольпоскопию, бактериоскопию вагинальных мазков, окрашенных по Граму. Проводилось количественное определение состава микрофлоры влагалища методом ПЦР (Фемофлор 16). Метод ПЦР также применялся для выявления возбудителей некоторых урогенитальных инфекций, таких как: *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoea* (качественное определение). При выявлении вышеперечисленных микроорганизмов пациенткам назначалось соответствующее лечение. Для проведения ПЦР-диагностики на наличие ВПЧ использовались сертифицированные тест-системы. С целью оценки локального воспаления нижних отделов женского репродуктивного тракта пациенткам проводилось определение профиля экспрессии мРНК генов в соскобе эпителия стенки влагалища и цервикального канала и оценивалась экспрессия наиболее информативных маркеров воспалительного процесса (ФНО, ИЛ-18, ИЛ-1 β , ИЛ-10, TLR4, GATA3, CD68) врожденного иммунитета методом «обратная транскрипция-ПЦР» в режиме реального времени с помощью набора реагентов «ИммуноКвантэкс С/У» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Заключение о наличии или отсутствии воспалительной реакции делали по величине индекса вос-

падения (ИВ). Полученный транскрипционный профиль сравнивался с транскрипционным профилем, характерным для локального воспаления с помощью программного обеспечения, детектирующего амплификатора ДТ-96. Метрой сходства исследуемого профиля с профилем, характерным для воспалительной реакции, является ИВ, измеряемый в процентах. При ИВ более 60% делали заключение о наличии признаков локального воспаления.

Кольпоскопическое исследование было выполнено при помощи кольпоскопа Leisegang при 7–15–30-кратном увеличении. В ходе проведения расширенной кольпоскопии слизистую шейки матки исследовали как без обработки (простая кольпоскопия), так и с последующим нанесением 3% раствора уксусной кислоты и раствора Люголя (расширенная кольпоскопия). При оценке кольпоскопической картины была использована единая Международная классификация кольпоскопических терминов, одобренная в Рио-де-Жанейро в 2011 г. Оценивались удовлетворительность кольпоскопической картины, тип зоны трансформации, наличие или отсутствие ацетоблого эпителия, его выраженность (тонкий или плотный), быстрота его появления (медленно или быстро), наличие мозаики (нежная или грубая) и пунктации (нежная или грубая) в различных сочетаниях друг с другом, йоднегативной зоны и признаков очагового и диффузного цервицита.

Всем женщинам была проведена жидкостная цитология. Забор материала для проведения жидкостной цитологии производился стерильной щеткой – эндобрашем (типа цитобраш) с обязательным захватом стыка цилиндрического и плоского эпителиев.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 22 (США) и Statistica 13, а также электронных таблиц Microsoft Excel. Для качественных данных определяли риски (%). Для сравнения качественных данных в 2 и более группах и установления значимых различий между ними использовали тест χ^2 . Для оценки различий в группах применяли метод непараметрической статистики – тест Манна–Уитни для сравнения данных в 2 группах.

Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$. Для уменьшения ошибки выборки использовались строгие критерии отбора пациентов, а оценка воздействия фактора и исхода была одинаковой для всех пациентов. Для сравнения бинарных данных мерой сравнения явилось отношение шансов с использованием метода логистической регрессии с построением ROC-кривой для контроля множественных конфаундеров.

Результаты и обсуждение

Все женщины, включенные в исследование, были в репродуктивном возрасте, который составил $30,1 \pm 6,4$ года в среднем. В возрасте 20–29 лет находились 109 (51,9%) пациенток, имели женский тип телосложения, правильно развитые вторичные половые признаки. Нормальную массу тела (индекс массы тела – ИМТ $18,5–24,99$) имели 186 (88,6%) пациенток. Дефицит массы тела (ИМТ $< 18,5$) отмечался у 13 (6,2%) женщин. Ожирением (ИМТ > 30) страдали 11 (5,2%) женщин.

У большинства женщин – 175 (83,3%) пациенток менструальный цикл был регулярным, у 35 (16,7%) – менструации были нерегулярными. Средний возраст начала половой жизни составил $17,9 \pm 0,1$ года. Только каждая 3-я пациентка имела постоянного полового партнера, у каждой 4-й отмечена полигамность половых отношений (5 партнеров и более).

Особый интерес представляло изучение гинекологического анамнеза. Установлено, что цервициты в анамнезе отмечали 168 (80%) пациенток, у 12 (5,7%) – имел место острый эндометрит, у 64 (30,5%) – воспалительный процесс придатков матки и у 182 (86,7%) отмечался вульвовагинит. При всех эпизодах воспалительных заболеваний ранее проводилось соответствующее лечение.

Определение ИППП методом ПЦР и бактериоскопии позволило установить многофакторные причины воспалительных изменений на шейке матки. Бактериальный вагиноз был выявлен у 121 (57,6%) пациентки, *Mycoplasma hominis* – у 54 (25,7%), а *Ureaplasma urealyticum* – у 62 (29,5%), вирус герпеса – у 34 (16,2%), условно-патогенная флора в высоких концентрациях определялась у 90 (42,9%) женщин. Грибы рода *Candida* выявлены у каждой 3-й – 64 (30,5%), хламидии – у 22 (10,5%), трихомонады выявлены у 5 (2,4%) пациенток. У 77 (36,7%) женщин выявлены смешанные инфекции. После верификации инфекции проводилась специфическая терапия основного инфекционного заболевания. Этиотропная терапия базировалась на европейских рекомендациях по лечению ИППП. Использовались антибактериальные препараты при ИППП и неспецифическом вагините, при кандидозе – противогрибковые, при бактериальном вагинозе – коррекция микробиоценоза по общим терапевтическим схемам.

По результатам жидкостной цитологии из 210 женщин, находившихся под наблюдением, хронический цервицит, NILM (состояние эпителия нормальное) выявлен у 92 (43,8%) пациенток, у 26 (12,4%) – ASCUS (в мазке обнаружены клетки плоского эпителия с атипичным строением, но его происхождение не установлено), у 79 (37,6%) – L-SIL и у 13 (6,2%) – H-SIL.

После анализа результатов цитологического исследования была сформирована группа с результатами цитологии L-SIL, состоящая из 79 женщин. Пациентки были разделены на 2 подгруппы: основную (n=45), где применялось комбинированное лечение – радиоволновая деструкция + препарат Суперлимф, и контрольную (n=34), где проводилась только локальная монодеструкция очагов L-SIL после курса этиотропного лечения.

Статистически значимых различий по основным параметрам анамнеза между группами выявлено не было ($p=0,217$).

Радиоволновая деструкция проводилась, как правило, сразу после менструации – на 5–10-й день менструального цикла. После проведения противовоспалительного лечения в основной подгруппе препарат Суперлимф назначали по 1 свече (25 ЕД) 1 раз в сутки на ночь ректально в течение 10 дней до деструкции очагов, а затем еще один курс после деструкции.

На протяжении всего исследования женщины использовали барьерные методы контрацепции и вели дневник, в котором отмечались побочные эффекты терапии, их выраженность и продолжительность. Для оценки эффективности лечения через 6 мес проводилось контрольное обследование (ВПЧ, жидкостная цитология, оценка маркеров воспаления).

Критериями эффективности применения препарата являлись:

- достижение отрицательного результата теста на ВПЧ;
- отсутствие рецидива у женщин по данным теста на ВПЧ, кольпоскопии, цитологии.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что эффективность комбинированного лечения с применением препарата Суперлимф была выше и составила 39 (86,7%), в то время как при монодеструкции – 22 (64,7%). Важно, что рецидивирование ПВИ к 6-му месяцу наблюдения выявлено у 2 (4,5%) и 8 (23,5%) женщин основной и контрольной групп соответственно. Локальное воспаление оценивали как положительное при ИВ>60%. В динамике наблюдения через 6 мес данный показатель снизился на 83,3 и 54,2% в 1 и 2-й группах соответственно ($p<0,05$). Клинические проявления воспалительного процесса шейки матки наблюдалась только при рецидиве CIN. Кроме того, при комбинированной терапии отмечалась более высокая частота элиминации ВПЧ через 6 мес (66,7 и 41,2% в основной и контрольной группах соответственно) и более быстрая эпителизация шейки матки после деструктивного лечения ($29\pm 0,3$ и $56\pm 0,8$ соответственно по группам).

Как известно, адекватная иммунотерапия способствует более полной элиминации возбудителей и полноценной

эпителизации шейки матки, что и снижает частоту рецидивов и повышает эффективность терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки [14, 15].

Побочных эффектов и аллергических реакций при использовании препарата Суперлимф не наблюдалось.

Таким образом, по данным нашего наблюдения, применение локальной цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с ВПЧ-ассоциированными диспластическими процессами шейки матки легкой степени (L-SIL) является эффективным и приемлемым. Требуется дальнейшее исследование.

Литература/References

1. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012. [Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N. Profilaktika raka sheiki matki: rukovodstvo dlia vrachei. 3-e izd. Moscow: MEDpress-inform, 2012 (in Russian).]
2. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 202 (12): 1789–99.
3. Munoz N, Bosch F, Sanjos S et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (6): 518–27.
4. Tang Y, Zheng L, Yang S et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women. *Virology J* 2017; 14: 84.
5. Smith JS, Lindsay L, Hoots B et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621–32.
6. Бебнева Т.Н. Некоторые аспекты папилломавирусной инфекции. *Гинекология*. 2007; 9 (1): 19–22. [Bebneva T.N. Nekotorye aspekty papillomavirusnoi infektsii. *Gynecology*. 2007; 9 (1): 19–22 (in Russian).]
7. Долгушина В.Ф., Ахматова А.Н., Телешева Л.Ф., Абрамовских О.С. Персистенция папилломавирусной инфекции у женщин с хроническим цервицитом. *Уральский мед. журн.* 2010; 3 (68): 91–4. [Dolgushina V.F., Akhmatova A.N., Telesheva L.F., Abramovskikh O.S. Persistentsiya papillomavirusnoi infektsii u zhenshchin s khronicheskim cervitsitom. *Ural'skii med. zhurn.* 2010; 3 (68): 91–4 (in Russian).]
8. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 2 (Suppl. 1): 14–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.07.069>
9. Weaver B, Shew M, Qadadri B et al. Low-level persistence of human papillomavirus 16 DNA in a cohort of closely followed adolescent women. *J Med Virol* 2011; 83 (8): 1362–9.
10. Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Левченко Г.М., Гурин В.Е. Патогенетическое обоснование комплексного лечения папилломавирусной инфекции шейки матки. *Журн. акушерства и женских болезней*. Спец. выпуск. 1998. [Manukhin I.B., Minkina G.N., Levchenko G.M., Gurin V.E. Patogeneticheskoe obosnovanie kompleksnogo lecheniia papillomavirusnoi infektsii sheiki matki. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. Spets. vypusk*. 1998 (in Russian).]
11. Сухих Г.Т., Матвеева Н.К., Аполихина И.А. и др. Показатели иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий. *Акушерство и гинекология*. 2002; 2: 20–5. [Sukhikh G.T., Matveeva N.K., Apolikhina I.A. et al. Pokazateli immuniteta u bol'nykh s papillomavirusnoi infektsiei genitalii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2002; 2: 20–5 (in Russian).]
12. Роговская С.И., Жоанов А.В., Логинова Л.С. и др. Состояние системы интерферонов у женщин с папилломавирусной инфекцией гениталий при использовании иммуномодулирующей терапии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2002; 131 (11): 538–42. [Rogovskaia S.I., Zhdanov A.V., Loginova L.S. et al. Sostoianie sistemy interferonov u zhenshchin s papillomavirusnoi infektsiei genitalii pri ispol'zovanii immunomoduliruiushchei terapii. *Biul. eksperim. biologii i meditsiny*. 2002; 131 (11): 538–42 (in Russian).]
13. Seresini S, Orioni M, Lillo F et al. IFN-gamma produced by human papilloma virus-18 E6-specific CD4+ T-cells predicts the clinical outcome after surgery with high-grade cervical lesions. *J Immunol* 2007; 179: 7176–83.

14. Дубенский В.В., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Слюсарь Н.Н. Эффективность иммунокоррекции цитокинами при лечении папилломавирусной инфекции. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001; 5: 54–8.
[Dubenskii V.V., Kuznetsov V.P., Belyaev D.L., Sliusar' N.N. Effektivnost' immunokorreksii tsitokinami pri lechenii papillomavirusnoi infektsii. Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2001; 5: 54–8 (in Russian).]

15. Корева В.Н., Доброхотова Ю.Э. Применение локальной цитокинотерапии в акушерско-гинекологической практике. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2013; 5: 99–104.
[Koreeva V.N., Dobrokhotova Yu.E. Primenenie lokal'noi tsitokinoterapii v akushersko-ginekologicheskoi praktike. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2013; 5: 99–104 (in Russian).]

16. Kanodia S, Da Silva DM, Kast WM. Recent advances in strategies for immunotherapy of human papillomavirus-induced lesions. *Int J Cancer* 2008; 122: 247–59.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Абакарова Патимат Раписевна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова»

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науке, зав. научно-поликлиническим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова».
E-mail: VPrilepskaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова»

Донников Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова»

Patimat R. Abakarova – MCIsc, PhD, Researcher of the Scientific and Polyclinic Department, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Vera N. Prilepskaya – MD, PhD, Professor, Deputy director for Science, Head of the Scientific and Polyclinic Department, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>

Elena A. Mezhevitinova – MD, PhD, DSc, Leading Researcher of the Scientific and Polyclinic Department, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Andrei E. Donnikov – MCIsc, PhD, Head of the Laboratory of molecular and genetic methods, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019

Комбинированные оральные контрацептивы с натуральным эстрогеном и сексуальная функция: оптимальный метод контрацепции для женщин разного возраста

С.В.Юренева^{✉1}, Л.М.Ильина^{1,2}

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

²МО «Ассоциация гинекологов-эндокринологов». 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

✉syureneva@gmail.com

Аннотация

Обоснование. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются наиболее распространенным методом предупреждения нежелательной беременности у женщин от раннего репродуктивного периода до перименопаузы, поэтому их влияние на качество жизни, сексуальную функцию и общее благополучие остается предметом активного обсуждения. Некоторые исследования выявили различные проявления сексуальной дисфункции на фоне приема КОК, поэтому подобные вопросы, а также преимущества/недостатки отдельных компонентов препаратов представляют интерес для клинициста.

Цель. Оценить механизмы влияния КОК на сексуальную функцию женщины.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) за последние 2–15 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. Во многих исследованиях доказано благоприятное влияние комбинации эстрогена, идентичного натуральному, – эстрадиола валерата и прогестина IV поколения диеногеста в динамическом режиме дозирования на качество жизни и сексуальную функцию, благодаря сочетанным эффектам обоих компонентов препарата и режима приема.

Заключение. Сочетание эстрогена, идентичного натуральному, – эстрадиола валерата и прогестина IV поколения диеногеста может быть оптимальным методом контрацепции для женщин любого возраста, в том числе и молодых, со снижением либидо на фоне приема других КОК.

Ключевые слова: женская сексуальная дисфункция, комбинированные оральные контрацептивы.

Для цитирования: Юренева С.В., Ильина Л.М. Комбинированные оральные контрацептивы с натуральным эстрогеном и сексуальная функция: оптимальный метод контрацепции для женщин разного возраста. Гинекология. 2019; 21 (1): 33–37. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190184

Review

Combined oral contraceptives with natural estrogen and sexual function: the optimal method of contraception for women of different ages

Svetlana V. Yureneva^{✉1}, Liliia M. Ilina^{1,2}

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

²Association of Gynecologists-Endocrinologists. 4, Akademika Oparina st., Moscow, 117997, Russian Federation

✉syureneva@gmail.com

Abstract

Background. Combined oral contraceptives (COCs) are the most common method of prevention of unwanted pregnancies in women from the early reproductive period to perimenopause, therefore their impact on quality of life, sexual function and general well-being remains the subject of active discussion. Some studies revealed various manifestations of sexual dysfunction in patients receiving COCs, therefore such questions, as well as the advantages / disadvantages of individual components (their type and dose) of drugs, are of interest to the clinician.

Aim. Assess mechanisms of influence of COCs on female sexual function.

Materials and methods. In order to write this review domestic and international publications were searched in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) for the last 2–15 years. Relevant articles from the peer-reviewed literature were included.

Results. Many studies proved a beneficial effect of estradiol valerate (E2V) which is estrogen identical to natural one in a combination with dienogest (DNG) which is 4th generation progestin in a dynamic dosing regimen on quality of life and sexual function. This beneficial effect is achieved due to combined effects of both components of the drug as well as its reception mode.

Conclusion. The combination of estradiol valerate (E2V) which is estrogen identical to natural one with dienogest (DNG) which is 4th generation progestin may be the optimal method of contraception for women of any age, including the young, with decreased libido while taking other COCs.

Key words: female sexual dysfunction, combined oral contraceptives.

For citation: Yureneva S.V., Ilina L.M. Combined oral contraceptives with natural estrogen and sexual function: the optimal method of contraception for women of different ages. Gynecology. 2019; 21 (1): 33–37. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190184

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются наиболее распространенным методом предупреждения нежелательной беременности у женщин от раннего репродуктивного периода до перименопаузы, поэтому их влияние на качество жизни, сексуальную функцию и общее благополучие остается предметом активного обсуждения. Результаты большинства доступных исследований показали благоприятное или нейтральное влияние КОК на сексуальную функцию женщин репродук-

тивного возраста [1–3]. Однако некоторые исследования выявили различные проявления сексуальной дисфункции на фоне приема КОК, что вызывает беспокойство в отношении возможного отказа таких женщин от надежного метода контрацепции [4, 5].

Гармоничная сексуальная жизнь является одним из важнейших компонентов качества жизни женщины. В руководящих документах последних лет отражены классификации, дефиниции и диагностические критерии «сексуаль-

ных нарушений» или «сексуальной дисфункции» у женщин [6–8]. Сексуальная дисфункция у женщины (female sexual dysfunction – FSD) – достаточно распространенная и многофакторная патология, включающая 4 группы нарушений:

- снижение либидо (дефицит или отсутствие сексуальных фантазий/мыслей и/или сексуального влечения);
- расстройство сексуального возбуждения;
- расстройство оргазма (отсутствие или отсроченный оргазм);
- диспареуния.

Термин «гипоактивное расстройство сексуального влечения» (hypoactive sexual desire disorder – HSDD) впервые появился в Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM) IV издания [9]. HSDD – это расстройство полового влечения, характеризующееся постоянным снижением (или отсутствием) сексуальных фантазий и желаний, сексуальной активности, однако это состояние рассматривается как нарушение только в том случае, если приводит к отчетливому дистрессу или проблемам в межличностных отношениях [9]. За последние годы стандартизированные критерии HSDD широко использовались в многочисленных наблюдательных и в ряде исследований для оценки эффективности различных фармакологических вмешательств, и при этом они согласуются с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра [8, 10].

В отдельных исследованиях распространенность HSDD значительно варьирует вследствие отличия используемой методологии сбора данных, возраста изучаемой популяции женщин и др. [11]. В целом распространенность сексуальной дисфункции среди женщин составляет 10%: в возрасте от 18 до 44 лет – 8,9%, от 45 до 64 лет – 12,3% и в возрасте 65 лет и старше – 7,4% [12]. По мнению некоторых экспертов, поскольку с возрастом частота снижения сексуального желания повышается и одновременно отношение к этой проблеме (дистресс) несколько снижается, распространенность HSDD остается относительно постоянной величиной.

Причины сексуальной дисфункции носят многофакторный характер, часто пересекаются и усиливают друг друга: повышение возраста и изменение связанного с ним стиля жизни, нейроэндокринные эффекты гормонов (в том числе экзогенных), изменение имиджа тела, снижение самооценки, хронический стресс и уменьшение стрессоустойчивости, ухудшение взаимоотношений с партнером, разрыв социальных связей и др. Таким образом, помимо гормональных нарушений, сексуальное поведение и вероятность развития сексуальной дисфункции у женщин любого возраста зависит от множества других факторов (биологических, социальных и психологических) [6]. В любом случае HSDD связано со снижением качества жизни, ухудшением общего физического и ментального благополучия, качества партнерских взаимоотношений и нарушением эмоционального состояния [11, 12]. Гинекологу в своей обычной практике невозможно разобраться во всех этих сложностях, да перед ним и не стоит такая сверхзадача, но определенные «правила» соблюдать необходимо:

- Не бояться касаться этой чувствительной и деликатной темы, так как сексуальное благополучие/удовлетворение сексуальными отношениями относится к одному из важных аспектов качества жизни женщины в целом.
- Помнить, что, согласно всем руководящим документам, о сексуальных нарушениях можно говорить только в том случае, если женщину волнует эта проблема, она испытывает дистресс, нарушается качество ее взаимоотношений с партнером [6–8]. Если женщина со снижением сексуального влечения и даже с аноргазмией удовлетворена своей сексуальной жизнью и эта проблема ее не беспокоит, не требуется никакого вмешательства [13]. Это необходимо обязательно прояснить во время консультации!
- Рассмотреть возможность того, что назначенное лечение или рекомендованный метод контрацепции, по мнению пациентки, могли способствовать появлению/усилению сексуальных нарушений и переключить ее на другой препарат.

- При подозрении на «истинную» сексуальную дисфункцию, а именно HSDD, необходимо направить пациентку на консультацию к специалисту-сексопатологу.

В настоящее время КОК применяют около 14% женщин репродуктивного возраста во всем мире [14]. Доступность препаратов с различными гормональными составами, дозами и режимами расширяет потенциальные возможности для выбора продукта, соответствующего потребностям и предпочтениям конкретной пациентки. Недавний опрос пользователей КОК в странах Центральной и Восточной Европы выявил 4 основных требования, предъявляемых к этим препаратам: надежная контрацепция, обратимость, отсутствие влияния на массу тела и безопасность [15]. А что же влияние на сексуальную функцию? В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и Центра по профилактике и контролю заболеваемости в США нет упоминаний о влиянии КОК на сексуальную функцию [16, 17]. Тем не менее, согласно результатам систематического обзора 36 наблюдательных исследований (n=13673), из числа женщин, применявших различные КОК (n=8422), 85% участниц отметили повышение либидо (n=1826) или отсутствие изменений (n=5358) и только 15% – его снижение (n=1238) [2]. Поэтому вопросы возможного изменения сексуальной функции на фоне КОК, а также преимущества/недостатки отдельных компонентов (их типа и дозы) препаратов безусловно представляют интерес для клинициста.

Возможные механизмы влияния КОК на сексуальную функцию

Выбор КОК в качестве метода контрацепции снимает страх нежелательной беременности и теоретически должен способствовать улучшению сексуальных взаимоотношений между партнерами, но так происходит не всегда. В принципе использование любого КОК может улучшить, ухудшить сексуальную функцию у конкретной пациентки или не оказать на нее никакого влияния [2, 3, 5]. Поэтому вопрос о возможных сексуальных изменениях следует задать женщине, когда она придет на контрольный визит после назначения нового препарата, чтобы удостовериться в его хорошей переносимости и отсутствии побочных, в том числе психосексуальных эффектов.

У ряда женщин, чувствительных даже к незначительным гормональным колебаниям, негативное воздействие КОК на сексуальную функцию может быть связано с уменьшением андрогенного влияния. Это происходит за счет повышения концентрации глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), под влиянием эстрогенного компонента препарата, что приводит к снижению содержания биодоступного тестостерона [1, 2]. Этинилэстрадиол (ЭЭ) вызывает повышение уровня ГСПС вне зависимости от пути введения, которое может сохраняться в течение 6 мес после отмены КОК. Вследствие незначительного снижения биодоступного тестостерона (даже в диапазоне нормальных значений), принимая во внимание крайне низкие уровни андрогенов у женщин) у некоторых пациенток прием КОК может оказывать негативное влияние на вульвовагинальные симптомы за счет недостаточности влагалищного секрета вплоть до выраженной сухости влагалища, что вносит определенный вклад в развитие диспареунии. Данное влияние может быть связано с генетическими особенностями, а именно с недостаточным числом и чувствительностью андрогенных рецепторов [20]. У таких женщин снижается активность сальных желез, секрет во время сексуального возбуждения уменьшается или образуется с некоторой задержкой, и возникает так называемая «спровоцированная вестибулодиния» (provoked vestibulodynia). В ряде работ показано, что низкодозированные КОК в большей мере могут способствовать появлению сухости влагалища и диспареунии у «чувствительных» женщин [21].

В состав КОК могут входить прогестины, обладающие остаточными андрогенными или, наоборот, антиандрогенными свойствами, а значит, оказывать эффекты агонистов или антагонистов андрогенных рецепторов, в связи с чем по-разному влиять на сексуальную функцию. Некоторые

врачи назначают «андрогенные» КОК, например, комбинацию ЭЭ с левоноргестрелом (ЛНГ) при появлении жалоб на снижение сексуального влечения при использовании других КОК, пытаясь уменьшить эффект ЭЭ в отношении ГСПС, описанный выше. Необходимо при этом также учитывать влияние прогестина на степень связывания с ГСПС [1, 18]. Однако все ли зависит от тестостерона?

Известно, что сексуальное поведение женщины меняется в зависимости от фазы цикла, что связано с гормональными колебаниями. Сексуальное желание и возбуждение нарастают и достигают пика к 14-му дню менструального цикла, что соответствует пику эстрогенов, и в дальнейшем идет снижение сексуальной активности. Цикличность сексуального поведения соответствует физиологии женского организма, направленной на реализацию репродуктивной функции. О колебаниях сексуальной активности никогда не сообщалось в рамках исследований с применением монофазных и трехфазных контрацептивов. Однако в одном исследовании было обнаружено, что женщины, принимавшие трехфазные КОК, могли испытывать больший сексуальный интерес и ответ на возбуждение, чем женщины на фоне монофазных КОК [19].

В любом случае происшедшие на фоне КОК изменения сексуальной функции нельзя оставлять без врачебного внимания, ведь они могут быть связаны с нарушением ее центральной регуляции и закрепиться в результате негативного сексуального опыта, что приведет к развитию «истинной» сексуальной дисфункции, а именно HSDD [12].

Преимущества КОК с эстрогеном, идентичным натуральному

Во многих исследованиях доказано благоприятное влияние комбинации эстрогена, идентичного натуральному – эстрадиола валерата (Э2В) и прогестина IV поколения диеногеста (ДНГ) в динамическом режиме дозирования (Э2В/ДНГ, Клайра®) на качество жизни и сексуальную функцию, благодаря сочетанным эффектам обоих компонентов препарата и режима приема [3, 22–24].

Несомненно, уверенность в эффективной контрацепции играет большую роль в поддержании гармоничных отношений в паре. Высокая контрацептивная эффективность Э2В/ДНГ была продемонстрирована в регистрационных исследованиях III фазы и подтверждена в рамках исследования реальной клинической практики INAS SCORE с участием более 50 тыс. женщин [32–34]. Э2В/ДНГ по сравнению с другими КОК и КОК с ЛНГ показал более низкие показатели наступления беременности при типичном использовании, т.е. с возможными погрешностями приема и влиянием других факторов, которые встречаются в рутинной практике. В Европе общий показатель неэффективности метода контрацепции был самым низким для Э2В/ДНГ и составлял 0,26%, для других КОК – 0,53% и для КОК с ЛНГ – 0,79%. Относительный риск контрацептивных неудач был достоверно ниже для Э2В/ДНГ по сравнению как с другими КОК, так и для КОК с ЛНГ: 0,5 (95% доверительный интервал – ДИ 0,3–0,7) и 0,3 (95% ДИ 0,2–0,5) соответственно [34]. Причем не было выявлено разницы в эффективности препарата и удовлетворенности от его приема в зависимости от возраста. Более того, в исследовании CONTENT 3152 участницы, принимавшие ЭЭ-содержащий КОК, были переведены на комбинацию Э2В/ДНГ или мини-пили по различным причинам по желанию самой женщины. Примечательно, что именно в группе молодых пациенток в возрасте от 18 до 25 лет, среди принимавших препарат Клайра®, оказались удовлетворены и очень удовлетворены 80,2%, а среди пациенток 26–50 лет высоко оценили препарат 78,4% [35]. По биологическому действию на органы-мишени препарат Клайра® соответствует микродозированному КОК с ЭЭ. В частности, воздействие 2 мг Э2В на подавление овуляции, пролиферацию эндометрия сопоставимо с 20 мкг ЭЭ, в то время как воздействие 2 мг Э2В на индукцию синтеза белков в печени (ГСПС, параметры гемостаза) менее выражено, чем у 20 мкг ЭЭ [36–41]. Э2В/ДНГ привлекает разных исследо-

вателей и хорошо изучен в отношении влияния на сексуальную функцию. Это связано как с компонентами препарата, так и с режимом приема. В отличие от других прогестинов ДНГ обладает крайне низким сродством к ГСПС и в основном связывается с альбуминами (90%) и, соответственно, не влияет на уровень тестостерона. Э2В по сравнению с ЭЭ также оказывает меньшее влияние на уровень этого связывающего белка, а значит, на содержание биодоступного тестостерона [25, 26], что представляет значительные преимущества у женщин с вызванной КОК сексуальной дисфункцией. Кроме того, Э2В обладает благоприятным трофическим воздействием на слизистую оболочку влагалища и вагинальную микрофлору [22, 23].

Эта взаимосвязь была изучена в ходе крупного (n=276, возраст от 18 до 50 лет) международного рандомизированного двойного слепого исследования STABLE, проводившегося в 32 клинических центрах различных стран [22]. В исследование были включены женщины с сексуальной дисфункцией на фоне КОК с ЭЭ, что делает данную работу особенно ценной в рамках понимания непростого вопроса женской сексуальности. Исходно была проведена тщательная оценка отдельных сексуальных показателей с использованием нескольких общепризнанных методик: индекс женской сексуальной функции (FSFI), шкала стресса, ассоциированного с сексуальной дисфункцией, индекс вагинального здоровья и опросник вульвовагинальной атрофии, а также индекс общего психологического благополучия, что придает особую достоверность и надежность полученным данным. После этого участницы были рандомизированы для получения препарата Клайра® в динамическом режиме или комбинации ЭЭ/ЛНГ в монофазном режиме. К 6-му циклу лечения была проведена повторная оценка сексуальной функции с использованием вышеуказанных опросников. Было получено повышение (улучшение) суммы показателей «желание» и «возбуждение» по данным FSFI к 6-му месяцу, и изменение составило 5,90±5,45 на фоне препарата Клайра® и 5,79±6,17 при использовании ЭЭ/ЛНГ (для обоих $p < 0,0001$). Улучшение других изучаемых параметров сексуальной функции было сходным и значимым.

Нельзя забывать о важности локальных эффектов КОК. В исследовании STABLE было также получено значимое снижение числа баллов по опроснику вульвовагинальной атрофии (сухость, чувствительность, раздражение, диспареуния, выделение из влагалища) на фоне 6 мес приема Э2В/ДНГ. Авторы исследования полагают, что в определенной мере улучшение показателей сексуальной функции на фоне комбинации Э2В/ДНГ может быть связано с усилением дифференцировки многослойного плоского эпителия и улучшением кровоснабжения слизистой оболочки влагалища, а также снижением pH под воздействием натурального эстрогена, что привело к улучшению сексуальных ощущений во время половых отношений (желание, возбуждение, оргазм) [22]. В целом Э2В/ДНГ позитивно влияет на эпителий влагалища и сохраняет сексуальную функцию, что не свойственно, например, КОК с ЭЭ. Благоприятное влияние на вульвовагинальный эпителий обнаружено и в других исследованиях [23, 27]. F.De Seta и соавт. сравнили влияние двух препаратов с эстрадиолом – комбинации Э2В/ДНГ и эстрадиола с номгэстрола ацетатом и показали преимущества препарата Клайра® по таким показателям, как содержание лактобацилл и снижение вагинального pH [23]. Авторы предположили, что выявленные отличия в отношении вагинальной экологии могут быть обусловлены не только типом эстрогена в составе КОК, но и характеристиками прогестина и балансом между эстрогенным и прогестагенным влиянием [23]. Эстрадиол и эстриол, образующийся в результате метаболизма Э2В, оказывает множественное благоприятное влияние на эпителий и микробиоценоз влагалища: стимулирует созревание эпителиальных клеток, регулирует иннервацию и кровоснабжение влагалища, препятствует атрофическим изменениям и способствует полноценной регенерации клеток, улучшению продукции гликогена и активному росту

лактофлоры, а ДНГ не оказывает антиэстрогенный эффект и не препятствует положительному влиянию эстрогенов [27]. Эти благоприятные локальные эффекты препарата Клайра® нашли клиническое подтверждение еще в одном исследовании – S.Caruso и соавт., показавшем, что все женщины, предъявлявшие жалобы на диспареунию, сообщили о снижении этих симптомов к 3 и 6-му циклам лечения ($p < 0,05$) [19].

В другом наблюдательном исследовании ($n=57$, возраст 18–48 лет) назначение в течение 6 циклов комбинации Э2В/ДНГ способствовало статистически значимому повышению таких показателей, как желание, возбуждение, оргазм, удовлетворение и сексуальная активность ($p < 0,05$), по данным опросников качества жизни и сексуальной активности (Short Form-36 и Short Personal Experience Questionnaire), которые нарастали от 3 к 6-му циклам приема препарата [19]. Важно подчеркнуть, что вышеперечисленные показатели сексуальной функции достигали пика на 7-й день во время 3 и 6-го циклов приема Э2В/ДНГ и были сходны с пиковыми значениями при естественном цикле на 14-й день ($p < 0,05$). Авторы объяснили цикличность сексуального поведения динамическим режимом дозирования препарата. Интересно, что женщины отмечали такие же динамические изменения сексуальной активности, как в течение естественного цикла, что подтверждалось данными анализа опросников [19]. Можно сказать, что препарат Клайра® бережно поддерживает женскую сексуальность и позволяет сохранить сексуальную активность, как в естественном цикле, вне зависимости от возраста, включая молодых женщин [19, 24].

Дополнительные причины благоприятного влияния препарата Клайра® на сексуальную функцию

Обильные менструальные кровотечения (ОМК) и синдром хронической тазовой боли (в том числе диспареуния, дисменорея) вызывают и/или усиливают нарушение сексуальной функции. Кроме того, длительно существующая тазовая боль, дезорганизуя центральные механизмы регуляции важнейших функций организма, изменяет психику и поведение женщины, нарушает ее социальную адаптацию, что способствует снижению жизненного тонуса, синдрому хронической усталости, изменению настроения (вплоть до депрессии), самооценки, играющей важную роль в сексуальных отношениях, и полового влечения в целом. C.Di Carlo и соавт. полагают, что улучшение качества жизни в целом и сексуальной функции в частности может быть связано также со снижением менструальной кровопотери и устранением анемии у тех женщин, которые предъявляли жалобы на ОКМ [24]. Хорошо известно, что Э2В/ДНГ значимо снижает менструальную кровопотерю, что ведет к повышению гемоглобина и ферритина [31]. Кроме того, при использовании комбинации Э2В/ДНГ в качестве контрацептивного средства благодаря стабильной концентрации эстрогена на протяжении цикла, включая 2-дневный интервал без гормонов, снижались различные болевые проявления (тазовая боль, головная боль, дисменорея), возникающие во время 7-дневного безгормонального интервала при применении других КОК [28–30].

Заключение

Проблема сексуальных расстройств у женщин остается недооцененной, несмотря на то что гармоничная сексуальная функция относится к одному из важнейших аспектов качества жизни современной женщины, поэтому врач должен задавать необходимые вопросы, несмотря на «деликатность» темы.

Влияние КОК на сексуальную функцию является многофакторным и не определяется только андрогенной природой прогестина, что, к сожалению, закрепилось в сознании некоторых врачей. Благоприятное влияние препарата Клайра® на качество сексуальной жизни женщин в любом возрасте, в том числе у молодых, может быть обусловлено комплексом причин:

- уверенностью в надежной контрацепции [34];
- минимальным влиянием Э2В на синтез ГСПС и отсутствием связывания с ним ДНГ [25, 26];
- благоприятным влиянием эстрадиола на слизистую оболочку влагалища и вагинальную микрофлору [22, 23];
- цикличностью сексуальной активности благодаря динамическому режиму дозирования [19].

Именно поэтому Клайра® может быть оптимальным методом контрацепции для женщин любого возраста, в том числе и молодых, со снижением либидо на фоне приема других КОК. Налаживается гармоничная сексуальная жизнь женщины, поскольку нет негативного влияния на либидо, и все это способствует повышению качества жизни женщины.

Подготовлено при поддержке компании АО «Байер».

Литература/References

1. Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. *J Sex Med* 2012; 9: 2213–23.
2. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: A systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013; 18: 27–43.
3. Caruso S, Cianci S, Cariola M et al. Improvement of low sexual desire due to antiandrogenic combined oral contraceptives after switching to an oral contraceptive containing 17beta-estradiol. *J Women's Health* 2017; 26: 728–73.
4. Wallwiener CW, Wallwiener LM, Seeger H et al. Prevalence of sexual dysfunction and impact of contraception in female German medical students. *J Sex Med* 2010; 7: 2139–48.
5. Čiaplinskienė L, Žilaitienė B, Verkauskienė R et al. The effect of a drospirenone-containing combined oral contraceptive on female sexual function: a prospective randomised study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016; 21: 395–400.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
7. McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E et al. Definitions of sexual dysfunctions in women and men: a Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med* 2016; 13: 135–4313.
8. Reed GM, Drescher J, Krueger RB et al. Disorders related to sexuality and gender identity in the ICD-11: revising the ICD-10 classification based on current scientific evidence, best clinical practices, and human rights considerations. *World Psychiatry* 2016; 15: 205–21.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Text Rev. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
10. Parish SJ, Goldstein AT, Goldstein SW et al. Toward a more evidence-based nosology and nomenclature for female sexual dysfunctions. Part II. *J Sex Med* 2016; 13: 1888–906.
11. Parish SJ, Hahn SR. Hypoactive sexual desire disorder: a review of epidemiology, biopsychology, diagnosis, and treatment. *Sex Med Rev* 2016; 4: 103–20.
12. Goldstein I, Kim NN, Clayton AH et al. Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review. *Mayo Clin Proc* 2017; 92 (1): 114–28.
13. Shifren JL. Low sexual desire: Appropriate use of testosterone in menopausal women. *OBG Management* 2018; 30 (11): 21–8.
14. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *Trends in Contraceptive Use Worldwide 2015*. <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/trendsContraceptiveUse2015Report.pdf>
15. Fai T, Buryak D, Cirstoiu M-M et al. Needs and preferences of women users of oral contraceptives in selected countries in Central and Eastern Europe. *Drugs Context* 2018; 7 (7): 212510.
16. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. 5th ed. 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf
17. Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK et al. *US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use*, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65: 1–66.
18. Zethraeus N, Dreber A, Ranehill E et al. Combined Oral Contraceptives and Sexual Function in Women—a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (11): 4046–53.

19. Caruso S, Agnello C, Romano M et al. Preliminary Study on the Effect of Four-phasic Estradiol Valerate and Dienogest (E2V/DNG) Oral Contraceptive on the Quality of Sexual Life. *Sex Med* 2011; 8: 2841–50.
20. Simon JA, Goldstein I, Kim NN et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018; 25 (7): 837–47.
21. Reed B, Harlow S, Legocki L et al. Oral contraceptive use and risk of vulvodynia: a population-based longitudinal study. *BJOG* 2013; 120 (13): 1678–84.
22. Davis SR, Bitzer J, Giraldo A et al. Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparation is associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10: 3069–79.
23. De Seta F, Restaino S, Banco R et al. Effects of estroprogestins containing natural estrogen on vaginal flora. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (11): 830–5.
24. Di Carlo C, Gargano V, De Rosa N et al. Effects of estradiol valerate and dienogest on quality of life and sexual function according to age. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (12): 925–8.
25. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas* 2012; 71: 337–44.
26. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 13–24.
27. Роговская С.И. Вульвовагинальный и цервикальный эпителий и гормональные средства. *Status Praesens*. 2014; 6 (17): 41–7.
[Rogovskaya S.I. Vul'vovaginal'nyi i tservikal'nyi epiteliy i gormonal'nye sredstva. *Status Praesens*. 2014; 6 (17): 41–7 (in Russian).]
28. Jensen JT, Mellinger U, Serrani M, Mabey RG. Hormone withdrawal-associated symptoms: comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013; 18 (4): 274–83.
29. Macias G, Merki-Feld GS, Parke S et al. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 591–6.
30. Petraglia F, Parke S, Serrani M et al. Estradiol valerate plus dienogest versus ethinylestradiol plus levonorgestrel for the treatment of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125 (3): 270–4.
31. Fraser IS, Parke S, Mellinger U et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 258–69.
32. Palacios S, Wildt L, Parke S et al. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a Phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149: 57–62.
33. Nelson AI, Parke S, Mellinger U et al. Efficacy and safety of a combined oral contraceptive containing estradiol valerate/dienogest: results from a clinical study conducted in North America. *J Womens Health (Larchmt)* 2014; 23: 204–10.
34. Barnett C, Hagemann C, Dinges J. Fertility and combined oral contraceptives – unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use – results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017; 22: 17–23.
35. Briggs P, Serrani M, Vogländer K, Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. *Int J Womens Health* 2016; 8: 477–87.
36. Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 511–8.
37. Endrikat J, Parke S, Trummer D et al. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. *Contraception* 2008; 78: 218–25.
38. Data on file; clinical trial report B709, 2000.
39. Lindberg UB, Crona N, Stigendal L et al. A comparison between effects of estradiol valerate and low dose ethinyl estradiol on haemostasis parameters. *Thromb Haemost* 1989; 61: 65–9.
40. Wiegratz I, Lee JH, Kutschera E et al. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception* 2004; 70: 97–106.
41. Helgason S. Estrogen replacement therapy after the menopause. Estrogenicity and metabolic effects. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 107 (Suppl.): 1–29.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Юрeнeвa Свeтлaнa Влaдимирoвнa – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПН им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>

Ильина Лилия Михайловна – канд. мед. наук, медицинский советник по менопаузе Ассоциации гинекологов-эндокринологов. E-mail: bseiljina@mail.ru

Svetlana V. Yureneva – PhD, Professor of obstetrics and gynecology Department, Leading Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>

Liliya M. Ilina – MD, medical advisor for menopause of the Association of Gynecologists – Endocrinologists, Department of Gynecological Endocrinology, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: bseiljina@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019

Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом

М.Р.Оразов^{✉1}, В.Е.Радзинский¹, М.Б.Хамошина¹, Е.В.Кавтеладзе², И.Ф.Пухальская², В.Б.Шустова², Ю.С.Читанова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic». 129090, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 25/20

✉omekan@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Несмотря на многочисленные исследования, вопросы о выборе наиболее эффективного метода лечения для пациенток с рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), роли и особенностях программ вспомогательных репродуктивных технологий и способах повышения их результативности до сих пор являются не решенными.

Цель. Отразить современные представления об этиопатогенезе и тактике ведения пациенток с рецидивирующим НГЭ и бесплодием по данным отечественной и зарубежной литературы.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLIBRARY и пр.) за последние 1–18 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. Представлены факторы риска развития НГЭ, патогенез и клиническая картина заболевания, рассмотрены медикаментозные и оперативные методы терапии эндометриоза.

Заключение. Эндометриоз продолжает оставаться загадочным заболеванием для современной науки. Индивидуальный подход с учетом возраста, состояния овариального резерва, хирургического лечения в анамнезе (количество оперативных вмешательств по поводу НГЭ) позволит выработать персональный подход для каждой субфертильной женщины.

Ключевые слова: эндометриоз, рецидивирующий наружный генитальный эндометриоз, эндометриодные кисты яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом. Гинекология. 2019; 21 (1): 38–43. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190230

Review

Treatment efficacy of infertility due to recurrent external genital endometriosis

Mekan R. Orazov^{✉1}, Viktor E. Radzinskiy¹, Marina B. Khamoshina¹, Elena V. Kavteladze², Irina F. Pukhalskaya², Viktoriya B. Shustova², Yurii S. Chitanava¹

¹People's Friendship University of Russia. 6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation;

²MedInServis – Center for Reproduction and Genetics “Nova Clinic”. 25/20, Shchepkina st., Moscow, 129090, Russian Federation.

✉omekan@mail.ru

Abstract

Relevance. Despite lots of studies, issues on a choice of the most effective treatment method for patients with recurrent external genital endometriosis (EGE) as well as a role and features of assisted reproductive technology programs and ways to improve their performance are still unresolved.

Aim. To provide a current understanding on etiopathogenesis and management strategy for patients with recurrent EGE and infertility according to Russian and foreign literature data.

Materials and methods. In order to write this review, domestic and foreign publications were searched in Russian and international search systems (PubMed, eLIBRARY, etc.) for the last 2–15 years. The review includes articles from peer-reviewed literature.

Results. The article provides risk factors for EGE development, disease pathogenesis and clinical manifestation as well as drug and surgical methods for a treatment of endometriosis.

Conclusion. Endometriosis remains still to be a mysterious disease for modern science. An individual approach given an age, ovarian reserve and a history of surgical treatment (numbers of surgical interventions for EGE) will allow you to elaborate a personal approach for each woman with subfertility.

Key words: endometriosis, recurrent external genital endometriosis, endometrial ovarian cysts, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization.

For citation: Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B. et al. Treatment efficacy of infertility due to recurrent external genital endometriosis. Gynecology. 2019; 21 (1): 38–43. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190230

Актуальность

В настоящее время эндометриоз признается одним из наиболее распространенных заболеваний, ассоциированных с бесплодием. Эндометриоз занимает 3-е место в структуре гинекологической заболеваемости после воспалительных процессов и миомы матки и составляет 10% в структуре общей заболеваемости, приводя к функциональным и структурным изменениям в репродуктивной системе женщин и снижая качество жизни [34, 35]. Еще в 1992 г. в Брюсселе на 3-м Мировом конгрессе по эндометриозу эту патологию предложили рассматривать в качестве новой болезни цивилизации. По выражению известного американского ученого М.Сохен, «эндометриоз является почти эпидемией XX в. от менархе до менопаузы». По данным отечественных и зарубежных исследователей, в мире примерно 176 млн женщин в возрасте от 15 до

49 лет страдают эндометриозом [1]. Около 5,5 млн женщин в США и около 16 млн в Европе [21]. Учитывая исследования официальной статистики (Минздрав России, 2011), показатель заболеваемости эндометриозом неуклонно растет в Российской Федерации. В период с 2009 по 2011 г. его прирост составил 13% (2009 г. – 377 случаев на 100 тыс. женского населения, 2011 г. – 425 случаев на 100 тыс. женского населения) [9].

Проблема приобретает еще большую значимость в связи с функциональными и структурными изменениями в репродуктивной системе женщин с эндометриозом. По данным разных авторов, частота бесплодия у женщин с эндометриозом может достигать 55–75% [2, 9]. Каждая 3-я пациентка, обращающаяся в центр вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), имеет наружный гени-

тальный эндометриоз (НГЭ). В структуре НГЭ у женщин с бесплодием лидируют полипы эндометрия (ПЭ) – 50–80%, следующими по частоте идут эндометриозидные кисты яичников (ЭКЯ) – 20–30% и реже всего встречается ретроцервикальный эндометриоз (1–5%) [7].

Наличие у пациентки НГЭ является сложной и многогранной проблемой для практикующего врача при выборе тактики ведения, особенно при наличии бесплодия и сниженного овариального резерва. Следует отметить, что даже после тщательного удаления очагов эндометриоза в течение года частота повторного возникновения как самих очагов, так и клинических проявлений варьирует от 10 до 55% [17], и с каждым последующим годом частота увеличивается на 10% [18]. Отсутствие единой теории происхождения заболевания является причиной возникновения разных представлений о рецидивировании НГЭ.

Факторы риска бесплодия при эндометриозе

По данным многочисленных исследований, выделены основные факторы, способствующие развитию эндометриоза. К ним относятся: ухудшение экологии, иммуносупрессия, стресс, алкоголь, внутриматочные спирали, спонтанные и искусственные аборты [19, 20]. Существуют данные о том, что более 3 абортов в анамнезе повышает риск эндометриоза в 7 раз [10].

Эндометриоз чаще встречается у женщин репродуктивного возраста, хотя не исключается его наличие у женщин в постменопаузе. Наличию НГЭ более подвержены работницы интеллектуального труда, жительницы больших городов, имеющие высокий социальный статус, ведущие активный образ жизни, связанный с эмоционально напряженной работой. Также эндометриоз выявляется у женщин, страдающих острыми и хроническими воспалительными заболеваниями половых органов, дисменореей, имеющих указание в анамнезе на короткие менструальные циклы, обильные или длительные менструации, раннее наступление менархе и позднее наступление менопаузы, перенесших острые или хронические стрессовые/психотравмирующие ситуации и проживающих в неблагоприятных экологических условиях [22–25].

Следует отметить, что факторы риска и распространенность эндометриоза могут различаться в соответствии с методиками диагностики при исследовании популяций и диагностической точностью этих методов. На сегодняшний день эндометриоз остается загадкой для общества, вынуждая исследователей продолжать научные поиски [11].

Патогенез и клинические фенотипы бесплодия. Реализация инфертильности

Эндометриоз часто называют загадкой XX в. Вопрос об истинных механизмах бесплодия при эндометриозе далек от своего решения, как и вопрос о причинах его возникновения [1]. Принято считать, что ключевые патогенетические звенья эндометриоза тесно взаимосвязаны и включают чрезмерную локальную продукцию эстрогенов, резистентность к прогестерону, воспаление и неопластический процесс на начальных стадиях и объясняет инфильтративный рост, инвазию в окружающие ткани с последующей их деструкцией и распространение поражений [2]. Продолжается поиск механизмов рецидивирования НГЭ. Существует мнение, что возобновление процесса в послеоперационном периоде может происходить в результате пролиферации *in situ* остаточных фрагментов эндометриозидных гетеротопий, не полностью удаленных во время операции [36]. Рецидивирование НГЭ может происходить из-за образовавшихся очагов *de novo* в результате ретроградного заброса менструальных выделений [18]. В исследовании M.Vignali и соавт. отмечено, что во время повторного оперативного лечения вновь возникшие гетеротопии располагались в той же области, что и во время первого вмешательства [37]. В большинстве наблюдений (88,7%) рецидив возникает на месте ранее оперированного яичника, вероятно, появля-

ние рецидивирующих ЭКЯ также происходит на месте полностью не удаленных очагов [37]. По мнению P.Vercellini и соавт., кровоизлияние в желтое тело может служить причиной рецидива ЭКЯ, фолликулярная киста может выступать в качестве субстрата для внедрения эндометриозидных клеток [38]. Многочисленными авторами отмечено, что предшествующая операции медикаментозная терапия может провоцировать возобновление НГЭ [18, 40].

Существующие теории этиопатогенеза не раскрывают истинную суть эндометриоза, ассоциированного с бесплодием. К возможным причинам субфертильности при НГЭ можно отнести следующие: снижение рецептивности эндометрия, овulatoryные нарушения, «эмбриональный фактор» бесплодия, трубный и перитонеальный факторы.

Снижение рецептивности эндометрия («эндо- и миометриальный фактор»). Ведущая роль в возникновении бесплодия при эндометриозе определяется неполноценностью эндометрия. Решающую роль в имплантации играет рецептивность эндометрия. Так, у пациенток с бесплодием, сочетающимся с НГЭ, в эндометрии отмечается снижение количества пиноподий, фактора, ингибирующего лейкемию, уровня белков НОХА10, гликоделина А, интегрина $\alpha\beta 3$ и повышение ароматазы, а также изменение экспрессии большого числа цитокинов и биологически активных веществ, регулирующих эндометриальный гемостаз, в том числе дисгормональные нарушения в рецепторном аппарате эндометрия [12]. Отмечается экспрессия рецепторов прогестерона в эндометрии, что сопровождается резистентностью к прогестерону [50].

К снижению эндометриальной рецептивной могут приводить и иммунные причины, вызывающие угнетение процесса имплантации бластоцисты. Аномальная активация местного иммунитета (в частности цитотоксические субстанции иммунного происхождения) может привести к инактивации и фагоцитозу сперматозоидов. Успешной имплантации может препятствовать сократительная активность матки, возникающая вследствие дисбаланса гормонального фона, повышенного уровня простагландинов и повышенного содержания продуктов окислительного стресса.

Овуляторные нарушения («ооцитарный фактор»). В настоящее время существуют данные о негативном воздействии эндометриоза на яичники, особенно при наличии ЭКЯ. Повышенная концентрация интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-8, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли α , содержащихся в фолликулярной жидкости, отрицательное воздействие механизмов окислительного стресса приводят к дегенеративно-деструктивным изменениям ооцитов, что неизбежно ведет к ухудшению качества эмбрионов и снижает имплантационный потенциал [28]. У части инфертильных женщин при НГЭ отмечаются хроническая ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы, синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула, гиперпролактинемия, что обусловлено гипоталамо-гипофизарной недостаточностью. Немаловажную роль в снижении репродуктивного потенциала женщин с НГЭ играет редукция овариального резерва после оперативного вмешательства по поводу ЭКЯ, особенно с двухсторонней локализацией. Получение «бедного» ответа может быть обусловлено повышенной чувствительностью к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) и в том числе генетически детерминировано у некоторых инфертильных женщин с эндометриозом.

По данным E.Nauzman и соавт. 2013 г., доказано, что у пациенток с эндометриозом – доноров ооцитов – частота наступления беременности (ЧНБ) достоверно ниже [51]. Это подтверждает теорию снижения качества ооцитов у инфертильных женщин при НГЭ. Повышенный уровень антиэндометриальных антител у женщин с эндометриозом в том числе может приводить к нарушению имплантации [52].

«Эмбриональный фактор» бесплодия. Существует множество данных литературы о том, что бесплодие при эндометриозе может быть связано со снижением качества эмбрионов. По данным К.В.Краснопольской, эндометриоз

провоцирует дисфункцию митохондрий клеток гранулезы растущих фолликулов, что проявляется в виде снижения образования аденозинтрифосфорной кислоты. В результате возникает энергетический дефицит, что также приводит к ухудшению качества эмбрионов и снижению имплантации [7].

Трубный и перитонеальный фактор («перитонеальный фактор»). Трубное бесплодие при эндометриозе возникает вследствие нарушения анатомии маточных труб. Данный фактор типичен для перитонеальной формы эндометриоза и напрямую связан с тяжестью процесса. Прорастание гетеротопий в просвет маточных труб приводит к их облитерации (анатомическая форма) [13], тем самым возникает непреодолимое препятствие для прохождения половых клеток и процесса оплодотворения. Выделяют также функциональное нарушение проходимости маточных труб, когда перистальтика маточных труб может быть нарушена. Наблюдается дискоординированная сократительная деятельность за счет дистанционного воздействия простагландинов и других биологически активных веществ, усиленно образующихся в гетеротопиях НГЭ, а также за счет абсолютной или относительной гиперэстрогении в сочетании с прогестероновой недостаточностью II фазы менструального цикла [1, 5, 7]. Периодические менструально-подобные кровоизлияния в эндометриодных гетеротопиях и накопление серозно-геморрагического экссудата способствуют отложению большого количества фибрина. Нарушение микроциркуляции приводит к гипоксии тканей, усиливает формирование спаечного процесса. При перитонеальном бесплодии также наблюдается локальное воспаление в области эндометриодных гетеротопий [5]. Хроническое воспаление при НГЭ происходит вследствие активации Т-клеточного иммунитета, в брюшной полости выявляется повышенное присутствие медиаторов воспаления [49].

У пациенток с НГЭ отмечается тенденция к повышению частоты выкидышей на ранних сроках, неразвивающейся беременности и привычного невынашивания беременности. Вероятно, это может быть связано с воздействием цитокинов и ростковых факторов, образующихся в эндометриодных очагах, нарушается васкуляризация и микроциркуляция в тканях матки, активируется сократительная функция миометрия, продуцируемых в очагах эндометриодных гетеротопий.

Диагностический алгоритм пациента

При подозрении на НГЭ у пациенток с бесплодием показано проведение комплексного обследования. В процессе диагностики в обязательном порядке следует уточнить состояние овариального резерва для составления индивидуального плана лечения преодоления бесплодия. Оценка состояния овариального резерва включает: определение концентрации ФСГ, антимюллерова гормона, концентрации эстрадиола в сыворотке крови, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) яичников с учетом количества антральных фолликулов, выполняется трансвагинальное УЗИ на 2–3-й день менструального цикла [1, 4].

Необходимо учитывать данные анамнеза, гинекологического обследования и результаты инструментальных методов, включающих УЗИ, лапароскопию и гистероскопию. В качестве дополнительного обследования могут быть использованы методы аппаратной визуализации, такие как доплерометрия, компьютерная и магнитно-резонансная томография. При подозрении на глубокую инвазивную форму заболевания (поражение кишечника или мочевого пузыря) могут потребоваться вспомогательные обследования, такие как колоноскопия, цистоскопия, ректальная ультрасонография [5].

«Золотым стандартом» диагностики эндометриоза в клинической практике является лапароскопическая визуализация очагов с последующим гистологическим исследованием. Положительный результат гистологического исследования подтверждает наличие эндометриоза, однако отрицательный ответ не исключает этого диагноза. Частота выявля-

ния эндометриоза при лапароскопии, проводимой в целях уточнения причины бесплодия, – от 20 до 50% [1, 4, 30, 29].

В последнее время проводилось много исследований, посвященных сывороточным биомаркерам, включая раковый антиген-125 (CA125), лептин, протеин хемотаксиса моноцитов-1, активные молекулы (хемокины), экспрессируемые и секретируемые активированными Т-клетками, фактор торможения миграции макрофагов. Данные маркеры не являются точными диагностическими предикторами из-за слабой чувствительности и специфичности, в том числе не позволяют выявить причины бесплодия у пациенток с НГЭ [31].

Методы лечения бесплодия

Вопрос о выборе наиболее эффективного метода лечения, целесообразности его комбинирования при ведении пациенток с рецидивирующим НГЭ, роли и особенностях программ ВРТ, способах повышения их результативности до сих пор является предметом обширных дискуссий.

При выработке тактики ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, следует учитывать состояние овариального резерва, возраст женщины, продолжительность бесплодия, наличие болевого синдрома и стадию заболевания [30].

При подозрении на ПЭ у пациенток с бесплодием следует выполнить диагностическую лапароскопию с уточнением стадии распространения эндометриодного процесса в области малого таза и в последующем удаление или деструкцию эндометриодных очагов с использованием различных видов энергий.

В случае установленной I–II стадии эндометриоза, согласно Клиническим рекомендациям по ведению пациенток с бесплодием от 2019 г. и ESHRE-2014, возможно проведение выжидательной тактики от 6 до 12 мес после оперативного вмешательства [7, 30]. Эффективность хирургических методов лечения в качестве единственного средства восстановления фертильности при НГЭ I–II стадии распространения составляет 20–40% [30, 33].

В то же время отказ от выжидательной тактики и проведение внутриматочной инсеминации (ВМИ) спермой мужа/донора значительно увеличивают частоту наступления беременности и родов, особенно при использовании гонадотропинов для стимуляции овуляции.

При отсутствии наступления беременности в течение 6 мес целесообразно выполнить ВМИ на фоне индукции овуляции гонадотропинами [7, 30]. По данным многочисленных исследований, ВМИ в сочетании с контролируемой овариальной стимуляцией (КОС) является наиболее эффективным методом преодоления бесплодия у женщин с эндометриозом минимальной или легкой стадии [1, 4, 30]. По данным I.Timmon и соавт., совокупный коэффициент рождаемости в 5 раз был больше после КОС с ВМИ в сравнении с выжидательной тактикой [41, 42]. По данным литературы, на фоне индукции овуляции клостилбегитом частота наступления беременности (ЧНБ) при проведении ВМИ ниже в сравнении со стимуляцией гонадотропинами [43]. Совокупная ЧНБ у субфертильных женщин с НГЭ I–II стадии, по данным E.Kemmann и соавт., составила 7,3% на фоне КОС с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) и ВМИ, при проведении КОС с клостилбегитом и ВМИ – 6,6% и самые низкие значения были установлены в группе пациенток с выжидательной тактикой ведения – 2,8% соответственно [43].

При отсутствии наступления беременности в течение 1 года рекомендовано применение ЭКО [1, 7, 30]. В том числе ЭКО следует рассматривать терапией I-й линии у пациенток с низкими показателями овариального резерва, старшего репродуктивного возраста и длительностью бесплодия более 2 лет [7, 45].

На этапе подготовки к ЭКО у пациенток с ПЭ назначение аГнРГ в течение 2–3 мес и при распространенном инфилтративном эндометриозе в течение 3–6 мес с высоким уровнем доказательности повышает положительные исходы ВРТ и увеличивает частоту наступления клинической

беременности более чем в 4 раза [4, 30, 45]. H.Sallam и соавт. в своей работе обращают внимание на то, что назначение аГнРГ предотвращает преждевременный выброс лютеинизирующего гормона, предотвращая смещение окна имплантации, что увеличивает частоту имплантации и улучшает показатели ЧНБ [44].

Достоверного различия в эффективности протоколов аГнРГ и антагонистов ГнРГ в программе ЭКО при эндометриозе не установлено [4, 30, 7].

Некоторым преимуществом может обладать «супердлинный» протокол с аГнРГ при инфилтративном, распространенном эндометриозе [31]. «Супердлинный» протокол по сути является гормональной супрессивной терапией (ГСТ), на фоне которой формируется длительное и глубокое гипострогенное состояние; по завершении ГСТ в качестве индукции суперовуляции назначаются гонадотропины.

Однако следует отметить, что длительное подавление функции яичников может привести к снижению или отсутствию ответа от проводимой стимуляции яичников, особенно при сниженном овариальном резерве и у пациенток старшего репродуктивного возраста. Применение ЭКО обеспечивает наступление беременности на начатый стимулированный цикл при НГЭ I–II стадии распространения в 35–45% [7].

В случае рецидивирования ПЭ, которое расценивают по критерию возврата и выраженности болевого синдрома в период ожидания повторных попыток ЭКО, также рекомендуется применение ГСТ только с целью лечения болевого синдрома, так как, по данным большинства исследований, ГСТ у женщин с НГЭ I–II стадии не увеличивает показатели фертильности [4, 7, 30]. Выбор препарата (аГнРГ, комбинированные оральные контрацептивы, прогестаген) зависит от продолжительности периода между попытками ЭКО, возраста и состояния овариального резерва. Следует отметить, что при сниженном овариальном резерве и у пациенток старшего репродуктивного возраста в качестве медикаментозной терапии 1-й линии выступают комбинированные оральные контрацептивы и прогестины, в частности диеногест. По современным данным, установлена сопоставимая эффективность купирования болевого синдрома на фоне лечения диеногестом и аГнРГ, в то же время отмечается преимущество терапии диеногестом в связи с возможностью длительной терапии и меньшими проявлениями побочных эффектов [7, 16]. Назначение ГСТ может обеспечить купирование болевого синдрома, поддерживая антиовуляционный эффект от 50 до 90% [16].

До настоящего времени предметом оживленной дискуссии является роль хирургических методов, ГСТ, ЭКО в отношении тактики ведения пациенток с ЭКЯ, особенно при их рецидивировании.

По утвержденным Минздравом России в 2013 г. клиническим рекомендациям по эндометриозу, хирургическое лечение лапароскопическим доступом является преимуществом для диагностики и лечения впервые выявленных ЭКЯ с целью верификации диагноза [1, 4].

Лапароскопическая кистэктомия у пациенток с бесплодием и ЭКЯ при установленном диагнозе на основании патоморфологического заключения рекомендована при размере кист более 3 см с целью уточнения диагноза, улучшения доступа к созревающим фолликулам при ЭКО, исключения отрицательного воздействия содержимого кисты на процесс овуляции и оплодотворения; с целью исключения злокачественного процесса – при любых размерах образования [1, 2, 4, 7].

Оперативное лечение у пациенток с бесплодием и НГЭ среднетяжелой и тяжелой форм исходно не ставит цель достижения спонтанной беременности, а служит лишь подготовительной процедурой, направленной на повышение терапевтической эффективности ЭКО.

Согласно существующим международным рекомендациям после хирургического лечения пациенток с НГЭ III–IV стадии вне зависимости от состояния маточных труб, состояния овариального резерва, возраста наблюдаемых ЭКО является безальтернативным методом преодоления

бесплодия. Это объясняется крайне низкой вероятностью восстановления естественной фертильности в послеоперационном периоде. Применение ЭКО при НГЭ III–IV стадии обеспечивает наступление беременности на начатый стимулированный цикл от 8,3 до 14,9% [1].

В связи с высокой частотой рецидивирования эндометриодных образований яичников и доказанного негативного влияния оперативного лечения на состояние овариального резерва большинство авторов выступают в пользу проведения программ ЭКО в качестве терапии 1-й линии для преодоления бесплодия, ассоциированного с эндометриозом.

По данным P.Vercellini и соавт. (2009 г.), частота наступления беременности почти в 2 раза ниже после повторных оперативных вмешательств по поводу рецидивирования эндометриодных образований яичников [38].

Согласно рекомендациям ESHRE (2014 г.), проведение повторных операций, направленных на восстановление естественной фертильности, при отсутствии абсолютных показаний нецелесообразно и неоправданно затягивает применение ЭКО [4, 30] с рецидивом ЭКЯ.

По данным W.Xing и соавт. (2016 г.), не установлено достоверной разницы в частоте наступления беременности в программах ЭКО среди исследуемых, ранее оперированных по поводу ЭКЯ и с рецидивом образований [46]. В то же время авторы подчеркивают, что пациенткам с ЭКЯ требуется повышенная стартовая доза гонадотропинов и сама стимуляция у них более продолжительная в сравнении с группой исследуемых с НГЭ I–II стадии. В отношении целесообразности проведения предварительной трансвагинальной аспирации содержимого ЭКЯ при рецидиве до проведения программ ЭКО в литературе нет единого мнения. W.Xing и соавт. (2016 г.) не выявили положительного эффекта трансвагинальной аспирации содержимого ЭКЯ перед программой ЭКО на результативность программы и ЧНБ [46]. А.Афлатунский и соавт. (2013 г.), напротив, отмечают положительный эффект предварительной этаноловой склеротерапии для лечения рецидивирующих ЭКЯ, в частности перед проведением программы ЭКО [14].

В обзорной статье Polat и соавт. (2015 г.) подчеркивают, что эндометриоз сам по себе не оказывает негативного влияния на исход программы ЭКО [47]. Аналогичного мнения придерживаются и ряд других ученых, по данным которых эндометриоз не снижает частоту живорожденности, однако обращает на себя внимание меньшее количество полученных ооцитов за один стимулированный цикл [48].

При повторном оперативном вмешательстве на яичниках следует помнить, что возрастает риск выраженного снижения овариального резерва, что представляет определенную трудность в решении репродуктивных проблем. При принятии решения в пользу оперативного лечения рецидивирующего НГЭ, возможно, следует принять решение в пользу создания банка собственных ооцитов или эмбрионов перед хирургическим лечением.

Согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине (ASRM), эндометриоз, сопровождающийся бесплодием, следует рассматривать как заболевание, при котором необходимо разрабатывать план долгосрочного ведения пациентки с использованием медикаментозного лечения (по показаниям) для исключения повторных оперативных вмешательств [4, 5, 30]. Пациентки с рецидивом ЭКЯ требуют персонализированного подхода при выборе тактики ведения с целью достижения желанной беременности. ЭКО представляет собой наиболее эффективный метод преодоления бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, у пациенток с НГЭ среднетяжелой и тяжелой форм, особенно при рецидивирующем течении ЭКЯ.

Заключение

Все данные, имеющиеся в современной литературе, предназначенные для поиска различных возможностей преодоления бесплодия, как в отечественной, так и зарубежной литературе указывают на отсутствие единого мне-

ния. Эндометриоз продолжает оставаться загадочным заболеванием для современной науки. Индивидуальный подход с учетом возраста, состояния овариального резерва, хирургического лечения в анамнезе (количество оперативных вмешательств по поводу НГЭ) позволит выработать персональный подход для каждой субфертильной женщины с целью достижения желанной беременности.

Литература/References

1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. Под ред. Л.В.Адамян. М., 2016.
[Endometrioz: diagnostika, lechenie i rehabilitatsiia. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh. Pod red. L.V.Adamian. Moscow, 2016 (in Russian).]
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей М.: Медицина, 2006.
[Adamian L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriozy. Rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: Meditsina, 2006 (in Russian).]
3. Эндометриоз. Национальные клинические рекомендации. Под ред. Л.В.Адамян. М., 2009.
[Endometrioz. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Pod red. L.V.Adamian. Moscow, 2009 (in Russian).]
4. Бесплодие. Клинические рекомендации. М., 2019.
[Besplodie. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2019 (in Russian).]
5. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. Национальное руководство. Гинекология. 2009; с. 338–40.
[Kulakov V.I., Savel'eva G.M., Manukhin I.B. Natsional'noe rukovodstvo. Ginekologiya. 2009; p. 338–40 (in Russian).]
6. Адамян Л.В., Калинина Е.А., Колотовкина А.В., Коган Е.А. Клинико-эмбриологические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Проблемы репродукции. 2010; 5: 47–51.
[Adamian L.V., Kalinina E.A., Kolotovkina A.V., Kogan E.A. Kliniko-embriologicheskie aspekty endometrioz-assoitsirovannogo besplodiia. Problemy reproduksii. 2010; 5: 47–51 (in Russian).]
7. Краснопольская К.В. Лечение бесплодия при эндометриозе: Взгляд репродуктолога. М., 2019; с. 28–80.
[Krasnopol'skaia K.V. Lechenie besplodiia pri endometrioze: Vzgliad reproduktologa. Moscow, 2019; p. 28–80 (in Russian).]
8. Калинина Е.А., Смольникова В.Ю. Эндометриоз и бесплодие. Проблемы репродукции. 2012; 3: 341–3.
[Kalinina E.A., Smol'nikova V.Iu. Endometrioz i besplodie. Problemy reproduksii. 2012; 3: 341–3 (in Russian).]
9. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2011 и 2012 гг. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки Минздрава России. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». М., 2013.
[Obshchaia zabolevaemost' vzroslogo naseleniia Rossii v 2011 i 2012 gg. Departament analiza, prognoza, razvitiia zdravookhraneniia i meditsinskoj nauki Minzdrava Rossii. FGBU "Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniia". Moscow, 2013 (in Russian).]
10. Хамошина М.Б., Леваков С.А. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. М.: Status Praesens, 2012.
[Khamoshina M.B., Levakov S.A. Endometrioz: mirovoi proryv v medikamentoznom lechenii. Moscow: Status Praesens, 2012 (in Russian).]
11. Оразов М.Р. и др. Факторы риска наружного генитального эндометриоза у женщин в мегаполисе на примере г. Москвы. В сб.: Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». 19–21 мая 2016 г. М., 2016.
[Orazov M.R. et al. Faktory riska naruzhnogo genital'nogo endometrioz a zhenshchin v megapolise na primere g. Moskvy. V sb.: Natsional'nyi kongress "Onkologiya reproduktivnykh organov: ot profilaktiki i rannego vyivleniia k effektivnomu lecheniiu". 19–21 maia 2016 g. Moscow, 2016 (in Russian).]
12. Колотовкина А.В., Калинина Е.А., Коган Е.А. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриоз-ассоциированным бесплодием (обзор литературы). Гинекология. 2012; 14 (4): 74–9.
[Kolotovkina A.V., Kalinina E.A., Kogan E.A. Morfo-functional features of endometrium in patients with endometriosis-associated infertility (literary review). Gynecology. 2012; 14 (4): 74–9 (in Russian).]
13. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Л.: Медицина, 1990; с. 230–6.
[Baskakov V.P. Klinika i lechenie endometrioz a. Leningrad: Meditsina, 1990; p. 230–6 (in Russian).]
14. Консенсус по ведению эндометриоза. Клинические рекомендации. Human Reproduction. 2013; 4: 1–17.
[Konsensus po vedeniiu endometrioz a. Klinicheskie rekomendatsii. Human Reproduction. 2013; 4: 1–17 (in Russian).]
15. Логинова О.Н., Сонова М.М. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2011; 6: 47–53.
[Loginova O.N., Sonova M.M. Endometrioz i besplodie: patofiziologiya i taktika vedeniia. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2011; 6: 47–53 (in Russian).]
16. Aflatoonian A, Rahmani E, Rahsepar M. Assessing the efficacy of aspiration and ethanol injection in recurrent endometrioma before IVF cycle: A randomized clinical trial. Iran J Reprod Med 2013; 11 (3): 179–84.
17. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P et al. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 1074–82.
18. Guo SW Recurrence of endometriosis and its control. Hum Reprod Update 2009; 15: 441–61.
19. Santos-Ribeiro S, Tournaye H, Polyzos NP. Trends in ectopic pregnancy rates following assisted reproductive technologies in the UK: a 12-year nationwide analysis including 160 000 pregnancies. Hum Reprod 2016; 31 (2): 393–402.
20. Cheng LY, Lin PY, Huang FJ et al. Ectopic pregnancy following in vitro fertilization with embryo transfer: A single-center experience during 15 years. Taiwanese J Obstet Gynecol 2015; 54 (5): 541–5.
21. Taylor MM. Endometriosis – a missed malady. AORN J 2003; 77: 298–313.
22. Hummelshoj L et al. Update on endometriosis. Women's Health 2006; 2: 53–6.
23. Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. Drugs 2001; 61: 1735–50.
24. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. Ann NY Acad Sci 2002; 955: 11–22.
25. Bischoff F, Simpson JL. Genetic basis of endometriosis. Ann NY Acad Sci 2004; 1034: 284–99.
26. Lessey DA. Assessment of endometrial receptivity. Fertil Steril 2011; 96: 522–9.
27. Koninckx PR, Ussia A, Donnez J et al. The title is misleading: An opinion paper is not a consensus paper. Hum Reprod 2013; 28 (11): 3161.
28. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. Fertil Steril 2002; 77 (7): 861–70.
29. Rombauts L, McMaster R, Motteram C, Fernando S. Risk of ectopic pregnancy is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 8120 assisted reproduction technology cycles. Hum Reprod 2015; 30 (12): 2846–52.
30. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod 2014; 29 (3): 400–12.
31. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J et al. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. Hum Reprod Update 2010; 16: 651–74.
32. Clinical Practice Guideline SOGC. The materials of 2nd Asian Conference of Endometriosis 2012, Istanbul; The materials of 2nd European Conference of Endometriosis 2012, Italy. J Obstet Gynecol Canada 2010; 6.
33. Danselman GA, Vermeulen N, Becker S et al. European Society Human Reproduction and Embryology. Gul Repro 2014; 29 (3): 400–12.
34. Wimberger P, Grübling N, Riehn A et al. Endometriosis A Chameleon Patients' Perception of Clinical Symptoms, Treatment Strategies and Their Impact on Symptoms. Geburtdshilfe Frauenheilkd 2014; 74 (10): 940–6.
35. Nasu K, Yuge A, Tsuno A et al. Involvement of resistance to apoptosis in the pathogenesis of endometriosis. Histopathol 2009; 24: 1181–92.
36. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A et al. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. J Minim Invasive Gynecol 2006; 13: 281–8.
37. Vignali M, Bianchi S, Candiani M et al. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. J Minim Invasive Gynecol 2005; 12: 508–13.

38. Vercellini P, Barbara G, Abbiati A et al. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: what to do? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146: 15–21.
39. Bulletti C, DeZiegler D, Stefanetti M et al. Endometriosis: absence of recurrence in patients after endometrial ablation. *Hum Reprod* 2001; 16: 2676–9.
40. Blumenfeld Z. Hormonal suppressive therapy for endometriosis may not improve patient health. *Fertil Steril* 2004; 81 (3): 487–92.
41. Tummon I, Asher L, Martin J, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 8–12.
42. Costello MF Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44: 93–102.
43. Kemmann E, Ghazi D, Corsan G, Bohrer MK. Does ovulation stimulation improve fertility in women with minimal/mild endometriosis after laser laparoscopy? *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993; 38 (1): 16–21.
44. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: D004635.
45. Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril* 2017; 107 (3): 537–48. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024
46. Xing W, Lin H, Wu Z et al. Effect of pelvic endometriosis, endometriomas and recurrent endometriomas on ivf-et/icsi outcomes. *Mater Socio-med* 2016; 28 (2): 91–4.
47. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 1148–55.
48. Taylor RN, Yu J, Torres PB et al. Mechanistic and therapeutic implications of angiogenesis in endometriosis. *Reprod Sci* 2009; 16 (2): 140–6.
49. Borrelli GM, Carvalho KI, Kallas EG et al. Chemokines in the pathogenesis of endometriosis and infertility. *J Reprod Immunol*. 2013; 98: 1–9.
50. Bulun SE, Cheng YH, Yin P et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 248: 94–103.
51. Hauzman EE, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Oocyte donation and endometriosis: what are the lessons? *Semin Reprod Med* 2013; 31: 173–7.
52. Sarapik A, Haller-Kikkatalo K, Utt M et al. Serum anti-endometrial antibodies in infertile women – potential risk factor for implantation failure. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 349–57.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Кавтеладзе Елена Варламовна – канд. мед. наук, акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic»

Пухальская Ирина Францевна – акушер-гинеколог, глав. врач ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic»

Шустова Виктория Борисовна – акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic». E-mail: shustova.vik@yandex.ru

Читанова Юрий Сергеевич – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 4itanava@gmail.com

Mekan R. Orazov – PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, People's Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru

Victor E. Radzinsky – Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, People's Friendship University of Russia, Honored science worker of the Russian Federation. E-mail: radzinsky@mail.ru

Marina B. Khamoshina – PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, People's Friendship University of Russia. E-mail: mbax999@yandex.ru

Elena V. Kavteladze – PhD, obstetrician-gynecologist, reproductologist of MedInServis – Center of reproductive medicine and genetics “Nova Clinic”

Irina E. Puhalskaya – obstetrician-gynecologist, head physician of MedInServis – Center of reproductive medicine and genetics “Nova Clinic”

Viktoriya B. Shustova – obstetrician-gynecologist, reproductologist of MedInServis – Center of reproductive medicine and genetics “Nova Clinic”. E-mail: shustova.vik@yandex.ru

Yurii S. Chitanava – Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with Course of Perinatology, People's Friendship University of Russia. E-mail: 4itanava@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019

Витамин D₃ и здоровье женщины

Ю.Э.Доброхотова¹, Е.И.Боровкова^{✉1}, С.А.Залеская¹, В.С.Скальная², И.М.Боровков³, З.С.Зайдиева²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы. 129301, Россия, Москва, ул. Касаткина, д. 7;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉katyanikitina@mail.ru

Аннотация

Обсуждение. Витамин D является важным компонентом, регулирующим кальциевый гомеостаз и многие другие клеточные функции. Гиповитаминоз D ассоциирован с риском развития остеопении, ожирения, сахарного диабета 1 и 2-го типа, злокачественных новообразований и иммунных нарушений. Недостаточное потребление витамина во время беременности повышает риск развития преэклампсии, преждевременных родов, рождения маловесных новорожденных, а также оказывает негативное влияние на здоровье детей и подростков. Клиницисту важно ориентироваться в профилактических и терапевтических схемах назначения препаратов витамина D в зависимости от сывороточного уровня 25(OH)D.

Цель. Установить причины и последствия развития дефицита витамина D и определить способы их коррекции.

Материалы и методы. Для написания обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) за последние 2–15 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. В работе показано, что витамин D оказывает значительное влияние на функционирование органов сердечно-сосудистой, эндокринной, пищеварительной, дыхательной и других систем, а также на перинатальные исходы, что обуславливает необходимость коррекции дефицита витамина. Представлены схемы расчета эффективной лечебной и профилактической доз лекарственных средств в зависимости от концентрации витамина D₃ в сыворотке крови.

Заключение. Предпочтение должно отдаваться холекальциферолу (витамин D₃) в связи с его лучшими абсорбционными свойствами и более эффективным преобразованием в активные метаболиты витамина (класс IIС).

Ключевые слова: гиповитаминоз D, холекальциферол, коррекция дефицита витамина.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А. и др. Витамин D₃ и здоровье женщины. Гинекология. 2019; 21 (1): 44–51. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190235

Review

Vitamin D₃ and women's health

Iuliia E. Dobrokhotova¹, Ekaterina I. Borovkova^{✉1}, Sofya A. Zalesskaya¹, Victoria S. Skalnaya², Ivan M. Borovkov³,

Zulya S. Zaydieva²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

1, Ostrovitianova st., Moscow, 117997, Russian Federation;

²City Clinical Hospital №40 of the Department of Health of Moscow. 7, Kasatkina st., Moscow, 129301, Russian Federation;

³I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, 8, Trubetskaia st., Moscow, 119991, Russian Federation

✉katyanikitina@mail.ru

Abstract

Background. Vitamin D is an essential component that regulates calcium homeostasis and many other cellular functions. Hypovitaminosis D is associated with a risk of osteopenia, obesity, type 1 and type 2 diabetes, malignant neoplasms and immune disorders. Inadequate vitamin D intake during pregnancy increases a risk of pre-eclampsia, preterm birth, low birth weight as well as it has a negative impact on both children's and adolescents' health. It is important for the clinician to be known administrating of vitamin D prophylactic and therapeutic regimens according to serum 25(OH)D levels.

Aim. To determine causes and effects of vitamin D deficiency and to elaborate ways of their correction.

Materials and methods. To write this review a search for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) for the last 2–15 years was conducted. The review includes articles from peer-reviewed literature.

Results. The article shows that vitamin D has a significant impact on both the cardiovascular, endocrine, digestive, respiratory and other systems functioning and perinatal outcomes that necessitates vitamin D deficiency correction. It provides schemes for effective therapeutic and prophylactic drug doses calculating depending on vitamin D₃ blood serum concentration.

Conclusion. Preference should be given to cholecalciferol (vitamin D₃) due to its better absorption properties and more efficient conversion to active vitamin metabolites (class IIС).

Key words: hypovitaminosis D, cholecalciferol, correction of vitamin deficiency.

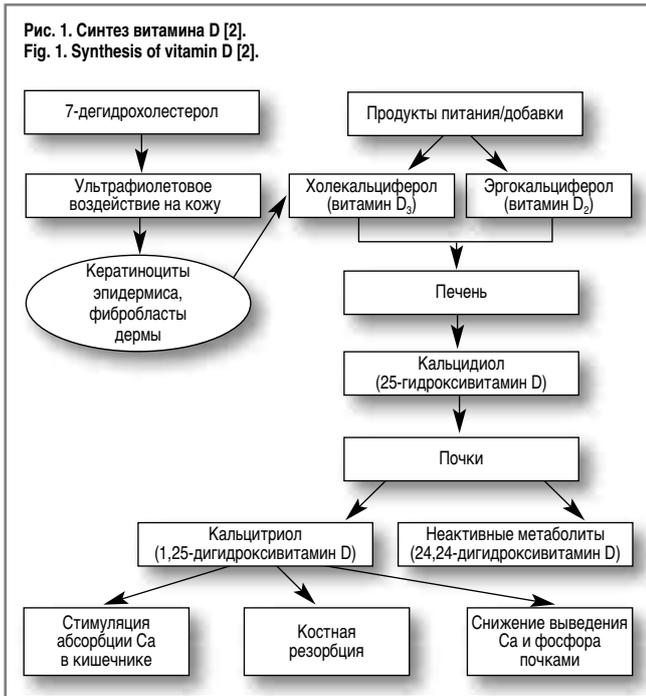
For citation: Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Zalesskaya S.A. et al. Vitamin D₃ and women's health. Gynecology. 2019; 21 (1): 44–51. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190235

Витамин D (кальциферол) является общим термином группы жирорастворимых соединений. Его поступление в организм возможно с продуктами питания (жирные сорта рыбы) и благодаря синтезу в кератиноцитах кожи под действием ультрафиолетовых лучей [1, 2].

Витамин D и его метаболиты играют важную роль, так как участвуют в поддержании гомеостаза кальция. Тяжелый дефицит витамина в настоящее время встречается редко и преимущественно у пациентов с мальабсорбцией. Субклинический гиповитаминоз очень распространен. В Национальном обследовании здоровья и питания (NHANES)

2005–2006 гг. у 41,6% участников старше 20 лет уровень 25(OH)D в сыворотке был ниже 20 нг/мл [1].

Кожный синтез является основным природным источником витамина. Превитамин D₃ образуется неферментативно в коже под воздействием солнечных ультрафиолетовых лучей из 7-дегидрохолестерина, а далее подвергается температурно-зависимой перегруппировке с образованием витамина D₃ (холекальциферол); рис. 1. Эта система работает чрезвычайно эффективно, и кратковременное случайное воздействие ультрафиолета на руки и лицо эквивалентно употреблению 200 МЕ витамина [1, 2]. Длительное



воздействие на кожу солнечного света не приводит к образованию токсичных количеств витамина D₃ из-за фотопреобразования превитамина D₃ и витамина D₃ в неактивные метаболиты (люмистерол, тахистерол, 5,6-трансвитамин D, супрастерол-1 и 2) [2]. Кроме того, солнечный свет вызывает выработку меланина, который снижает синтез витамина.

Образовавшийся в коже или поступивший с пищей витамин D₃ является биологически инертным и требует ферментативного превращения (см. рис. 1). Первый этап происходит в печени под действием фермента 25-гидроксилазы, с образованием 25-гидроксивитамина D [25(OH)D, кальцидиол], основной циркулирующей формой витамина [2]. Второй этап трансформации происходит в почках, где 25-гидроксивитамины D₂ и D₃ в связанном с белком-переносчиком состоянии абсорбируются в почечных канальцах при участии белков кубилина и мегалина [1–3]. Эти белки экспрессируются в проксимальных канальцах почек и являются полилигандными рецепторами, которые облегчают поглощение внеклеточных веществ. Дефицит любого из них приводит к увеличению экскреции витамина D с мочой [4].

В клетках почечных канальцев при воздействии ферментов системы P450 1 α -гидроксилазы (CYP27B1) и 24 α -гидроксилазы (CYP24) происходит гидроксильное окисление 25(OH)D, завершающееся образованием 1,25-дигидроксивитамина D (наиболее активная форма витамина D) или 24,25-дигидроксивитамина D (неактивный метаболит) [4–6]. Фермент 1 α -гидроксилаза также синтезируется клетками желудочно-кишечного тракта, в коже, эндотелии, эпителиальных клетках молочных желез, остеобластах и остеокластах [6]. Пе-

Таблица 1. Причины дефицита витамина D [1, 2]
Table 1. Causes of vitamin D deficiency [1, 2]

Дефицит поступления и всасывания
Диета, мальабсорбция
Перенесенная бариатрическая хирургия, гастрэктомия
Заболевания тонкого кишечника, прием кортикостероидов
Заболевания поджелудочной железы
Снижение кожного синтеза
Недостаточное пребывание на солнце
Использование солнцезащитных кремов
Темная пигментация кожи
Дефект 25-гидроксилазы
Цирроз печени, фунгицидные антибиотики (кетконазол)
Ускоренный катаболизм витамина D в неактивные метаболиты
Прием антиконвульсантов
Снижение уровня витамин-D-связывающего протеина
Нефротический синдром
Дефект 1 α -25-гидроксилирования
Гипопаратиреоз, почечная недостаточность, наследственная форма

риод полураспада кальцидиола составляет 2–3 нед, а кальциферола – 24 ч. Наиболее активной формой является кальцитриол, его период полувыведения не превышает 4–6 ч [2]. Активность ферментов регулируется паратгормоном (стимулирует), концентрацией кальция и фосфора в сыворотке (стимулируют при снижении концентрации) и фактором роста фибробластов 23 – FGF23 (ингибирует) [2, 4, 5].

Пищевой витамин D усваивается энтероцитами посредством образования мицелл и транспортируется в крови в составе хиломикрон. Любые заболевания желудочно-кишечного тракта (целиакия, болезнь Крона, недостаточность поджелудочной железы, муковисцидоз, синдром короткой кишки, холестатическая болезнь печени) приводят к снижению всасываемости витамина [1, 2]. В табл. 1 приведены основные причины развития дефицита витамина D [1, 2].

Изначально дефицит витамина D рассматривался только в качестве причины развития рахита [1]. В течение последнего десятилетия было доказано, что, помимо участия в кальциевом и костном гомеостазе, витамин D регулирует многие клеточные функции. Его рецептор VDR экспрессируется практически во всех ядродержащих клетках, и считывание до 3% генома человека происходит под контролем 1,25-дигидроксивитамина D. В организме человека около 10 тканей, помимо почечной, содержат фермент 1 α -гидроксилазу (CYP27B1), который преобразует витамин D в активную форму [2–4]. В табл. 2, 3 представлены органы и системы, функционирование которых модулирует витамин D [2–4].

Таблица 2. Экспрессия генов под действием витамина D [2–4]
Table 2. Gene expression under the action of vitamin D [2–4]

Ген	Белок	Функция/эффект	VDR
COX1	Циклооксигеназа-1	Синтез простаглицлина	+
TRPV6	Ионный канал TRPV6	Всасывание кальция в кишечнике	+
CALB1	Кальбиндин	Транспорт кальция в кровь	+
OC	Остеокальцин	Минерализация костной ткани, гомеостаз кальция	+
OPN	Остеопонтин	Закрепление клеток на поверхности кости	+/-
CYP24A1	24-гидроксилаза	Дегградация 1,25(OH) ₂ D	+
HDAC	Гистондеацетилаза	Модуляция роста клеток и апоптоза	+
IGFBP	Связывающий белок ИПФР	Усиление действия ИПФР	+
PPARD	Фактор пролиферации пероксисом	Регуляция роста клеток	+

Таблица 3. Органы-мишени для витамина D [2–4] Table 3. Target organs for vitamin D [2–4]		
Система	Процесс	Состояние/заболевание
Гомеостаз кальция	Всасывание кальция в кишечнике, ремоделирование костей скелета	Рахит (дети), остеопороз (взрослые)
Все клетки организма	Регуляция клеточного цикла	Риск развития опухолевых процессов
Иммунная система	Стимуляция макрофагов и синтеза антимикробных пептидов	Риск инфекционных процессов, аутоиммунных заболеваний
β -Клетки поджелудочной железы	Секреция инсулина	Нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром
Сердечно-сосудистая система	Регуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гемостаза, фибринолиза, функции миокарда	Высокорениновая артериальная гипертензия, риск тромбоза, сердечно-сосудистых заболеваний
Мышечная система	Развитие скелетных мышц	Повышенная частота миопатий
Головной мозг	Наличие VDR и 1α -гидроксилазы витамина D в тканях головного мозга	Риск развития заболеваний центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера, Паркинсона), когнитивные нарушения

Генетические полиморфизмы рецептора витамина D

В обзоре менделевского рандомизированного исследования генетических полиморфизмов и по данным рабочей группы Всемирной организации здравоохранения была обнаружена связь между генетически низким уровнем 25(OH) витамина D и риском развития рака яичников [7, 8], рака толстой кишки [9, 10], рассеянным склерозом [7]. Ряд других исследований доказали ассоциацию разных полиморфизмов в гене VDR с риском развития злокачественных новообразований и худшими исходами их лечения [7, 10, 11].

Генетически детерминированный повышенный уровень витамина D (более 40 нг/мл) ассоциирован с риском развития рака поджелудочной железы (относительный риск – ОР 2,12, 95% доверительный интервал – ДИ 1,23–3,64) [9].

Витамин D и сердечно-сосудистая система

В последние годы все чаще признается, что витамин D оказывает значительное влияние на функционирование органов сердечно-сосудистой системы. Эпидемиологические исследования показали, что существует обратная корреляция между уровнем витамина и такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт и гиперлипидемия [1, 2, 12].

Также доказана связь гиповитаминоза D с развитием сахарного диабета [13–15], заболеваниями толстого кишечника [16], частыми респираторными вирусными заболеваниями [17], бронхиальной астмой, пищевой аллергией [18], злокачественными новообразованиями молочных желез, прямой кишки, простаты [19], ожирением и нарушением поведенческих и эмоциональных реакций [20].

Сахарный диабет и витамин D

Витамин D участвует в регуляции углеводного и жирового обмена путем влияния на синтез IRS1 (субстрат рецептора инсулина-1, необходимый для проведения сигнала от рецептора инсулина), IGF (инсулиноподобный фактор роста – ИПФР), PPAR- β (активированный рецептор пролифераторов пероксисом, тип β ; способствует переработке избыточного холестерина) [13].

Существует ряд доказательств наличия связи между диабетом 1 и 2-го типа и дефицитом витамина D [13]. Для диабета 1-го типа зависимость опосредована воздействием витамина D на иммунную систему. Для диабета 2-го типа потенциальные механизмы включают улучшение как активности β -клеток, так и чувствительности тканей к инсулину [13, 14].

Несколько наблюдательных исследований показали, что прием витамина D в раннем детстве снижает последующий риск развития диабета 1-го типа примерно на 30% [13, 15]. На фоне ожирения и диабета 2-го типа в большинстве случаев выявляется сниженный уровень витамина D [15]. Метаанализ 21 проспективного исследования выявил обратную зависимость между уровнями 25(OH)D и риском диабета 2-го типа (ОР 0,62, 95% ДИ 0,54–0,70) [15].

Центральная нервная система и витамин D

Рецептор витамина D (VDR) и фермент 1α -гидроксилаза, который превращает витамин D в его активную форму, экспрессируются в мозге человека [21]. Благодаря своему влиянию на пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз нейронов витамин D может играть важную роль в развитии мозга. Кроме того, было высказано предположение, что пренатальный дефицит витамина D может увеличить риск психоневрологических расстройств, аутизма и шизофрении у детей [21]. Низкие уровни 25-гидроксивитамина D – 25(OH)D – часто обнаруживаются у пациентов с депрессией или болезнью Альцгеймера [22].

Злокачественные новообразования и витамин D

Обсервационные исследования, изучающие взаимосвязь между витамином D и раком молочной железы, сообщают противоречивые результаты. Метаанализ проспективных исследований выявил сильную обратную связь между уровнем витамина в сыворотке и риском развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе, но не в периоде менопаузального перехода [23].

В более крупном исследовании 252 тыс. женщин старше 50 лет со средней концентрацией витамина D 30 нг/мл применение в течение 5,3 года ежедневно витамина D₃ в дозе 2000 МЕ не повлияло на частоту развития инвазивного рака молочной железы и колоректального рака. В то же время нормализация уровня витамина D в крови у пациентов с изначальным гиповитаминозом позволила снизить суммарную частоту развития опухолевых процессов и смертность от них [24].

Смертность и витамин D

Крупномасштабные эпидемиологические исследования свидетельствуют о наличии связи между низким уровнем 25-гидроксивитамина D (менее 20 нг/мл) и высокими показателями смертности. В некоторых рандомизированных исследованиях (особенно у пожилых пациентов с гиповитаминозом) наблюдается умеренное снижение смертности от всех причин после включения в рацион добавок витамина D [25]. У лиц с нормальным исходным уровнем витамина профилактические дозы холекальциферола не влияли на показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [25].

В метаанализе данных 8 проспективных европейских исследований (27 тыс. участников), включивших пациентов со средней концентрацией 25(OH)D 21 нг/мл, наблюдалось увеличение всех причин смертности по сравнению с пациентами, у которых уровень витамина превышал 30 нг/мл (коэффициент 1,67, 95% ДИ 1,44–1,89) [26].

В проспективном исследовании с использованием данных NHANES была выявлена обратная связь между низким уровнем витамина D (менее 21 нг/мл) и общей смертностью, а также смертностью по причине сердечно-сосудистых заболеваний [27].

В рандомизированных исследованиях у пациентов без дефицита витамина D его добавка не приводила к снижению

показателей сердечно-сосудистой смертности. В дополнительном исследовании с использованием данных NHANES была обнаружена значительная положительная связь между уровнями 25(OH)D и риском смертности от рака легких и обратная связь с колоректальным раком [28].

Витамин D и беременность

Оптимальный уровень 25(OH)D в сыворотке при беременности не установлен, но общепринято считать нижней границей нормы показатели в 20 нг/мл (50 нмоль/л). Беременным с дефицитом витамина D, согласно рекомендациям Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG), ежедневно необходимо получать 1000–2000 МЕ (25–50 мкг) витамина D, что безопасно и способствует поддержанию его уровня в крови выше 30 нг/мл [29].

Согласно отчету IOM от 2010 г. рекомендуемая дневная норма витамина D составляет 600 МЕ для всех женщин репродуктивного возраста, в том числе для беременных и кормящих [30]. По заключению Комитета ACOG 2011 г., достаточно регулярного употребления стандартных пренатальных витаминов, содержащих холекальциферол [30]. Большинство пренатальных витаминов содержат 400 МЕ витамина D, в некоторых концентрация колеблется от 200 до 1000 МЕ. К сожалению, многие поливитамины содержат эргокальциферол (витамин D₂), а не холекальциферол (витамин D₃). D₃ легче превращается в активные формы витамина D и более эффективен в повышении уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови.

Дефицит витамина D во время беременности ассоциируется с повышенным риском развития преэклампсии, задержки роста плода, гестационного диабета и преждевременных родов [4, 5].

Исследования *in vitro* показали, что активный и неактивный витамин D снижают пролиферативную активность клеток за счет активации или инактивации регулирующих генов и таким образом влияют на общую пролиферативную активность клеток трофобласта и эмбриона [4].

Антигенпрезентирующие клетки, такие как дендритные клетки, макрофаги, T- и B-лимфоциты, экспрессируют VDR. Таким образом, витамин D может модулировать активность большинства факторов врожденного и приобретенного иммунитета. По данным ряда исследований, дефицит витамина D у беременных повышает вероятность развития у их детей астмы и экземы [4, 31]. Было доказано, что на фоне нормализации потребления витамина во время беременности вероятность развития у детей астмы и астматических бронхитов снижалась [31].

В систематическом обзоре 2018 г., включившем 24 рандомизированных исследования 5400 беременных, было доказано, что дополнительное назначение витамина D привело к снижению частоты рождения маловесных детей (ОР 0,72, 95% ДИ 0,52–0,99), а также показателей антен- и неонатальной смертности [31].

Растет число исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности приема витамина D у беременных женщин [4, 31]. Остается спорным вопрос относительно оптимальной дозы и необходимости ее коррекции по мере увеличения срока гестации. В одном исследовании, включившем 192 беременных арабских женщины (срок 12–16 нед.) с выраженным дефицитом витамина D [уровень 25(OH)D 8,2 нг/мл], назначались добавки витамина в суточной дозе 400, 2000 или 4000 МЕ. Использование 4000 МЕ/сут оказалось наиболее эффективным и способствовало стойкому поддержанию уровня витамина в сыворотке в пределах 32 нг/мл [32].

Дефицит витамина D в перинатальном периоде может приводить к кратковременным (преэклампсия) и долгосрочным последствиям у детей (патология костно-мышечной, иммунной системы, аллергия, ожирение, сахарный диабет 1–2-го типа). Существует несколько обсервационных исследований, предполагающих связь между плохим статусом витамина D у матери и исходом беременности [32]. Например, в метаанализе 31 исследования недостаточные концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке

были связаны с более высоким риском развития гестационного диабета, преэклампсии и преждевременных родов [33].

В большом долгосрочном проспективном исследовании (Avon Longitudinal Study для родителей и детей), в котором участвовали 3960 пар мать–ребенок преимущественно европейского происхождения, концентрация 25(OH)D у матери была измерена во время беременности, а у детей оценивали уровень витамина и проводилась двойная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) в возрасте от 9 до 10 лет [34]. Не было выявлено существенной связи между материнским статусом витамина D во время беременности и минеральной плотностью костей у детей. Однако, по данным другого исследования, было установлено, что дефицит витамина D во время беременности связан с более низкой костной массой у подростков в возрасте 20 лет [35].

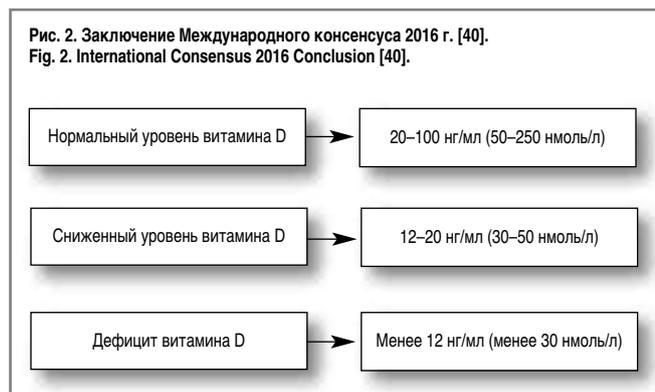
Дополнительное применение витамина D во время беременности снижает риск рождения младенцев с низкой массой тела и частоту преждевременных родов (3,3% против 9,9%, ОР 0,36, 95% ДИ 0,14–0,93) [32]. В метаанализ 2018 г. было включено 24 работы (5405 участников), посвященные сравнению исходов беременности при добавлении витамина D в дозе до 2000, до 4000 МЕ/сут и плацебо. Было доказано, что дополнительное применение витамина D снижало риск рождения гипотрофичного новорожденного (11,5% против 17,1%, ОР 0,72, 95% ДИ 0,52–0,99) [36]. Не было обнаружено значимых различий в показателях смертности – антенатальная, перинатальная (1,8% против 2,2%, ОР 0,72, 95% ДИ 0,47–1,11) и частоте врожденных аномалий (ОР 0,94, 95% ДИ 0,61–1,43). Было доказано, что применение витамина в дозировке до 2000 МЕ в день в большей степени ассоциировано со сниженным риском рождения маловесного ребенка, внутриутробной или неонатальной смертности, тогда как дозы выше 2000 МЕ в день не влияли на данные показатели.

Доказательством влияния витамина D на перинатальные исходы является обнаружение его рецепторов в ткани плаценты. Развитие плацентарных сосудов и правильная перфузия плацентарной крови – основополагающие факторы успешного течения беременности. Хорошо известно, что в основе развития большинства акушерских осложнений (преэклампсия, плацентарная недостаточность) лежит нарушение процессов формирования плаценты (инвазия цитотрофобласта, ангиогенез) [37]. Было обнаружено, что дефицит витамина D ассоциирован с нарушениями плацентации. Компоненты витамина D, включая связывающий его белок (VDBP), витамин D 25-гидроксилаза (CYP2R1), 25-гидроксивитамин D₃-1α-гидроксилаза (CYP27B1), рецептор витамина D (VDR) и 1,25-дигидроксивитамин D₃-24-гидроксилаза (CYP24A1) присутствуют в клетках трофобласта. Было обнаружено, что при нарушении экспрессии трофобластом VDBP, CYP2R1 и VDR усиливается окислительный стресс, лежащий в основе преэклампсии [38]. Недавно проведенные исследования доказали, что витамин D может стимулировать ангиогенез в плаценте, снижать индуцированный ангиотензином II сосудистый спазм и потенцировать вазорелаксацию [39].

Нормативные показатели и методы коррекции дефицита витамина D

Для взрослых, не имеющих возможности ежедневно пребывать на солнце, суточная потребность в добавках витамина D составляет 600–800 МЕ (15–20 мкг). Для пожилых людей и пациентов из группы риска необходимы более высокие дозы витамина [9]. В 2010 г. Институт медицины США выпустил доклад о нормах потребления кальция и витамина D для здоровых людей [23]. Рекомендуемая ежедневная доза витамина D для детей от 1 до 18 лет, беременных и взрослых в возрасте до 70 лет составила 600 МЕ, а для людей старше 70 лет – 800 МЕ.

Специалисты Американского общества гериатрии и Национального фонда остеопороза рекомендуют более высокие ежедневные дозы витамина D (800–1000 МЕ) для людей старше 65 лет с целью предотвращения рисков переломов и падений [1].



Оценки потребности в витамине D варьируются и зависят от региона проживания, характера питания, возраста и утвержденных локальных стандартов. По данным Института медицины США нижней границей нормы считается концентрация 25(OH)D 20 нг/мл (50 нмоль/л) [1, 2, 4, 11], в то время как эксперты Национального фонда остеопороза предлагают принимать за минимальный уровень 30 нг/мл (75 нмоль/л) [11].

Для лиц с нормальной абсорбционной способностью кишечника на каждые 100 МЕ (2,5 мкг) употребленного витамина D₃ концентрация 25(OH)D в сыворотке увеличивается приблизительно на 0,7–1,0 нг/мл (1,75–2,5 нмоль/л). По мере достижения сывороточного уровня 25(OH)D 40 нг/мл (100 нмоль/л) всасывание в кишечнике снижается [2].

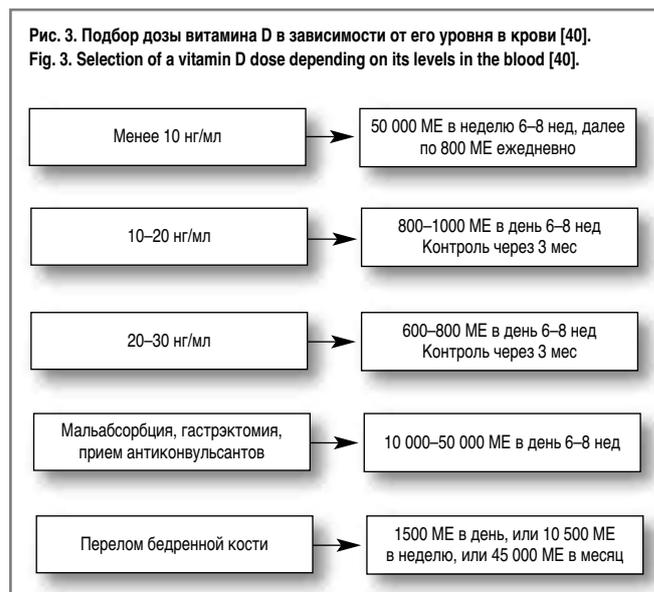
На рис. 2 представлены нормативные показатели концентрации 25(OH)D в крови.

Для пациентов с тяжелым дефицитом витамина D [менее 10 нг/мл (25 нмоль/л), нередко связанные с гипокальциемией и остеомалацией] лечение проводится с применением высоких доз витамина, по 50 000 МЕ (1250 мкг) в неделю в течение 6–8 нед, а затем по 800 МЕ (20 мкг) в день [40]; рис. 3.

При уровне витамина D в сыворотке от 10 до 20 нг/мл показано ежедневное применение 800–1000 МЕ (20–25 мкг). Через 3 мес лечения необходимо повторно оценить концентрацию витамина в крови.

При уровне 25(OH)D 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л) достаточно ежедневное потребление 600–800 МЕ (15–20 мкг) витамина D₃. У пациентов с мальабсорбцией применяют высокие дозы витамина D: от 10 000 до 50 000 МЕ (от 250 до 1250 мкг) в день.

Наиболее эффективным является ежедневный или еженедельный прием добавок с витамином [40]. Возможно и еженедельное однократное применение высоких доз витамина. В одном исследовании была доказана одинаковая эффективность ежедневного применения 1500 МЕ витамина D, еженедельного приема 10 500 МЕ и ежемесячного использования 45 000 МЕ. Однако назначение сверхвысоких доз препарата по 500 000 МЕ ежегодно повышает вероятность переломов и падений [5].



При подборе терапии препаратами витамина D необходимо учитывать возможность резорбции из кишечника. При наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта, потреблении большого количества жирной пищи, мальабсорбции легче из кишечника всасываются водорастворимые мицеллированные формы витамина. Одним из препаратов, доступных на российском рынке, является Аквадетрим, производимый в виде водного раствора, содержащего холекальциферол в 1 мл 15 000 МЕ. Одна капля препарата Аквадетрим содержит 12,5 мкг, или 500 МЕ витамина D₃. Употреблять препарат необходимо с небольшим количеством воды. В табл. 4 представлена схема расчета эффективной лечебной и профилактической доз препарата в зависимости от концентрации витамина D₃ в сыворотке крови.

Заключение

- Витамин D является важным компонентом, регулирующим кальциевый гомеостаз и многие другие клеточные функции. Гиповитаминоз D ассоциирован с риском развития остеопении, ожирения, сахарного диабета 1 и 2-го типа, злокачественных новообразований и иммунных нарушений. Недостаточное потребление витамина во время беременности повышает риск развития преэклампсии, преждевременных родов, рождения маловесных новорожденных, а также оказывает негативное влияние на здоровье детей и подростков.
- Оптимальный сывороточный уровень 25-гидроксивитамина однозначно не определен и составляет в среднем от 20 до 40 нг/мл (от 50 до 100 нмоль/л).
- Причинами развития дефицита витамина D являются недостаточность пребывания на солнце и снижение кишечной

Таблица 4. Подбор дозы водорастворимого витамина D
Table 4. Selection of a water-soluble vitamin D dose

<i>Сывороточный уровень менее 20 нг/мл</i>	
50 000 МЕ еженедельно в течение 8 нед	Аквадетрим 100 капель в неделю или 50 капель 2 раза в неделю 8 недель
150 000 МЕ 1 раз в месяц в течение 3 мес	Аквадетрим 10 мл 1 флакон раз в месяц – курс 3 мес
7 000 МЕ ежедневно, 8 нед	Аквадетрим 14 капель в день, 4–6 нед
<i>Сывороточный уровень 20–29 нг/мл</i>	
50 000 раз еженедельно в течение 8 нед	Аквадетрим 100 капель в неделю или 50 капель 2 раза в неделю
150 000 МЕ однократно	Аквадетрим 1 флакон
7000 МЕ в день, курс 4 нед	Аквадетрим 14 капель в день, 4 нед
<i>Поддержание уровня витамина D больше 30 нг/мл</i>	
1000–2000 МЕ ежедневно	Аквадетрим 2–4 капли в сутки
6000–14 000 МЕ однократно в неделю	Аквадетрим 15–30 капель однократно в неделю

абсорбции пищевого витамина, увеличенный печеночный катаболизм, уменьшенный эндогенный синтез.

- Клинические проявления дефицита витамина D зависят от его тяжести и продолжительности. Умеренный дефицит витамина D [сывороточный 25(OH)D 15–20 нг/мл] протекает бессимптомно. При длительном тяжелом дефиците витамина D происходит снижение всасывания в кишечнике кальция и фосфора, развиваются гипокальциемия, вторичный гиперпаратиреоз, фосфатурия, деминерализация костей.
 - В качестве профилактики гиповитаминоза рекомендовано ежедневное потребление 600–800 МЕ (15–20 мкг) витамина D (2B).
- Пациентам с уровнем витамина в сыворотке менее 10 нг/мл перед назначением терапии необходимо уточнить уровни сывороточного кальция, фосфора, фосфатазы, паратгормона, электролитов, азота мочевины, креатинина и антител к тканевой трансглутаминазе (для исключения целиакии). Лечение проводится высокими дозами витамина D 50 000 МЕ (1250 мкг) перорально 1 раз в неделю в течение 6–8 нед, а затем по 800 МЕ (20 мкг) витамина D₃ в день (1A).
- При сывороточном уровне 25(OH)D в диапазоне от 10 до 20 нг/мл (25–50 нмоль/л) первоначально назначается 800–1000 МЕ (20–25 мкг) в день.
 - При значениях 25(OH)D 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л) изначально рекомендовано 600–800 МЕ (15–20 мкг) витамина D₃ ежедневно.
 - Во время беременности и лактации рекомендовано использовать дополнительно от 600 до 1000 МЕ/сут.
 - Предпочтение должно отдаваться холекальциферолу (витамин D₃) в связи с его лучшими абсорбционными свойствами и более эффективным преобразованием в активные метаболиты витамина (класс ПС).
 - Пациентам с мальабсорбцией, ожирением и заболеваниями желудочно-кишечного тракта предпочтительно назначать водорастворимые формы витамина D (Аквадетрим).
 - Контроль эффективности терапии проводится через 3–4 мес после начала применения добавок.
 - Параллельно с витамином D все пациенты должны ежедневно потреблять кальций (диета, добавка) от 1000 мг (в возрасте от 19 до 70 лет) до 1200 мг (для женщин в возрасте от 51 до 70 лет и всех взрослых 71 года и старше).

Литература/References

1. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev* 2008; 66: S153.
2. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: *Endocrinology*, Jameson JL, De Groot LJ (Eds.), Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010; 1: 1089.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266.
4. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G et al. Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* 2018.
5. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012; 33: 456.
6. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 175.
7. Vaughan-Shaw PG, O'Sullivan F, Farrington SM et al. The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2017; 116: 1092.
8. Ong JS, Cuellar-Partida G, Lu Y et al. Association of vitamin D levels and risk of ovarian cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2016; 45: 1619.
9. Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 81.
10. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst* 2018.
11. Gilbert R, Martin RM, Beynon R et al. Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 319.
12. Manson JE, Cook NR, Lee IM et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 33.
13. Thorsen SU, Mortensen HB, Carstensen B et al. No difference in vitamin D levels between children newly diagnosed with type 1 diabetes and their healthy siblings: a 13-year nationwide Danish study. *Diabetes Care* 2013; 36: e157.
14. Dong JY, Zhang WG, Chen JJ et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2013; 5: 3551.
15. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013; 10: e1001383.
16. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK et al. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2708.
17. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 1624.
18. Castro M, King TS, Kunselman SJ et al. Effect of vitamin D₃ on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 2083.
19. Scragg R, Khaw KT, Toop L et al. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: e182178.
20. Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2010; 33: 1236.
21. Holmøy T, Moen SM. Assessing vitamin D in the central nervous system. *Acta Neurol Scand* 2010; 122 (Suppl. 190): 88–92.
22. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2013; 202: 100.
23. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 123.
24. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317: 1234.
25. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014; 348: g1903.
26. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One* 2017; 12: e0170791.
27. Amer M, Qayyum R. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and all-cause and cardiovascular disease mortality. *Am J Med* 2013; 126: 509.
28. Freedman DM, Looker AC, Abnet CC et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988–2006). *Cancer Res* 2010; 70: 8587.
29. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med* 2015; 12: e1001866.
30. Arshi S, Fallahpour M, Nabavi M et al. The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 404.
31. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 68.
32. Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J et al. Effect of Vitamin D₃ Supplementation During Pregnancy on Risk of Persistent Wheeze in the Offspring: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 353.
33. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal

- outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346: f1169.
34. Lawlor DA, Wills AK, Fraser A et al. Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study. *Lancet* 2013; 381: 2176.
35. Zhu K, Whitehouse AJ, Hart PH et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 1088.
36. Bi WG, Nuyt AM, Weiler H et al. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 635.
37. Gernand AD, Bodnar LM, Klebanoff MA et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and placental vascular pathology in a multicenter US cohort. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 383–8.
38. Ma R, Gu Y, Zhao S et al. Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and pre-eclamptic pregnancies. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: E928–935.
39. Zhong W, Gu B, Gu Y et al. Activation of vitamin D receptor promotes VEGF and CuZn-SOD expression in endothelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 140: 56–62.
40. Munns CF, Shaw N, Kiely M et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 394.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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: katanikitina@mail.ru

Залесская Софья Алексеевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Скальная Виктория Сергеевна – врач акушер-гинеколог КДО ГБУЗ ГКБ №40

Боровков Иван Максимович – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Зайдиева Зуля Семеновна – канд. мед. наук, зав. КДО ГБУЗ ГКБ №40

Iuliia E. Dobrokhotova – PhD, Professor, Head of Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University

Ekaterina I. Borovkova – PhD, Professor, Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: katanikitina@mail.ru

Sofya A. Zalesskaya – Assistant of Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University

Victoria S. Skalnaya – Obstetrician-Gynecologist, City Clinical Hospital №40

Ivan M. Borovkov – Student, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

Zulya S. Zaydieva – PhD, Head of City Clinical Hospital №40

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019

Современные представления об этиологии и патогенезе мастопатии: возможности патогенетического лечения

В.Г.Беспалов^{✉1}, Е.И.Ковалевская²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68;

²ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого». 195251, Россия, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29

[✉]bespalov_niio@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Обзорная статья посвящена современным представлениям об этиологии и патогенезе мастопатии – распространенной женской патологии, а также патогенетическому лечению мастопатии.

Цель. Обоснование новых возможностей патогенетического лечения мастопатии.

Материалы и методы. Проведен анализ отечественной и мировой литературы по направлениям: этиология, патогенез, лечение мастопатии, профилактика рака молочной железы (РМЖ).

Результаты. Мастопатию вызывают десятки этиологических факторов разной природы: генетические, репродуктивные, гормональные, гинекологические болезни, экстрагенитальная патология, факторы внешней среды и стиля жизни, медицинские вмешательства. Этиологические факторы мастопатии в большинстве своем совпадают с факторами риска РМЖ. Недостаток прогестерона, преобладание эстрадиола и хроническая гиперэстрогения, приводящие к гиперпролиферации протокового и долькового эпителия молочных желез, лежат в основе патогенеза мастопатии. Патогенез пролиферативных форм мастопатии и РМЖ имеет общие черты. При пролиферативных и предраковых формах мастопатии риск РМЖ значительно повышается. Хронический дефицит йода – один из распространенных патогенетических путей развития мастопатии. Лекарственный препарат Мамоклам, содержащий органически связанный йод из слоевищ ламинарии, – эффективное и безопасное средство для патогенетического лечения мастопатии.

Заключение. Патогенетическое лечение мастопатии не только улучшает качество жизни больных, но и снижает риск РМЖ.

Ключевые слова: мастопатия, этиология, патогенез, факторы риска, патогенетическое лечение, профилактика рака молочной железы.

Для цитирования: Беспалов В.Г., Ковалевская Е.И. Современные представления об этиологии и патогенезе мастопатии: возможности патогенетического лечения. Гинекология. 2019; 21 (1): 52–58. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190217

Review

Modern conceptions of etiology and pathogenesis of benign breast disease: the possibilities of pathogenetic treatment

Vladimir G. Bespalov^{✉1}, Elizaveta I. Kovalevskaya²

¹N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 68, Saint Petersburg, pos. Pesochnyi, Leningradskaia st., 197758, Russian Federation;

²Saint Petersburg Polytechnic University of Peter the Great. 29, Politekhnikheskaia st., Saint Petersburg, 195251, Russian Federation

[✉]bespalov_niio@mail.ru

Abstract

Relevance. The review article is devoted to modern conceptions of etiology and pathogenesis of benign breast disease (BBD), a common female pathology, as well as the pathogenetic treatment of BBD.

Aim. Substantiation of the new possibilities of the pathogenetic treatment of BBD.

Materials and methods. It was conducted the analysis of domestic and world literature in the following areas: etiology, pathogenesis, treatment of BBD, prevention of breast cancer (BC).

Results. Dozens of etiological factors of various natures cause BBD: genetic, reproductive, hormonal, gynecological diseases, extragenital pathology, environment and life-style, medical interventions. The etiological factors of BBD mostly coincide with the risk factors of BC. The lack of progesterone, the predominance of estradiol and chronic hyperestrogenemia, leading to hyperproliferation of the ductal and lobular epithelium of the mammary glands, underlie the pathogenesis of BBD. The pathogenesis of proliferative forms of BBD and BC have common features. In patients with proliferative and precancerous forms of BBD, the risk of BC increases significantly. Chronic iodine deficiency is one of the common pathogenetic pathways for the development of BBD. The drug mamoclam containing organically bound iodine from laminaria thallus is an effective and safe remedy for the pathogenetic treatment of BBD.

Conclusion. Pathogenetic treatment of BBD not only improves the quality of life of patients, but also reduces the risk of BC.

Key words: benign breast disease, etiology, pathogenesis, risk factors, pathogenetic treatment, prevention of breast cancer.

For citation: Bespalov V.G., Kovalevskaya E.I. Modern conceptions of etiology and pathogenesis of benign breast disease: the possibilities of pathogenetic treatment. Gynecology. 2019; 21 (1): 52–58. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190217

Мастопатия является наиболее частым женским заболеванием. Мастопатия встречается примерно у каждой 4-й женщины в возрасте до 30 лет, у 50–60% женщин в возрасте 30–50 лет, у 20% женщин менопаузального возраста; пик заболеваемости приходится на женщин репродуктивного возраста 35–45 лет [1, 2]. В России чаще всего используют термин «мастопатия» [1], за рубежом – «доброкачественная болезнь груди» [3]. Термином «мастопатия» обозначают доброкачественную патологию молочных желез, развивающуюся вне периода беременности и лактации.

В России принята следующая классификация мастопатии:

1) диффузная в виде 4 типов – с преобладанием железистого, фиброзного или кистозного компонента и смешанная;

2) диффузно-узловая;

3) узловая;

4) доброкачественные узловое образования – фибroadеномы, кисты, липомы, листовидные фибroadеномы, атеромы, липогранулемы, гамартромы, сосудистые опухоли, галактоцеле [4].

Нет единой точки зрения по вопросу лечения мастопатии. С одной стороны, существует проблема гипердиагностики мастопатии и полипрагмазии, когда врачи назначают пациентке разнообразные лекарственные препараты и немедикаментозные средства. С другой – существует и явная недооценка проблемы мастопатии, когда врачи считают, что раз мастопатия имеется более чем у 1/2 женской популяции, нет необходимости лечить данную патологию.

Таблица 1. Этиологические факторы мастопатии
Table 1. Etiological factors of mastopathy

Группа	Факторы, способствующие развитию мастопатии
Генетические	У кровных родственников больных РМЖ, у носителей мутантных генов BRCA1 и BRCA2 чаще встречаются мастопатия, пролиферативные и предраковые формы мастопатии, выше маммографическая плотность; полиморфизм генов биосинтеза половых гормонов
Репродуктивные	Раннее менархе, низкая частота родов, низкая частота первой беременности, закончившейся родами, высокая частота искусственных абортов, отсутствие или короткий период грудного вскармливания; высокая маммографическая плотность в позднем репродуктивном и менопаузальном возрасте
Гормональные	Гиперэстрогения, локальная гиперэстрогения, дефицит прогестерона в лютеиновой фазе, гиперпролактинемия, субклинический и клинический гипотиреоз
Гинекологические болезни	Гиперпролиферация, атипия, carcinoma in situ протокового и долькового эпителия молочных желез; нарушения менструального цикла, кисты яичников, миомы матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, синдром поликистозных яичников
Экстрагенитальная патология	Ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, болезни печени, болезни щитовидной железы, врожденная дисфункция коры надпочечников
Внешней среды и стиля жизни	Питание так называемого западного типа: избыток жиров, калорий, животных белков, алкоголя, недостаток овощей и фруктов, пищевых волокон; депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены; хронические стрессы; фрустрирующие ситуации: неудовлетворенность положением в обществе, конфликты; гиподинамия; сексуальная неудовлетворенность
Медицинские вмешательства	Облучение грудной клетки, менопаузальная гормональная терапия

Однако с таким симптомом мастопатии, как масталгия, во многих случаях значительно ухудшающим качество жизни, в России сталкиваются около 25 млн женщин [5]. Метаанализ 32 эпидемиологических ретроспективных и проспективных исследований показал, что при непролиферативных формах мастопатии относительный риск рака молочной железы (РМЖ) статистически недостоверно повышался до 1,17, при пролиферативных формах без атипии и с атипией – статистически достоверно повышался соответственно до 1,76 и 3,93 [6]. Поэтому актуальным является разработка четких показаний для лечения пациенток с различными формами мастопатии, направленных как на улучшение качества жизни, так и на борьбу с РМЖ. Среди всех форм мастопатии непролиферативные составляют примерно 70%, пролиферативные без атипии – около 30%, пролиферативные с атипией – 4–5% [7, 8]. По примерным оценкам в России около 30 млн женщин страдают мастопатией, следовательно, не менее 10 млн российских женщин с пролиферативными формами мастопатии и особенно с атипией нуждаются в лечении мастопатии с целью снижения риска РМЖ. Если добиться улучшения качества жизни у больных мастопатией можно и с помощью симптоматических средств, то снизить риск РМЖ может только длительная патогенетическая терапия.

Этиологические факторы мастопатии

Мастопатия – полиэтиологическое заболевание. Многолетние исследования отечественных и зарубежных авторов выявили десятки этиологических факторов различной природы, вызывающих мастопатию [9–18], которые суммированы в табл. 1.

Однако главной причиной высокой распространенности мастопатии является так называемый эколого-репродуктивный диссонанс или изменение акушерского портрета женщины, характерное для экономически развитых стран. До середины XX в. менархе у девочек наступало примерно в 17 лет, а менопауза у женщин – в 40 лет, а сейчас – соответственно в 12–14 и 50–52 года. Сегодня большая часть женщин рожают не более 1–2 детей, тогда как раньше роды были более частыми, а срок кормления грудью – более длительным. В связи с этим период репродуктивного возраста женщины увеличился в 2 раза, в среднем с 20 до 40 лет, а количество менструальных циклов на протяжении жизни выросло в 4 раза – в среднем со 100 до 400; современная женщина испытывает значительно более длительное воздействие эстрогенов [19, 20].

Патогенез мастопатии

В основе патогенеза мастопатии лежат сложные механизмы взаимодействия всех систем женского организма и прежде всего гормонального статуса. Мастопатия является гормонально зависимым заболеванием, характеризующимся дисбалансом в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой си-

стеме. Молочные железы наиболее восприимчивы к изменению гормонального гомеостаза среди всех органов репродуктивной системы. На функционирование молочных желез влияет как минимум 15 гормонов. В их число входят фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, эстриол, эстрон, прогестерон, пролактин, лютеинизирующий гормон, плацентарный лактоген, андрогены, тиреотропный гормон, тироксин, трийодтиронин, адренкортикотропный гормон, кортизол, соматотропный гормон [1, 3, 18, 20, 21]. Нарушения работы этой сложной гормональной системы приводят к развитию мастопатии, которую можно рассматривать как биомаркер неблагоприятного гормонального фона.

Нарушение ритма секреции гонадотропных гормонов влечет за собой гормональный дисбаланс, прежде всего гиперэстрогению. Это расстройство является определяющим в патогенезе мастопатии. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового и альвеолярного эпителия, а также соединительнотканной стромы. Проллиферативное действие эстрогенов на молочные железы осуществляется тремя путями:

- прямая стимуляция клеточной пролиферации за счет взаимодействия эстрадиола, связывающегося с эстрогеным рецептором, с ядерной ДНК;
- непряная стимуляция за счет индукции синтеза факторов роста, влияющих на эпителий ауто- и паракринными путями;
- в результате отрицательной обратной связи, в которой эстрогены нивелируют эффекты ингибирующих факторов роста.

Важнейшим звеном патогенеза мастопатии является недостаток прогестерона. Прогестерон ограничивает влияние эстрогенов на молочные железы несколькими путями:

- стимулирует продукцию ферментов 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, которые окисляют эстрадиол в менее активный эстрон и затем превращают его в неактивный эстрогена сульфат;
- снижает экспрессию эстрогеновых рецепторов;
- вызывает созревание и дифференцировку эпителия альвеол;
- вызывает апоптоз посредством модуляции гена p53;
- модулирует митогенные протоонкогены.

Нередко мастопатия встречается у женщин с овulatoryными циклами и нормальной репродуктивной функцией. В таких случаях возникновение патологии больше зависит от состояния рецепторов половых гормонов в тканях молочных желез, местного гормонального дисбаланса, а не от количества гормонов в плазме крови. Жировая ткань молочных желез выступает в качестве депо эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Превращение андрогенов в эстрадиол и эстрон происходит под действием ароматазы. С возрастом этот процесс усиливается, что может быть одной из причин роста заболеваемости мастопатией с увеличением возраста женщин [1, 3, 11, 18, 21]. Таким образом, недостаток прогестерона, преобладание эстрадиола и хроническая ги-

перэстрогения лежат в основе патогенеза мастопатии. Соотношение пролиферативных и антипролиферативных гормональных сигналов эстрогенов и прогестерона вносит значимый вклад в развитие мастопатии.

Развитие гиперпластических процессов в ткани молочных желез развивается более чем у 1/2 пациенток с гиперпролактинемией. Гиперпролактинемия является свидетельством нарушения гипоталамо-гипофизарной функции. Повышенная секреция пролактина может быть вызвана различными физиологическими и патологическими состояниями, опухолями гипофиза, приемом некоторых лекарств. Избыток пролактина оказывает стимулирующее действие на пролиферативные процессы в тканях молочных желез путем увеличения содержания рецепторов эстрадиола и повышения чувствительности клеток к действию эстрогенов. Гиперпролактинемия вызывает овуляторные и ановуляторные расстройства менструального цикла. С повышенным уровнем пролактина ассоциированы предменструальный синдром, масталгия, дисменорея [1, 5, 21].

Все названные нарушения приводят к единому патогенетическому следствию: избыточной пролиферации протокового и долькового эпителия, а также соединительной ткани молочных желез. Гиперпролиферация эпителия протоков и долек приводит к диффузным уплотнениям, закупорке протоков, дуктэктазии, формированию кист, а разрастание соединительной ткани вызывает фиброз стромы. Морфологические изменения при мастопатии прогрессируют постепенно. Вначале появляются диффузные изменения в виде эктазии протоков, образования кист, фиброза стромы. Затем появляются очаговые узлы на фоне диффузной патологии. Затем в узлах появляется гиперпролиферация эпителия в протоках или дольке. Выделяют эпителиальный, миоэпителиальный и фиброэпителиальный типы пролиферации. На следующей стадии трансформации в пролифератах появляются атипичные клетки.

Предрак молочных желез – морфологическое понятие. К основным формам предраковых изменений относят протоковую атипичную гиперплазию эпителия и протоковую карциному *in situ*; дольковую атипичную гиперплазию эпителия и дольковую карциному *in situ*. При непролиферативных формах мастопатии в просветах железистых полостей отсутствуют разрастания эпителия. При обычной гиперплазии эпителия наблюдаются очаги разрастания нормального эпителия в протоках или дольках. При атипичной гиперплазии эпителия наблюдаются скопления атипичных клеток в протоках или дольках. При протоковой карциноме *in situ* и дольковой карциноме *in situ* скопления клеток в протоках или дольках приобретают признаки нефилтратирующего рака. К предраковым изменениям относят также склерозирующий аденоз, при котором наблюдаются различные пролиферативные изменения, включающие разрастания мелких желез, протоковую гиперплазию, фиброзные разрастания стромы, микрокальцинаты; и радиальный рубец, при этом преобладает фиброэластическая ткань, внутри которой видны радиально расходящиеся протоки с гиперплазией эпителия, кисты, микрокальцинаты [22–24].

Взаимосвязь мастопатии с РМЖ

Мастопатия как отдельная нозологическая единица была описана в середине XIX в., и долгое время это заболевание считалось предраковой патологией, предшествующей возникновению РМЖ. В настоящее время взгляды на мастопатию претерпели изменения, в целом данная патология не является предраком. Однако связь мастопатии с РМЖ, безусловно, есть. Неуклонный рост заболеваемости РМЖ, начавшийся в середине XX в., во многих странах сопровождался параллельным ростом распространенности мастопатии. По данным GLOBOCAN 2018, практически во всех странах заболеваемость РМЖ растет; в 2018 г. в женской популяции от 0 до 74 лет в среднем в мире кумулятивный риск заболеть РМЖ составил 5%, а в экономически развитых странах – от 9 до 10%. В 2018 г. стандартизованная заболеваемость РМЖ на 100 тыс. женщин в Северной Америке, Се-

верной Европе, Западной Европе и Австралии составляла от 85 до 94, тогда как в Южно-Центральной Азии, Средней Африке, Центральной Америке и Восточной Азии – от 26 до 39 [25]. В странах с высоким уровнем заболеваемости РМЖ высока распространенность и мастопатии; в странах с более низкой заболеваемостью РМЖ у женщин реже встречается и мастопатия. В России РМЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин. В 2017 г. в России зарегистрировано 70 569 новых случаев РМЖ, что составило 21,1% в структуре онкологической заболеваемости женщин; стандартизованный показатель заболеваемости составил 51,95 на 100 тыс. женщин, за 10 лет данный показатель вырос на 22,68% – рост на 2,02% в год [26].

Приведенные в табл. 1 этиологические факторы мастопатии в большинстве своем совпадают с факторами риска РМЖ [27, 28]. Как и мастопатия, РМЖ – полиэтиологическое заболевание. К настоящему времени идентифицировано более 120 факторов риска, которые приводят к развитию РМЖ; по значимости на первом месте находятся генетические факторы (семейный РМЖ – генетические мутации в умеренно и низкопенетрантных генах, и наследственный РМЖ – мутации в генах BRCA и других генах с высокой пенетрантностью); на втором месте – наличие гиперпролиферации и предраковых изменений протокового и долькового эпителия молочных желез [4, 27–35]. Как сказано выше, генетические факторы и гиперпролиферация с атипией являются значимыми этиологическими факторами и мастопатии. На третьем месте по значимости среди факторов риска РМЖ находится высокая маммографическая плотность у женщин позднего репродуктивного и менопаузального возраста.

Маммографическая плотность является независимым и сильным фактором, увеличивающим риск развития РМЖ в 3–6 раз. Высокая маммографическая плотность уступает по степени повышения риска лишь носительству мутантных генов BRCA и наличию предраковых изменений в ткани молочных желез. Метаанализ 42 исследований, в которых участвовали 226 тыс. женщин, не болеющих РМЖ, и 14 тыс. больных РМЖ, выявил прямую зависимость между степенью повышения маммографической плотности и риском РМЖ: при маммографической плотности 5–25% относительный риск РМЖ составил 1,79, 25–49% – 2,11, 50–74% – 2,92, 75% и выше – 4,64. Метаанализ 6 исследований, в которых участвовали 3 тыс. больных РМЖ, выявил, что при каждом увеличении маммографической плотности на 25% риск РМЖ повышается в 1,73 раза. Увеличение маммографической плотности также повышает риск пролиферативных форм мастопатии и предраковых изменений молочной железы. При сочетании пролиферативной формы мастопатии с высокой маммографической плотностью в возрастных группах 35–74 лет риск РМЖ повышается на 9–28%; при маммографической плотности более 25% риск развития пролиферативной формы мастопатии повышается в 2 раза; при маммографической плотности более 75% по сравнению с 0% относительный риск пролиферативной формы мастопатии составляет 14, а пролиферативной мастопатии с атипией и/или карциномы *in situ* – 9 [35–38].

Проллиферативные формы мастопатии и РМЖ имеют общие патогенетические пути:

- формирование в ткани молочных желез очагов с избыточным содержанием в эпителии эстрогенных рецепторов;
- увеличение содержания α -эстрогенных рецепторов, изменение относительного содержания α - и β -эстрогенных рецепторов, A- и B-прогестероновых рецепторов;
- повышение чувствительности эпителия к эстрадиолу;
- активация комплекса циклинзависимых киназ, α -трансформирующего и эпидермального факторов роста;
- усиление пролиферативной активности эпителия;
- нарушение процессов апоптоза;
- усиление васкуляризации паренхимы [1, 27, 32].

Имеются четыре группы доказательств связи мастопатии с РМЖ:

- 1) у мастопатии и РМЖ общие факторы риска;
- 2) патогенез мастопатии и РМЖ имеет общие черты, ключевую роль играет гиперэстрогения и гиперпролиферация протокового и долькового эпителия молочных желез;
- 3) при мастэктомии по поводу РМЖ в окружающей ткани часто обнаруживаются морфологические проявления мастопатии и предраковые изменения;
- 4) в эпидемиологических исследованиях у больных РМЖ доказана связь с предшествующей мастопатией [39].

Патогенетическое лечение мастопатии

На сегодняшний день нет общепринятых стандартов лечения мастопатии. В лечении мастопатии применяются диетотерапия, психологическая коррекция, гормональные препараты, негормональные средства, такие как витамины, минералы, гепатопротекторы, мочегонные, ферментные препараты, иммунокорректоры, адаптогены, нестероидные противовоспалительные препараты, фитопрепараты [1, 3, 7, 11, 13, 15, 18]. К общим недостаткам большинства применяемых сегодня средств можно отнести невысокую эффективность, побочные и токсические действия, необходимость применения в виде комплекса с другими средствами, направленность только на облегчение патологической симптоматики, а не на патогенетические пути, приводящие к развитию мастопатии и повышающие риск РМЖ. Между тем только патогенетическое лечение мастопатии направлено на профилактику РМЖ [1, 3, 5, 40].

Патогенетическое лечебное действие у пациенток с мастопатией могут оказывать эстроген-гестагенные комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Изучены дополнительные неконтрацептивные лечебные и профилактические эффекты КОК. К примеру, известно о снижении риска рака яичников и рака эндометрия при длительном использовании КОК. Купирование предменструальной масталгии также является так называемым дополнительным неконтрацептивным положительным эффектом КОК [41]. В России зарегистрировано большое количество разнообразных КОК с гестагенными компонентами II и III поколений, производными 19-нортестостерона и 17-гидроксипрогестерона. Особый интерес вызывает комбинация нового поколения – этинилэстрадиола с дроспиреноном. Учитывая, что дроспиренон близок по фармакологическому профилю к прогестерону, назначение КОК с этим прогестагеном нормализует гормональный профиль. Имеется опыт клинического наблюдения больных мастопатией, принимавших дроспиренонсодержащие КОК (препарат Мидиана); через 6 мес приема препарата число больных с масталгией сократилось с 95 до 28% [42]. Выявлена обратная зависимость между приемом КОК и риском развития мастопатии, особенно пролиферативных форм, наибольшее прогрессивное снижение при длительном использовании КОК наблюдалось для пролиферативной мастопатии без гистологической атипии, относительный риск составил 0,64 [43].

Патогенетическое лечебное действие у пациенток с мастопатией оказывает местный лекарственный препарат, содержащий микронизированный прогестерон (гель Прожестожель). При нанесении терапевтических доз микронизированного прогестерона на кожу молочных желез до 10% прогестерона проникает через кожу, при этом концентрация прогестерона в ткани молочных желез становится в 10 раз выше, чем в общем кровотоке; препарат устраняет локальную гиперэстрогению и в результате оказывает антипролиферативное действие в тканях молочных желез [44, 45]. Проведено общероссийское многоцентровое исследование, в которое были набраны 798 пациенток с установленным диагнозом мастопатии; оценивали динамику симптомов с помощью визуальной аналоговой шкалы боли и ультразвукового исследования молочных желез; монотерапия гелем микронизированного прогестерона значительно уменьшала выраженность боли, а также частоту диффузных, узловых уплотнений и кистозных образований [46]. Отсутствие общего воздействия на организм является ценной особенностью трансдермального микронизированного прогестерона, исключающей развитие побочных эффектов, характерных для системной гормонотерапии [47].

Роль дефицита йода в патогенезе доброкачественной патологии молочных желез и применение лекарственного препарата Мамоклам для патогенетического лечения мастопатии

Йод – эссенциальный микронутриент, его ежедневное поступление с пищей имеет большое значение для поддержания здоровья, так как организм человека не в состоянии продуцировать самостоятельно, а также накапливать йод, и при хроническом дефиците йода развивается ряд патологических расстройств, в том числе мастопатия [48]. Ежедневная потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния. Суточная потребность в йоде согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [49] приведена в табл. 2.

По оценке Всемирной организации здравоохранения более 2 млрд жителей Земли имеют недостаток йода в питании, приводящий к развитию йододефицитных заболеваний, которые являются самой распространенной неинфекционной патологией в мире [50]. В России проблема йодного дефицита стоит наиболее остро, так как не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску йододефицитных заболеваний. Исследования содержания микроэлементов в почве, проведенные еще в 1960-х годах, показали, что подавляющая часть территории России обеднена йодом; по данным эпидемиологических исследований, начатых в конце 1990-х годов и продолжающихся по настоящее время, на всей территории России определяется умеренный и легкий йодный дефицит, не менее 60% населения страдают от проживания в условиях с природным дефицитом йода [51].

Йод нормализует биосинтез эстрогенов и прогестерона, стимулирует выделение гипофизом лютеинизирующего гормона, способствуя овуляции при ановуляторных циклах или более активной функции желтого тела в случае его недостаточности. Йод также ингибирует эстрогенпродуцирующую функцию яичников. Поступающий с пищей йод накапливается не только щитовидной железой, но и молочными железами, так как эти два органа во время эмбрионального развития происходят из одного эктодермального ростка. В тканях молочных желез обнаружены рецепторы к трийодтиронину. При попадании в молочные железы йод связывается с липидами, регулирующими процессы пролиферации клеток; оказывает антиоксидантное действие. Йод нормализует менструальный цикл [52, 53]. Поэтому хронический дефицит йода в питании способствует развитию мастопатии. По данным эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований йод снижает риск РМЖ [54–57].

Йод накапливается в ткани молочных желез, но только при приеме в супрафизиологических дозах. Неорганические соединения йода – ксенобиотики для организма человека; при небольшом превышении дозы неорганического йода быстро возникает передозировка, а при длительном его потреблении даже в физиологических дозах имеется высокий риск развития йодизма (кожная сыпь, выделения из носа, изжога, синдром раздраженного кишечника и др.), а также токсического повреждения печени, почек и развития йодиндуцированной патологии щитовидной железы. Более физиологичным и безопасным, хотя и более дорогим, является использование органического йода морских водорослей. Органический йод водорослей находится в связанном состоянии, в химические реакции с органическими веществами организма не вступает; всасывается из кишечника в виде йодаминокислот, поступает через воротную вену в гепатоциты, где под действием ферментов дейодиназ отщепляется от аминокислоты, затем поступает в кровь и щитовидную железу. Механизм регулирования метаболизма органического йода контролируется через систему гомеостаза, и расщепление органического йода идет строго индивидуально: организм получает йода ровно столько, сколько ему нужно; излишняя часть йодированных аминокислот при участии трансфераз печени превращается в глюкуроны, через желчные пути поступает обратно в ки-

Таблица 2. Суточная потребность в йоде в зависимости от возраста и физиологического состояния
Table 2. Daily need for iodine according to age and physiological state

Группа	Потребность в йоде, мкг/сут
Дети дошкольного возраста: с рождения до 6 лет	90
Дети школьного возраста: от 7 до 12 лет	120
Взрослые и подростки старше 12 лет	150
Пожилые люди	100
Беременные и кормящие женщины	250

шечник и выводится из организма, излишний органический йод без метаболических изменений выводится из организма с мочой, поэтому при потреблении органического йода не развиваются какие-либо негативные последствия [51, 58].

Хронический дефицит йода в питании приводит к развитию эндемического зоба, субклинического и клинического гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита, повышает в крови уровни тиреотропного гормона и тиреоглобулина [51]. В эпидемиологических исследованиях выявлено, что у больных мастопатией чаще, чем в общей популяции, встречаются болезни щитовидной железы – от 9 до 50% и более [1, 59]. Гипофункция щитовидной железы повышает риск возникновения мастопатии по сравнению со здоровыми женщинами в 4 раза. Патология щитовидной железы может быть причиной преждевременного полового созревания, аменореи, галактореи, бесплодия. Тиреотропин-рилизинг-гормон гипоталамуса стимулирует выработку не только тиреотропного гормона, но и пролактина гипофиза. Недостаток тиреоидных гормонов снижает чувствительность яичников к гонадотропным гормонам гипофиза, нарушает процесс превращения эстрадиола в эстрон, вызывает недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла [1].

Лекарственный препарат Мамоклам производят по специальной технологии из слоевищ бурой морской водоросли ламинарии. Мамоклам содержит йод в органически связанной форме, что делает его эффективным и безопасным средством для патогенетического лечения мастопатии. Показания для применения Мамоклама – лечение мастопатии как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии. Мамоклам оказывает лечебный эффект при фиброзно-кистозной болезни молочных желез (мастопатии). Уменьшает проявления масталгии, предменструального синдрома, приводит к регрессии кист, нормализует процессы пролиферации эпителия молочных желез. Йод в составе Мамоклама находится в составе моно- и дейодаминоксилот, в основном в виде моно- и дейодитирозина. В 1 таблетке Мамоклама содержится не менее 100 мкг йода. Суточная доза Мамоклама составляет 3–6 таблеток, при этом в организм поступает 200–400% от адекватного суточного потребления йода, чем обеспечивается главное требование лечения мастопатии йодосодержащими препаратами: назначение йода в супрафизиологических дозах. Продолжительность курса лечения – от 1 до 3 мес [60].

Высокая эффективность Мамоклама в лечении мастопатии, а также безопасность доказаны в многоцентровом клиническом исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова»; ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России; диагностическом центре «Клиника женского здоровья» (Москва). Клиническое изучение, а также практический опыт применения Мамоклама позволяют заключить, что это специальное лекарственное средство для патогенетического лечения распространенной женской патологии – мастопатии; клиническая эффективность в лечении мастопатии – до 90%; это негормональное лекарственное средство растительного происхождения, имеет благоприятный профиль безопасности; может использоваться как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими средствами; не только улучшает качество жизни больных мастопатией, но и снижает риск РМЖ; может применяться в течение длительного времени, что важно для профилактики РМЖ [60].

Заключение

Мастопатия – биомаркер гормонального (на уровне организма) и тканевого (на уровне молочных желез) неблагополучия. Множественные этиологические факторы нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию эпителия в ткани молочных желез, что лежит в основе патогенеза мастопатии. Этиологические факторы мастопатии и факторы риска РМЖ в большинстве своем совпадают. В патогенезе пролиферативных форм мастопатии и РМЖ много общего. Патогенетическое лечение мастопатии направлено не только на улучшение качества жизни, но и на профилактику РМЖ. Патогенетическое лечение мастопатии лекарственным препаратом Мамоклам оказывает лечебное действие у пациенток с мастопатией и при длительном применении снижает риск РМЖ.

Literature/References

1. *Мастопатии*. Под ред. А.Д.Каприна, Н.И.Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
[Mastopatii. Pod red. A.D.Kaprina, N.I.Rozhkovej. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
2. Хамошина М.Б., Паренкова И.А. Не игнорировать мастопатию – не допускать рака. Новый вектор тактики при мастопатии: активная профилактика: информационное письмо. Под ред. В.Е.Радзинского, Н.И.Рожковой. М.: StatusPraesens, 2016.
[Hamoshina M.B., Parenkova I.A. Ne ignorirovat' mastopatiyu – ne dopuskat' raka. Novyj vektor taktiki pri mastopatii: aktivnaya profilaktika: informacionnoe pis'mo. Pod red. V.E.Radzinskogo, N.I.Rozhkovej. Moscow: StatusPraesens, 2016 (in Russian).]
3. Orr B, Kelley JL. Benign breast diseases: evaluation and management. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59 (4): 710–26.
4. *Маммология: национальное руководство*. Под ред. А.Д.Каприна, Н.И.Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
[Mammologiya: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. A.D.Kaprina, N.I.Rozhkovej. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
5. Андреева Е.Н., Рожкова Н.И., Соколова Д.А. Доброкачественные дисплазии молочных желез: патогенетический вектор лечения. Обзор исследований, клинические рекомендации: информационный бюллетень. М.: StatusPraesens, 2016.
[Andreeva E.N., Rozhkova N.I., Sokolova D.A. Dobrokachestvennye displazii molochnyh zhelez: patogeneticheskij vektor lecheniya. Obzor issledovanij, klinicheskie rekomendacii: informacionnyj byulleten'. Moscow: StatusPraesens, 2016 (in Russian).]
6. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149 (3): 569–75.
7. *Доброкачественные заболевания молочной железы*. Под ред. А.Д.Каприна, Н.И.Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
[Dobrokachestvennye zabolevaniya molochnoj zhelezy. Pod red. A.D.Kaprina, N.I.Rozhkovej. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
8. Socolov D, Anghelache I, Plea C et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2015; 119 (1): 135–40.
9. Горюшина О.Г. *Мастопатия*. Под ред. В.Ф.Семиглазова. СПб.: Карэ, 2000.
[Goryushina O.G. Mastopatiya. Pod red. V.F.Semiglazova. Saint Petersburg: Kareh, 2000 (in Russian).]
10. Мустафин Ч.К., Кузнецова С.В. Дисгормональные болезни молочной железы. Под ред. Е.Г.Пинхосевича. М., 2009.
[Mustafin Ch.K., Kuznetsova S.V. Disgormonal'nye bolezni molochnoj zhelezy. Pod red. E.G.Pinhosevicha. Moscow, 2009 (in Russian).]
11. Козан И.Ю., Мясникова М.О. *Диагностика и лечение мастопатии*. СПб.: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, 2010.
[Kogan I.YU., Myasnikova M.O. Diagnostika i lechenie mastopatii. Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskij gosudarstvennyj medicinskij universitet im. akad. I.P.Pavlova, 2010 (in Russian).]
12. Чистяков С.С., Сельчук В.Ю., Гребенникова О.П. и др. *Опухоли женской репродуктивной системы*. Под ред. С.С.Чистякова. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; с. 53–83.
[Chistyakov S.S., Sel'chuk V.Yu., Grebennikova O.P. et al. Opuholi zhenskoy reproduktivnoj sistemy. Pod red. S.S.Chistyakova. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2011; p. 53–83 (in Russian).]
13. Пашов А.И., Корнев С.В. *Доброкачественная дисплазия молочной железы в практике акушера-гинеколога*. Калининград: БФУ им. И.Канта, 2015.
[Pashov A.I., Korenev S.V. Dobrokachestvennaya displaziya molochnoj zhelezy v praktike akushera-ginekologa. Kaliningrad: BFU im. I.Kanta, 2015 (in Russian).]
14. Friedenreich C, Bryant H, Alexander F et al. Risk factors for benign proliferative breast disease. *Int J Epidemiol* 2000; 29 (4): 637–44.
15. Pearlman MD, Griffin JL. Benign breast disease. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (3): 747–58.
16. Jorgensen TJ, Helzlsouer KJ, Clipp SC et al. DNA repair gene variants associated with benign breast disease in high cancer risk women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18 (1): 346–50.
17. Frazier AL, Rosenberg SM. Preadolescent and adolescent risk factors for benign breast disease. *J Adolesc Health* 2013; 52 (Suppl. 5): S36–40.
18. Onstad M, Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; 40 (3): 459–73.
19. Беспалов В.Г. *Новое в лечении мастопатии*. Лечащий врач. 2007; 3: 92–3.
[Bepalov V.G. Novoe v lechenii mastopatii. Lechashchij vrach. 2007; 3: 92–3 (in Russian).]
20. Радзинский В.Е. *Медицина молочной железы и гинекологические заболевания*. Под ред. В.Е.Радзинского. М.: StatusPraesens, 2017.
[Radzinskij V.E. Meditsina molochnoj zhelezy i ginekologicheskie zabolevaniya. Pod red. V.E.Radzinskogo. Moscow: StatusPraesens, 2017 (in Russian).]
21. Родионов В.В., Сметник А.А. Доброкачественные заболевания молочных желез. *Акушерство и гинекология*. 2018; 1: 90–100.
[Rodionov V.V., Smetnik A.A. Dobrokachestvennye zabolevaniya molochnyh zhelez. Akusherstvo i ginekologiya. 2018; 1: 90–100 (in Russian).]
22. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist* 2006; 11 (5): 435–49.
23. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. *Патология молочной железы*. СПб.: Фолиант, 2003; 137–66.
[Neishtadt E.L., Vorob'eva O.A. Patologiya molochnoj zhelezy. Saint Petersburg: Foliant, 2003; 137–66 (in Russian).]
24. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12 (4): 227–38.
25. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394–424.
26. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А.Герцена Минздрава России, 2018.
[Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. M.: MNI OI im. P.A.Gertsena Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian).]
27. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015; 11 (4): 58–70.
[Bepalov V.G., Travina M.L. Fibrozno-kistochnaya bolez' i risk raka molochnoj zhelezy (obzor literatury). Opuholi zhenskoy reproduktivnoj sistemy. 2015; 11 (4): 58–70 (in Russian).]
28. Arthur R, Wang Y, Ye K. Association between lifestyle, menstrual/reproductive history, and histological factors and risk of breast cancer in women biopsied for benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165 (3): 623–31.
29. Нелюбина Л.А., Лактионов К.П. Причины заболевания раком молочной железы и возможности его профилактики. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН*. 2013; 24 (2): 3–10.
[Nelyubina L.A., Laktionov K.P. Prichiny zabolevaniya rakom molochnoj zhelezy i vozmozhnosti ego profilaktiki. Vestn. RONC im. N.N.Blokhina RAMN. 2013; 24 (2): 3–10 (in Russian).]
30. Федоров В.Э., Чебуркаева М.Ю. Распространенность и факторы риска рака молочной железы. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1–2: 414–9.
[Fedorov V.E., Cheburkaeva M.Yu. Rasprostranennost' i faktory riska raka molochnoj zhelezy. Fundamental'nye issledovaniya. 2015; 1–2: 414–9 (in Russian).]
31. Семиглазов В.Ф., Мерабишвили В.М., Семиглазов В.В. и др. *Эпидемиология и скрининг рака молочной железы*. *Вопр. онкологии*. 2017; 63 (3): 375–84.

- [Semiglazov V.F., Merabishvili V.M., Semiglazov V.V. i dr. Epidemiologiya i skrining raka molochnoj zhelezy. *Vopr. onkologii*. 2017; 63 (3): 375–84 (in Russian).]
32. Рак молочной железы. Под ред. А.Д.Каприна, Н.И.Рожковой. Moscow: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Rak molochnoj zhelezy. Pod red. A.D.Kaprina, N.I.Rozhkovoj. M.: GEHOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
 33. Kaminska M, Ciszewski T, Lopacka-Szatan K et al. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny* 2015; 14 (3): 196–202.
 34. Golubnitschaja O, Debal M, Yeghiazaryan K et al. Breast cancer epidemic in the early twenty-first century: evaluation of risk factors, cumulative questionnaires and recommendations for preventive measures. *Tumour Biol* 2016; 37 (10): 12941–57.
 35. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Breast Cancer Prevention (PDQ®): Health Professional Version. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2002–2018.
 36. Беспалов В.Г., Негусторов Ю.Ф. Маммографическая плотность как критерий эффективности лечения мастопатии и снижения риска рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017; 13 (2): 33–41. [Bespalov V.G., Negustorov Yu.F. Mammograficheskaya plotnost' kak kriterij ehffektivnosti lecheniya mastopatii i snizheniya riska raka molochnoj zhelezy. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2017; 13 (2): 33–41 (in Russian).]
 37. McCormack V.A., dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (6): 1159–69.
 38. Bae JM, Kim EH. Breast density and risk of breast cancer in Asian women: a meta-analysis of observational studies. *J Prev Med Public Health* 2016; 49 (6): 367–75.
 39. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб., 2006; с. 6–60. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Klecel' A.E. Neinvazivnye i invazivnye opuholi molochnoj zhelezy. Saint Petersburg, 2006; p. 6–60 (in Russian).]
 40. Беспалов В.Г. Патогенетическое лечение мастопатии и профилактика рака молочной железы. *Рус. мед. журн. Мать и дитя*. 2018; 3: 141–7. [Bespalov V.G. Patogeneticheskoe lechenie mastopatii i profilaktika raka molochnoj zhelezy. *Rus. med. zhurn. Mat' i ditya*. 2018; 3: 141–7 (in Russian).]
 41. Касян В.Н. Комбинированные гормональные контрацептивы и молочная железа. *Акушерство и гинекология*. 2016; 9: 37–44. [Kasyan V.N. Kombinirovannyye gormonal'nye kontratsiptivy i molochnaya zheleza. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 9: 37–44 (in Russian).]
 42. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А., Иванова Е.В. Эффективность и приемлемость применения дроспиронсодержащего комбинированного орального контрацептива для терапии предменструального дисфорического расстройства. *Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология*. 2013; 1: 48–52. [Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Sasunova R.A., Ivanova E.V. Ehffektivnost' i priemlemost' primeneniya drospirenonsoedzhashchego kombinirovannogo oral'nogo kontratsiptiva dlya terapii predmenstrual'nogo disforicheskogo rassstrojstva. *Doktor.Ru. Ginekologiya. Endokrinologiya*. 2013; 1: 48–52 (in Russian).]
 43. Rohan TE, Miller AB. A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease. *Int J Cancer* 1999; 82 (2): 191–6.
 44. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П., Ким Е.А., Левкина Н.В. Практические рекомендации по лекарственной коррекции диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014; 10 (2): 45–52. [Vysockaya I.V., Letyagin V.P., Kim E.A., Levkina N.V. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennoj korrektsii diffuznoy disgormonal'noj displazii molochnykh zhelez. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2014; 10 (2): 45–52 (in Russian).]
 45. Zava DT, Groves MN, Stanczyk FZ. Percutaneous absorption of progesterone. *Maturitas* 2014; 77 (2): 91–2.
 46. Андреева Е.Н., Рожкова Н.И. Эффективность трансдермального геля, содержащего микронизированный прогестерон, в лечении фиброзно-кистозной мастопатии. *Результаты российского исследования. Акушерство и гинекология*. 2016; 12: 1–6. [Andreeva E.N., Rozhkova N.I. Ehffektivnost' transdermal'nogo gelya, soedzhashchego mikronizirovannyj progesteron, v lechenii fibrozno-kistoznoj mastopatii. *Rezultaty rossijskogo issledovaniya. Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 12: 1–6 (in Russian).]
 47. Меских Е.В., Рожкова Н.И. Применение прогестостероля при диффузных формах мастопатии. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2012; 8 (1): 57–60. [Meskih E.V., Rozhkova N.I. Primenenie prozhestozhelya pri diffuznykh formah mastopatii. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2012; 8 (1): 57–60 (in Russian).]
 48. Bouga M, Lean MEJ, Combet E. Contemporary challenges to iodine status and nutrition: the role of foods, dietary recommendations, fortification and supplementation. *Proc Nutr Soc* 2018; 77 (3): 302–13.
 49. World Health Organization, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2007.
 50. Karwowska P, Breda J. The Role of the World Health Organization in eliminating iodine deficiency worldwide. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2017; 10 (2): 138–42.
 51. Беспалов В.Г., Некрасова В.Б., Скальный А.В. Йод-Элам – продукт из ламинарии: применение в борьбе с йоддефицитными заболеваниями: пособие для врачей. СПб.: Нордмедиздат, 2010. [Bespalov V. G., Nekrasova V. B., Skal'nyj A. V. Jod-Elam – produkt iz laminarii: primeneniye v bor'be s joddefitsitnymi zabolovaniami: posobie dlya vrachej. Saint Petersburg: Nordmedizdat, 2010 (in Russian).]
 52. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10 (2): 189–96.
 53. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid* 2013; 23 (8): 938–46.
 54. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid* 2001; 11 (5): 483–6.
 55. Shrivastava A, Tiwari M, Sinha RA et al. Molecular iodine induces caspase-independent apoptosis in human breast carcinoma cells involving the mitochondria-mediated pathway. *J Biol Chem* 2006; 281 (28): 19762–71.
 56. Anguiano B, Garcia-Solis P, Delgado G et al. Uptake and gene expression with antitumoral doses of iodine in thyroid and mammary gland: evidence that chronic administration has no harmful effects. *Thyroid* 2007; 17 (9): 851–9.
 57. Iodine Monograph. *Alternat Med Rev* 2010; 15 (3): 273–8.
 58. Беспалов В.Г. Лечебно-профилактические препараты из морских водорослей. СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2005. [Bespalov V.G. Lechebno-profilakticheskie preparaty iz morskikh vodoroslej. Saint Petersburg: Izd-vo Politekhn. un-ta, 2005 (in Russian).]
 59. Bazyka DA, Lytvynenko O, Bugaistov S. Structural and functional thyroid abnormalities in patients with dys hormonal breast disorders and tumors. *Probl Radiac Med Radiobiol* 2013; 18: 156–68.
 60. Беспалов В.Г. Мастопатия и лекарственный препарат Мамоклам. Метод. пос. для врачей. СПб.: Игра света, 2008. [Bespalov V.G. Mastopatii i lekarstvennyi preparat Mamoklam. Metod. pos. dlya vrachej. Saint Petersburg: Igra sveta, 2008 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Беспалов Владимир Григорьевич – д-р мед. наук, проф., зав. науч. лаб. химио-профилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова». E-mail: bespalov_nio@mail.ru

Ковалевская Елизавета Ивановна – студентка ФГАОУ ВО СПбПУ

Vladimir G. Bespalov – PhD, Professor, Head of Cancer Chemoprevention and Onco-pharmacology Laboratory, N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: bespalov_nio@mail.ru

Elizaveta I. Kovalevskaya – student, Saint Petersburg Polytechnic University of Peter the Great

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019

Стратегия антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза при антибиотикорезистентности микробных возбудителей

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

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

[✉]typ50@rambler.ru

Аннотация

Актуальность. Антибиотикорезистентность микробных возбудителей представляет собой междисциплинарную и межгосударственную проблему, имеющую важное медицинское и социально-экономическое значение. При обнаружении мультирезистентной микробной флоры у пациенток с острыми или хроническими формами воспалительных заболеваний органов малого таза, устойчивой к ряду антибактериальных препаратов, следует обсудить целесообразность назначения альтернативных комбинаций антимикробной терапии. Современные тенденции роста мультирезистентных грамотрицательных инфекций и сужение круга вариантов альтернативного лечения диктуют необходимость проведения дальнейших исследований. Изучение эффективности альтернативных антибиотиков в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза необходимо для дальнейшей разработки оптимальных режимов терапии.

Цель. Поиск адекватных комбинаций антимикробной терапии, направленной на антибиотикорезистентных возбудителей.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) за последние 2–12 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. Фосфомидин обладает широким спектром антибактериального воздействия, включая грамположительные и грамотрицательные аэробные бактерии. Препарат наделен большой эффективностью воздействия на *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, анаэробные бактерии (*Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*), а также грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus* spp., в том числе *S. aureus*, *S. epidermidis*; *Streptococcus* spp., в том числе *Enterococcus faecalis*).

Выводы. При обнаружении мультирезистентной микробной флоры у пациенток с острыми или хроническими формами воспалительных заболеваний органов малого таза, устойчивой к ряду антибактериальных препаратов, включая фторхинолоны, следует обсудить целесообразность назначения фосфомидина.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, антибиотикорезистентность, грамотрицательные инфекции.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Стратегия антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза при антибиотикорезистентности микробных возбудителей (обзор литературы). Гинекология. 2019; 21 (1): 60–63. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190237

Review

A strategy of antimicrobial therapy of pelvic inflammatory diseases at antibiotic resistance of microbial pathogens

Tatiana Yu. Pestrikova[✉], Elena A. Yurasova, Igor V. Yurasov

Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 35, Murav'eva-Amurskogo st., Khabarovsk, 680000, Russian Federation

[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

Relevance. Antibiotic resistance of microbial pathogens is an interdisciplinary and interstate problem of major medical and socio-economic importance. If multiresistant microbial flora is detected in patients with acute or chronic forms of pelvic inflammatory diseases alternative antimicrobial combined therapy an advisability should be considered. Current trends of an increase in multiresistant gram-negative infections along with limited range of alternative treatment options dictate a need for further research. Study of alternative antibiotics effectiveness in pelvic inflammatory diseases treatment is necessary for a further development of optimal treatment regimens.

Aim. To search for adequate combinations of antimicrobial therapy aimed at antibiotic-resistant pathogens.

Materials and methods. To write this review a search for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) for the last 2–12 years was conducted. The review includes articles from peer-reviewed literature.

Results. Fosfomicin possesses a broad spectrum of antibacterial effects including gram-positive and gram-negative aerobic bacteria. The drug is highly effective against *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*, anaerobic bacteria (*Proteus mirabilis* and *Klebsiella pneumoniae*) as well as against gram-positive bacteria (*Staphylococcus* spp., including *S. aureus*, *S. epidermidis*; *Streptococcus* spp., including *Enterococcus faecalis*).

Conclusions. When multiresistant microbial flora is detected in patients with acute or chronic forms of pelvic inflammatory diseases an advisability of fosfomicin administration should be considered.

Key words: pelvic inflammatory diseases, antibiotic resistance, gram-negative infections.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. A strategy of antimicrobial therapy of pelvic inflammatory diseases at antibiotic resistance of microbial pathogens (literature review). Gynecology. 2019; 21 (1): 60–63. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190237

Актуальность

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) продолжают составлять в структуре гинекологической патологии не менее 50–60%, несмотря на блестящие успехи фармакотерапии и многократные пересмотры клинических рекомендаций по диагностике и терапии. Пик заболеваемости приходится на активный репродуктивный возраст (17–28 лет) и четко ассоциирован с сексуальной активностью и видом контрацепции [1, 2]. В России женщины с ВЗОМТ составляют 60–65% от общего числа пациенток, обратившихся в женскую консультацию, и 30% пациенток, направляемых в стационар [2, 3].

Высокий уровень хронических форм ВЗОМТ обусловлен не только особенностями их клинического течения, создающими значительные трудности, но и трудностями ранней диагностики воспалительного процесса и дальнейшего лечения.

Ряд исследователей подчеркивают недостаточно высокую эффективность рутинных методов лечения. Все это способствует переходу острой стадии воспаления в хроническую. Одной из причин затяжного течения воспалительного процесса матки и придатков, частого рецидивирования заболевания является несостоятельность защитных систем организма [3, 4].

ВЗОМТ – полимикробный инфекционный процесс

ВЗОМТ являются полимикробными инфекциями, так как вызываются разными инфекционными агентами, степень вирулентности которых служит одним из решающих факторов, оказывающих влияние на распространенность патологического процесса. В современной медицинской науке известно около 2500 разных инфекций. Теоретически женщина может заболеть любой из них [2, 4].

В эпоху использования мощных химиопрепаратов, обладающих антимикробным эффектом, возбудители воспалительного процесса гениталий меняются очень часто. В 1950–60-е годы причиной тяжелых воспалительных заболеваний гениталий были золотистый стафилококк и клостридии; в 1960–70-е – кишечная палочка, грамотрицательные анаэробы; в 1970–80-е – условно-патогенные и грамотрицательные микробы; в 1990-е – доминирующими стали стрептококки, пневмококки, микобактерии туберкулеза, энтерококки, грамотрицательные анаэробы и стафилококки, резистентные к действию широко применяемых антибиотиков [1, 5–8].

По результатам собственных исследований во время оперативного лечения у пациенток с ВЗОМТ в бактериологических посевах из брюшной полости чаще были выявлены грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*) и грамположительные кокки. Наличие микробных ассоциаций было отмечено у 47,51% пациенток. В структуре микробного пейзажа у пациенток с хроническими формами ВЗОМТ (цервикальный канал) преобладали *E. coli*. Частота грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*) составляла 25,15%, из них *E. coli* – 21,16%; грамположительных кокков – 32,34%, из них *Staphylococcus* spp. – 20,96%, *Streptococcus* spp. – 6,79%, *Enterococcus faecalis* – 4,59%; представителей класса *Mollicutes* – 28,14%, из них *Ureaplasma urealyticum* – 24,95% [9, 10].

Наиболее важной из разновидностей стафилококков (патогенных микроорганизмов для человека) является *Staphylococcus aureus*. Вызываемый этим возбудителем воспалительный процесс обычно имеет ограниченный характер, что связано с тем, что эти бактерии вырабатывают коагулазу – важный патогенный фактор, ограничивающий развитие абсцесса [11, 12].

E. coli относится к бактериям, которые чаще всего выявляются в урогенитальной области. Этот вид состоит из сильно различающихся между собой патогенных штаммов. *E. coli* может вызывать тяжелые воспалительные процессы, включая перитонит, сепсис и септический шок. Наряду со *S. aureus* *E. coli* относится к патогенам, чаще всего высеваемым из крови [13, 14].

Особенности антибиотикорезистентности возбудителей ВЗОМТ

В последние годы рядом исследователей отмечена роль условно-патогенной микрофлоры в развитии ВЗОМТ. Энтеробактерии, к которым относится *E. coli*, являются большой группой грамотрицательных бактерий, основное место жизнедеятельности которых желудочно-кишечный тракт. Для этой группы бактерий характерна высокая вариабельность патогенных свойств и чувствительности к антибиотикам, которая обнаруживается не только среди разных родов, но также внутри одного рода или даже вида, в частности вида *E. coli* [11, 13, 14].

E. coli считается ведущим патогеном для внебольничных инфекций мочевыводящих путей. В 70–90% случаев острого цистита и пиелонефрита этиологическим фактором является *E. coli*. Частота устойчивости *E. coli* к налидиксовой кислоте варьировала от 8,9 до 22,2%, между ципрофлоксацином и левофлоксацином была отмечена полная перекрестная резистентность, ее частота варьировала от 4,8 до 16%. К ампициллину были устойчивы 33,9–40,6% штаммов

E. coli, защищенным пенициллинам – 12,1–25,9%, цефуроксиму – 0,8–6,8%, устойчивость к цефалоспорином поколении проявляли 0–3,1% штаммов. К нитрофурантоину устойчивость *E. coli* колебалась от 1,2 до 11,6%. Наибольший уровень устойчивости *E. coli* был отмечен к ко-тримоксазолу: от 19,4 до 31%. Среди более редких грамотрицательных возбудителей (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp. и др.) частота устойчивости ко всем антибиотикам была на 5–7% выше [15].

Что касается представителей семейства энтеробактерий, то данные микроорганизмы обладают резистентностью к тетрациклам, ампициллину, ингибиторозащищенным пенициллинам, цефалоспорином I–III поколений вследствие продукции β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [5, 16, 17].

Многообразие современных антибиотиков обеспечивает достаточные возможности их выбора, однако в основе адекватной терапии ВЗОМТ должны лежать прежде всего доказанные в ходе проведенных контролируемых клинических исследований эффективность и безопасность антибиотиков и обязательно данные об их резистентности.

Обязательным условием терапии ВЗОМТ является эффективность антибиотиков в отношении *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*, даже в случае отрицательных результатов бактериоскопического, бактериологического исследования, метода полимеразной цепной реакции материала из цервикального канала, поскольку не исключена вероятность присутствия этих микроорганизмов в вышележащих отделах женских половых органов [18, 19].

Большинство авторов считают, что независимо от вида терапии (парентеральная, ступенчатая, пероральная) общая ее продолжительность должна составлять 14 дней [5, 8, 20, 21].

Рост антибактериальной резистентности энтеробактерий ограничивает выбор достоверно эффективных антибиотиков. Особое значение для общественного здравоохранения имеет распространение агентов, продуцирующих БЛРС, среди как госпитальных, так и госпитальных штаммов энтеробактерий. Активность данного фермента обуславливает резистентность к цефалоспорином III и IV поколений и монобактамам, а также часто связана с резистентностью к другим антибиотикам: фторхинолонам, ко-тримоксазолу, тетрациклину и аминогликозидам. С возрастающей частотой среди изолятов *Enterobacteriaceae* также выявляются другие типы β-лактамаз, такие как AmpC-β-лактамазы, сериновые карбапенемазы или металло-β-лактамазы, которые ответственны за резистентность к цефалоспорином широкого спектра или даже карбапенемам [5, 15, 17, 22].

Исследователи обнаружили, что некоторая резистентность к антибиотикам у *E. coli* развивалась благодаря эпигенетической наследственности, а не путем прямого наследования мутировавшего гена. Это подтверждается данными, показывающими, что возвращение к антибиотикочувствительности было также довольно распространенным явлением. Это может быть объяснено только эпигенетикой [23, 24].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у пациенток с хроническими формами ВЗОМТ (при бактериологическом исследовании цервикального канала) выявлен обильный рост *E. coli*, обладающей признаками патогенности [9]. В этой связи целесообразным является поиск адекватных комбинаций антимикробной терапии, направленной на антибиотикорезистентных возбудителей.

Стратегия антимикробной терапии ВЗОМТ

Антибиотикорезистентность представляет собой междисциплинарную и межгосударственную проблему, имеющую важное медицинское и социально-экономическое значение [15].

В научных публикациях ряда исследователей отмечается, что фосфомицин, известный уже на протяжении четырех десятилетий, имеет уникальный механизм антимикробного воздействия, включающий в себя ингибирование УДФ-N-ацетилглюкозамин-энолпирувил-трансферазы (MurA), фермента, который катализирует первый этап внутриклеточного синтеза клеточной стенки [17, 25, 26].

Согласно имеющимся доказательствам фосфомицин обладает высоким уровнем активности против БЛРС-про-

дуцирующих изолятов энтеробактерий с повышенной резистентностью к антибиотикам. Данное утверждение более справедливо в отношении изолятов *E. coli*, продуцирующих БЛРС. Это особенно важно, когда показатели резистентности к прочим пероральным антибиотикам возрастают, что делает выбор препарата для эмпирической терапии затруднительным [17, 25–28].

Одним из препаратов, активность которого сохраняется для ряда микробных возбудителей, является фосфомицин (например, компании «Эспарма»). Фосфомицин, структурный аналог фосфоэнола пирувата, вступает в конкурентное взаимодействие с ферментом N-ацетил-D-глюкозамин-3-о-энолпирувил-трансферазой. В результате происходит специфическое, избирательное и необратимое ингибирование этого фермента, что обеспечивает отсутствие перекрестной резистентности с другими классами антибиотиков и возможность синергизма с другими антибиотиками (in vitro отмечают синергизм с амоксициллином, цефалексином, пипемидовой кислотой) [29–31].

Фосфомицин обладает широким спектром антибактериального воздействия, включая грамположительные и грамотрицательные аэробные бактерии. Препарат наделен большой эффективностью воздействия на *Pseudomonas aeruginosa* и *E. coli*, анаэробные бактерии (*P. mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*), а также грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus* spp., в том числе *S. aureus*, *S. epidermidis*; *Streptococcus* spp., в том числе *Enterococcus faecalis*) [29, 32].

Для парентерального введения фосфомицин может быть использован при инфекциях разной локализации, вызываемых чувствительными микроорганизмами с множественной лекарственной резистентностью. В составе комбинированной терапии фосфомицин показан при септицемии, перитоните, пиелонефрите, цистите, аднексите, инфекции малого таза, параметрите, бартолините и др. [29, 33–35].

Выводы

Таким образом, при обнаружении мультирезистентной микробной флоры у пациенток с острыми или хроническими формами ВЗОМТ, устойчивой к ряду антибактериальных препаратов, включая фторхинолоны, следует обсудить целесообразность назначения фосфомицина.

Современные тенденции роста мультирезистентных грамотрицательных инфекций и сужение круга вариантов альтернативного лечения диктуют необходимость проведения дальнейших исследований. Изучение эффективности фосфомицина в лечении ВЗОМТ и разработка оптимальных режимов его дозирования, способов введения и длительности терапии данного антибактериального средства являются архиважными в современных условиях.

Литература/References

1. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих, В.Н.Прилепской, В.Е.Радзинского. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
[*Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii. Pod red. V.N.Serova, G.T.Sukhikh, V.N.Prilepskoi, V.E.Radzinskogo. 3-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (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.Savel'evoy, G.T.Sukhikh, V.N.Serova et al. 2-e izd., pererab i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).*]
3. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. РМЖ. 2011; 19 (1): 46–50.
[*Serov V.N., Dubnitskaia L.V., Tutyunik V.L. Vospalitel'nye zaboolevaniia organov malogo taza: diagnosticheskie kriterii i printsipy lecheniia. RMZh. 2011; 19 (1): 46–50 (in Russian).*]
4. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания в гинекологии. М.: Литтерра, 2009.
[*Pestrikova T.Yu., Yurasov I.V., Yurasova E.A. Vospalitel'nye zaboolevaniya v ginekologii. Moscow: Litterra, 2009 (in Russian).*]
5. Справочник по антимикробной терапии. Под ред. П.С.Козлова, А.В.Дехнича. Вып. 2. Смоленск: МАКМАХ, 2010.

- [Spravochnik po antimikrobnui terapii. Pod red. R.S.Kozlova, A.V.Dekhnicha. Vyr. 2. Smolensk: МАКМАКh, 2010 (in Russian).]
6. Инфекции, передающиеся половым путем. Клинические лекции. Под ред. В.Н.Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Infektsii, peredaiushchiesia polovym putem. Klinicheskie lektsii. Pod red. V.N.Prilepskoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian).]
 7. Зароченцева Н.В., Аршакиан А.К., Меньшикова Н.С. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (обзор литературы). Гинекология. 2013; 15 (4): 65–9. [Zarochenetsva N.V., Arshakyan A.K., Men'shikova N.S. Pelvic inflammatory diseases in women (review). Gynecology. 2013; 15 (4): 65–9 (in Russian).]
 8. Шуришалина А.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии. Гинекология. 2011; 13 (5): 23–6. [Shurshalina A.V. Pelvic inflammatory disease: current treatment management. Gynecology. 2011; 13 (5): 23–6 (in Russian).]
 9. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Чувствительность микробной флоры цервикального канала к антимикробным препаратам у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2013; 13 (1): 46–50. [Pestrikova T.Yu., Iurasov I.V., Iurasova E.A. Chuvstvitel'nost' mikrobnui flory tservikal'nogo kanala k antimikrobnym preparatam u patsientok s khronicheskimi vospalitel'nymi zabolevaniiami organov malogo taza. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2013; 13 (1): 46–50 (in Russian).]
 10. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Эффективность антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013; 12 (2): 29–32. [Pestrikova T.Yu., Iurasov I.V., Iurasova E.A. Effektivnost' antimikrobnui terapii vospalitel'nykh zabolevaniy organov malogo taza. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2013; 12 (2): 29–32 (in Russian).]
 11. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Пер. с англ. Под общ. ред. В.Н.Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2007. [Petersen E.E. Infektsii v akusherstve i ginekologii. Per. s angl. Pod obshch. red. V.N.Prilepskoi. Moscow: MEDpress-inform, 2007 (in Russian).]
 12. Demirtas O, Akman L, Demirtas GS et al. The role of the serum inflammatory markers for predicting the tubo-ovarian abscess in acute pelvic inflammatory disease: a single-center 5-year experience. Arch Gynecol Obstet 2013; 287 (3): 519–23.
 13. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, Van der Poll T. Inflammation, endothelium and coagulation in sepsis. J Leukoc Biol 2008; 83 (3): 536–45.
 14. Jaïyeoba 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.
 15. 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.Спичак. М.: Пре100 Принт, 2016. [Strategiia i taktika ratsional'nogo primeneniia antimikrobnnykh sredstv v ambulatornoj praktike: Evropeiskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. S.V.Iakovleva, S.V.Sidorenko, V.V.Rafal'skogo, T.V.Spichak. Moscow: Pre100 Print, 2016. (in Russian).]
 16. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Медикаментозная терапия в практике врача акушера-гинеколога. М.: Литтерра, 2011. [Pestrikova T.Yu., Iurasova E.A., Iurasov I.V. Medikamentoznaya terapiya v praktike vracha akuhera-ginekologa. Moscow: Litterra, 2011. (in Russian).]
 17. Козлов П.С. Проблема антибиотикорезистентности в акушерстве и гинекологии. РМЖ. 2014; 1: 79–82. [Kozlov P.S. Problema antibiotikorezistentnosti v akusherstve i ginekologii. RMZh. 2014; 1: 79–82 (in Russian).]
 18. Bradsbaw CS, Cben MY, Fairley CK. Persistence of Mycoplasma genitalium following azithromycin therapy. PLoS One 2008; 3: 3618.
 19. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR 2010; 59 (RR-12): 1–114.
 20. Bhengraj AR, Vardhan H, Srivastava P et al. Decreased Susceptibility Azithromycin and Doxycycline in Clinical Isolates of Chlamydia trachomatis Obtained from Recurrently Infected Female Patients in India. Chemother 2010; 56 (5): 371–7.
 21. Sereina AH, Christian LA, Jannere CM et al. Timing of progression from Chlamydia trachomatis infection to pelvic inflammatory disease: a mathematical modeling study. BMS Infect Dis 2012; 12: 187.
 22. Falagas M, Kastoris A, Kapaskelis A et al. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review. Lancet Infect Dis 2010; 10 (Suppl. 1): 43–50.
 23. Adam M, Murali B, Glenn N, Potter S. Epigenetic inheritance based evolution of antibiotic resistance in bacteria. BMC Evol 2008; 8: 1–12. DOI: 10.1186/1471-2148-8-52
 24. Reardon S. Spread of antibiotic-resistance gene does not spell bacterial apocalypse – yet. Nature 2015. DOI: 10.1038/nature.2015.19037
 25. Bozkurt O, Kara C, Akarsu S. Comparison efficacy of single dose fosfomycin with ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infection in symptomatic women. Turk Uroloji Dergisi 2008; 34: 360–2.
 26. Falagas ME, Vouloumanou EK, Toggias AG et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: ameta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother 2010; 65 (9): 1862–77.
 27. Falagas M, Kastoris A, Kapaskelis A, Karageorgopoulos D. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing. Enterobacteriaceae infections: a systematic review. Lancet Infect Dis 2010; 10 (1): 43–50.
 28. Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. Expert Opin Investig Drugs 2009; 18: 921–44.
 29. Инструкция по применению Фосфомциина. <http://instrukciya-otzyvy.ru/1382-fosfomicin-po-primeneniyu-analogi-poroshok-rastvor-suspenziya-esparma-ukoly-v-ampulah.html> [Instruksiia po primeneniuiu Fosfomitsina. <http://instrukciya-otzyvy.ru/1382-fosfomicin-po-primeneniyu-analogi-poroshok-rastvor-suspenziya-esparma-ukoly-v-ampulah.html> (in Russian).]
 30. Falagas ME, Kanellou MD, Karageorgopoulos DE et al. Antimicrobial susceptibility of multi-drug resistant Gram negative bacteria to fosfomycin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27: 439–43.
 31. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of Systematic review 1875 JAC by guest on October 6, 2012 <http://jac.oxfordjournals.org/> Downloaded from microbiological, animal and clinical studies. Int J Antimicrob Agents 2009; 34: 111–20.
 32. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G et al. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. Int J Antimicrob Agents 2009; 34: 506–15.
 33. Zahar JR, Lortholary O, Martin C et al. Addressing the challenge of extended-spectrum-lactamases. Curr Opin Investig Drugs 2009; 10: 172–80.
 34. Gagliotti C, Buttazzi R, Sforza S et al. Resistance to fluoroquinolones and treatment failure/short-term relapse of community-acquired urinary tract infections caused by Escherichia coli. J Infect 2008; 57: 179–84.
 35. Ho PL, Wong RC, Yip KS et al. Antimicrobial resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates from women: emerging multidrug resistance phenotypes. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 59 (4): 439–45.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-846X>

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

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

Tatiana Yu. Pestrikova – PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-846X>

Elena A. Yurasova – PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Igor V. Yurasov – PhD, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Far Eastern State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019

Гормональная контрацепция у женщин репродуктивного возраста: эндокринные аспекты

Т.В.Овсянникова^{✉1}, И.А.Куликов²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉dr.otoma@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Поздний репродуктивный возраст женщины – это период сложной гормональной перестройки, подготовка к наступлению менопаузы. Несмотря на снижение репродуктивного потенциала, накопление гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, гинекологу приходится решать вопросы контрацепции, лечения нарушений менструального цикла и профилактики гиперпластических процессов гениталий. Поиск безопасных и надежных лекарственных препаратов для решения этих проблем крайне актуален у женщин позднего репродуктивного периода.

Цель. На основании результатов современных клинических и научных исследований определить значение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в решении вопросов безопасной и надежной контрацепции, лечении ряда гинекологических заболеваний и профилактики гиперпластических и онкологических заболеваний женских половых органов.

Материалы и методы. Для написания данного обзора осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed и eLIBRARY) за последние 10 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы, данные отечественных и зарубежных клинических рекомендаций по проблемам контрацепции и результаты обзоров Кокрановской библиотеки.

Результаты. Назначение микродозированных КОК в позднем репродуктивном периоде, с учетом критериев их приемлемости, обеспечивает надежную контрацепцию. На основании Кокрановских систематических обзоров (2011–2018 гг.) представлены достоверные данные о неконтрацептивных лечебно-профилактических свойствах КОК при нарушениях менструального цикла, эндометриозе, гиперандрогемии, предменструальном синдроме и синдроме поликистозных яичников.

Заключение. Рациональным, эффективным и безопасным (при учете противопоказаний и соответствующем наблюдении) является применение КОК, содержащего этинилэстрадиол 20 мкг и гестоден (прогестоген III поколения) 75 мкг. Это обеспечивает эффективное планирование семьи и сохранение репродуктивного здоровья пациенток позднего и перименопаузального возраста благодаря его широким терапевтическим и профилактическим возможностям в зависимости от особенностей состояния организма женщины.

Ключевые слова: поздний репродуктивный период, комбинированные оральные контрацептивы, нарушения менструального цикла, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, контрацепция, этинилэстрадиол, гестоден.

Для цитирования: Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Гормональная контрацепция у женщин репродуктивного возраста: эндокринные аспекты. Гинекология. 2019; 21 (1): 65–68. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190285

Review

Hormonal contraception in women of reproductive age: endocrinological aspects

Tamara V. Ovsyannikova^{✉1}, Ilya A. Kulikov²

¹People's Friendship University of Russia. 6, Miklukho-Maklaia st., 117198, Russian Federation;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, 8, Trubetskaia st., Moscow, 119991, Russian Federation

✉dr.otoma@yandex.ru

Abstract

Relevance. Woman's late reproductive age is a period of complex hormonal adjustment, a preparation for menopause onset. Despite a decline in a reproductive potential and accumulation of gynecological and extragenital diseases in this population a gynecologist has to deal with their contraception as well as a treatment of menstrual disorders and a prevention of hyperplastic processes in the genitals. A search for safe and reliable drugs to solve these problems is extremely important in women of late reproductive period.

Aim. Based on date of modern clinical and scientific research a relevance of combined oral contraceptives (COCs) for a safe and reliable contraception as well as for some gynecological diseases treatment and female genital organs hyperplastic and neoplastic diseases prevention was determined.

Materials and methods. To write this review a search for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLIBRARY, etc.) for the last 10 years was conducted. The review includes articles from peer-reviewed literature, data of domestic and foreign clinical guidelines on contraceptive issues and Cochrane Library reviews.

Results. Use administration of microdose COCs in the late reproductive period, when taking into account criteria for their acceptability, provides reliable contraception. Based on Cochrane database systematic reviews (2011–2018) reliable data on COCs non-contraceptive therapeutic and prophylactic properties at menstrual cycle disorders, endometriosis, hyperandrogenemia, premenstrual syndrome and polycystic ovary syndrome are presented.

Conclusion. A choice of COC containing ethinyl estradiol 20 µg and gestodene (progestogen III generation) 75 µg, given contraindications and current observation, is a rational, effective and safe. This provides effective family planning and maintenance of reproductive health of women of late and perimenopausal age due to its wide therapeutic and prophylactic properties given woman's body features.

Key words: late reproductive period, combined oral contraceptives, menstrual disorders, polycystic ovary syndrome, endometriosis, contraception, ethinyl estradiol, gestodene.

For citation: Ovsyannikova T.V., Kulikov I.A. Hormonal contraception in women of reproductive age: endocrinological aspects. Gynecology. 2019; 21 (1): 65–68. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190285

Актуальность

Вопросам применения гормональных контрацептивных препаратов у женщин в различные возрастные периоды жизни посвящены многочисленные научные разработки и клинические исследования. Этапы создания и апробации

различных методов и средств контрацепции позволили предложить средства не только для предупреждения нежелательной беременности, но и для лечения и профилактики целого ряда заболеваний репродуктивной системы женщин: гиперпластических процессов эндометрия, гени-

тального эндометриоза, предменструального синдрома, гиперандрогении, доброкачественных заболеваний молочных желез и др. [1, 2].

Началом позднего репродуктивного возраста принято считать возраст старше 35 лет. В этот период в организме женщины начинают происходить изменения, которые готовят ее к наступлению менопаузы. Несмотря на постепенное истощение фолликулярного запаса яичников, гинекологу приходится решать проблемы [2, 3]:

- контрацепции;
- регуляции менструального цикла;
- профилактики гиперпластических процессов в органах-мишенях;
- относительно редко – вопросы восстановления репродуктивной функции.

Выбор контрацепции у женщин этой возрастной группы, в так называемом «переходном» периоде, продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной гинекологии. Эта сравнительно сложная задача связана с угасанием функции яичников, увеличением количества ановуляторных циклов и развитием стойкой гиперэстрогении, появлением ранних симптомов климактерия, увеличением частоты гинекологических и экстрагенитальных заболеваний [4].

Женщины нередко считают, что если их репродуктивный потенциал реализован, то риск наступления беременности отсутствует. Тем не менее сокращение с возрастом частоты половых контактов, нарушение процессов овуляции не гарантируют абсолютную стерильность. Согласно статистическим данным, женщины позднего репродуктивного возраста сексуально активны и способны к зачатию, даже несмотря на нарушения менструального цикла или появление у некоторых из них симптомов климактерия [4, 5].

Наступление беременности, особенно нежелательной, в большинстве случаев заканчивается ее прерыванием с высокой частотой осложнений, которая в 2–3 раза выше, чем у женщин раннего репродуктивного возраста. После аборта возникают нарушения менструального цикла, развиваются гиперпластические процессы в матке, эндометрии и молочных железах, обостряются экстрагенитальные заболевания и тяжелее протекает климактерический синдром [2, 6, 7].

В целях предупреждения беременности (до периода потери фертильности) женщина имеет возможность и должна применять любой метод контрацепции, не противопоказанный ей по состоянию здоровья. Если менопауза наступила в возрасте до 50 лет, контрацепция необходима в течение 2 лет после последней менструации; если менопауза наступила в возрасте старше 50 лет – в течение 1 года после наступления менопаузы. Назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) до возраста естественной менопаузы при условии отсутствия медицинских противопоказаний рекомендуется женщинам с ранней и преждевременной менопаузой, наступившей до 40 лет. Наиболее приемлемы в этом возрастном периоде низко- и микродозированные КОК [1, 8].

В Кохрановских систематических обзорах 2011–2018 гг. опубликованы достоверные данные о неконтрацептивных лечебно-профилактических свойствах КОК. С лечебной целью эти препараты рекомендуются при следующих гинекологических заболеваниях [3, 9, 10]:

- аномальные маточные кровотечения;
- дисменорея и эндометриоз;
- гиперандрогенемия с/без акне;
- предменструальный синдром (ПМС);
- врожденная дисфункция коры надпочечников;
- синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

СПКЯ с/без гиперандрогении – наиболее распространенное заболевание женщин репродуктивного возраста и сохраняется до менопаузы. У данного контингента женщин КОК являются 1-й линией контрацепции и терапии с целью регуляции менструального цикла и профилактики гиперпластических процессов эндометрия [11].

В последние годы изменилось отношение гинекологов и эндокринологов к ведению пациенток с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН). Заместительная терапия глюкокортикоидами показана детям с целью ускорения роста и женщинам репродуктивного возраста при восстановлении фертильности. Адекватная регуляция менструального цикла, лечение гирсутизма и гиперандрогении эффективно обеспечивают КОК [10].

Большая группа женщин, которым показано назначение КОК в циклическом режиме, – это женщины с ПМС. Многочисленные предменструальные симптомы в сочетании с доброкачественной дисплазией молочных желез и мастодинией встречаются у 75–90% женщин позднего репродуктивного возраста [9, 12]. Систематический обзор, проведенный на основании литературных источников Medline, Embase, Cochrane Library, подтвердил эффективность КОК в лечении ПМС [13].

Накопленные результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что преимущества кардиометаболических эффектов КОК при длительном применении перевешивают возможные риски [14]. Положительный эффект применения гормональных контрацептивов в позднем репродуктивном периоде и перименопаузе заключается в замедлении процессов старения организма, антиреорбтивном действии на костную ткань и купировании у некоторых женщин ранних начальных симптомов климактерия. Установлено, что прием КОК в течение 5 лет перед наступлением менопаузы снижает риск развития остеопороза в 3 раза [3, 5, 6].

Профилактические эффекты КОК изучены в крупных многочисленных эпидемиологических исследованиях, результаты которых охватывают более 15 лет наблюдения. Рак ободочной и прямой кишки, а также колоректальный рак достоверно снижаются при длительном использовании оральных контрацептивов по сравнению с группами женщин, не применявших КОК. Сохранение эффекта в течение 1–2 лет после окончания приема препаратов изучено у пациенток с колоректальным раком [3, 15].

Длительный прием монофазных КОК как с контрацептивной, так и с лечебной целью приводит к снижению частоты гиперпластических процессов эндометрия, уменьшению объема менструального кровотечения и профилактике анемии у 85–90% женщин. Риски рака эндометрия снижаются на 50% при длительном применении КОК, и защитный эффект сохраняется в течение последующих 15–20 лет после окончания приема препаратов. В многочисленных эпидемиологических исследованиях показано, что прием КОК снижает риск рака яичников на 27% по сравнению с риском у женщин, не применявших эти препараты [1, 3, 16].

Перед выбором контрацептивного препарата проводится индивидуальная оценка факторов риска и приемлемости метода. В руководствах по приемлемости методов контрацепции предложена форма скрининга пациенток, желающих применять КОК. Несмотря на то что многочисленными научными и клиническими исследованиями установлено, что КОК безопасны и эффективны для большинства женщин, применение этих контрацептивов не рекомендуется при сердечно-сосудистых заболеваниях, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, инсульте, тромбоемболических заболеваниях, у курящих женщин старше 35 лет и при раке молочной железы в настоящее время или в анамнезе [5, 6, 17].

Наиболее перспективными у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального периода в настоящее время считаются микродозированные КОК [4, 8]. Это относится к микронизированному монофазному эстрогенгестагенному препарату, содержащему 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена (Линдинет 20 – «Гёдеон Рихтер», Венгрия). Особенностью этого КОК является минимальное содержание эстрогенного компонента, что значительно уменьшает риск развития эстрогензависимых побочных эффектов. Под воздействием этинилэстрадиола уже в первом цикле приема препарата происходит подавление сек-

реции гонадотропных гормонов и овуляции при индексе Перля 0,15, что является показателем высокой контрацептивной активности препарата [18].

Гестагенным компонентом препарата Линдинет 20 является гестоден, производное 19-нортестостерона, превосходящий по силе и селективности действия не только природный гормон желтого тела прогестерон, но и другие синтетические гестагены. Несмотря на то что количество гестодена в данном препарате самое низкое по сравнению с другими КОК, его клиническая эффективность максимальна, а андрогенный эффект – минимален. Исследования отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о том, что низкодозированные КОК, практически не оказывая метаболического эффекта на организм женщины, обладают положительным влиянием на когнитивные процессы, улучшение памяти и настроения у женщин в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде [1, 5]. Гестоден индуцирует характерные изменения эндометрия, и конечный результат прогестагенной активности зависит от метода и времени введения препарата. Эта активность проявляется в трансформации эндометрия, называемой «дозой трансформации», что обуславливает его терапевтический эффект при гиперпластических процессах эндометрия [18].

В силу доказанной клинической эффективности КОК, содержащий этинилэстрадиол 20 мкг и гестоден 75 мкг, показан женщинам позднего репродуктивного возраста и периода менопаузального перехода как для контрацепции, так и с целью регуляции менструального цикла, профилактики рецидивов эндометриоза, гиперпластических процессов эндометрия, опухолей яичников и терапии ПМС и аномальных маточных кровотечений.

Женщины в возрасте старше 45 лет, принимающие гормональные контрацептивы, представляют собой особую группу. Учитывая, что на отмену КОК у них ежемесячно могут наступать регулярные менструальноподобные кровотечения, достаточно сложно определить период, в котором в данный момент находится женщина (период менопаузального перехода, менопауза или постменопауза). Чтобы определить необходимость продолжения или отмены контрацепции, рекомендуется [2, 6]:

- В возрасте около 50 лет отменить контрацепцию на 1–2 мес. Если менструация отсутствует или уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) 30 МЕ/л и более, считают, что наступила менопауза. Это подтверждается и появлением ранних симптомов климактерия.
- Отменить контрацепцию на 2 нед и определить уровень ФСГ; двукратное повышение уровня $ФСГ \geq 30$ МЕ/л указывает на наступление менопаузы.

Возможна ситуация, когда на отмену препарата определяется нормальный уровень ФСГ. Тогда, независимо от наличия или отсутствия спонтанных кровотечений, считается, что пациентка находится в перименопаузе, является потенциально фертильной и нуждается в дальнейшей контрацепции.

К другим возможным методам контрацепции в этой возрастной группе относятся эстроген-гестагенные рилизинг-системы. Прогестагенная контрацепция представлена в настоящее время гормональными таблетками, имплантационными препаратами и внутриматочной системой с левоноргестрелом. Барьерные методы контрацепции малоэффективны, но могут быть использованы женщинами с низким риском наступления беременности [1, 4, 6].

Заключение

В заключение следует отметить, что рациональные подходы к планированию семьи и сохранению репродуктивного здоровья женщин позднего и перименопаузального возраста зависят от выбора надежного и безопасного метода контрацепции, учитывая терапевтические возможности КОК и особенности состояния организма женщины [17].

Литература/References

1. Национальное руководство. Гинекология. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 802–10.

- [Natsional'noe rukovodstvo. Ginekologiya. Pod red. G.M.Savel'voi, G.T.Sukhikh, V.N.Serova et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 802–10 (in Russian).]
2. Руководство по контрацепции. Под ред. В.Н.Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2011; с. 260–95.
[Rukovodstvo po kontratseptsii. Pod red. V.N.Prilepskoj. Moscow: MEDpress-inform, 2011; p. 260–95 (in Russian).]
 3. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; с. 7–121.
[Prilepskaia V.N. Gormonal'naia kontratseptsii. Moscow: GEOTAR-Media, 2014; p. 7–121 (in Russian).]
 4. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста (клинические рекомендации). М., 2014; с. 9–15; 33–40.
[Menopauzal'naia gormonoterapiia i sokhranenie zdorov'ia zhenshchin zrelogo vozrasta (klinicheskie rekomendatsii). Moscow, 2014; p. 9–15; 33–40 (in Russian).]
 5. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO family planning cornerstone. WHO, 2015.
 6. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. М., 2012; с. 20–2; 167–9.
[Natsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratseptsii. Moscow, 2012; p. 20–2; 167–9 (in Russian).]
 7. Чижова М.А. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
[Chizhova M.A. Beremennost', rody i perinatal'nye iskhody u zhenshchin pozdnego reproduktivnogo vozrasta. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2012 (in Russian).]
 8. Hardman SM, Gebbie AE. The contraception needs of the perimenopausal woman. *Best Pract Res. Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28 (6): 903–15.
 9. Kwan I, Onwude JL. Premenstrual syndrome. *BMJ Clin Evid* 2015; pii: 0806.
 10. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update* 2017; 23 (5): 580–99. DOI: 10.1093/humupd/dmx014
 11. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Nahidi F et al. Comparing the Effects of Combined Oral Contraceptives Containing Progestins With Low Androgenic and Antiandrogenic Activities on the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Patients With Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Res Protoc* 2018; 7 (4): 113. DOI: 10.2196/resprot.9024
 12. Yonkers KA, Cameron B, Gueorguieva R et al. The Influence of Cyclic Hormonal Contraception on Expression of Premenstrual Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 2017; 26 (4): 321–8. DOI: 10.1089/jwh.2016.5941
 13. Eisenlohr-Moul TA, Girdler SS, Johnson JL et al. Treatment of premenstrual dysphoria with continuous versus intermittent dosing of oral contraceptives: Results of a three-arm randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2017 Oct; 34 (10): 908–17. DOI: 10.1002/da.22673
 14. Helvacı N, Yildiz BO. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2014; 39 (3): 175–87.
 15. Bernstein L. The risk of breast, endometrial and ovarian cancer in users of hormonal preparations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98 (3): 288–96.
 16. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22 (11): 1931–43. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298
 17. Mihai Horga. Family planning training: challenges and opportunities in countries of Eastern Europe and Central Asia (EECA) region. Source: UN Population Division. *World Contraceptive Patterns* 2013.
 18. Инструкция по препарату Линдинет 20. Справочник лекарств РЛС. 2018.
[Instruktsiia po preparatu Lindinet 20. Spravochnik lekarstv RLS. 2018 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Овсянникова Тамара Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: dr.otoma@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2067-8607>

Куликов Илья Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2499-4727>

Tamara V. Ovsyannikova – PhD, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, People's Friendship University of Russia. E-mail: dr.otoma@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2067-8607>

Ilya A. Kulikov – PhD, Assistant Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2499-4727>

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019

Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии инфекций нижнего отдела урогенитального тракта у женщин

Г.Б.Дикке[✉], В.В.Остроменский

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И.Иноземцева». 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр-т, д. 22М, пом. Н

[✉]galadikke@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Показатели иммунной системы женщин находятся в зависимости от циклических гормональных влияний, снижаются в период овуляции и в лютеиновой фазе менструального цикла, формируя «окно уязвимости», когда риск инфицирования патогенными и условно-патогенными микроорганизмами повышается. Воспалительная реакция инфицированных тканей, в свою очередь, усугубляет эти нарушения. В подобных условиях необходимо не только использовать эмпирические схемы антимикробной терапии, охватывающие весь возможный спектр возбудителей, но и рассматривать возможность и необходимость комплексного подхода с использованием адъювантных методов лечения (детоксикационная, иммуномодулирующая, поддерживающая терапия).

Цель. Определить иммунологические изменения в организме женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями нижнего отдела полового тракта и обосновать роль иммуномодуляторов в повышении эффективности лечения и профилактике рецидивов.

Материалы и методы. Для написания данного обзора осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLIBRARY и пр.) за последние 2–22 года. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. Применение азоксимера бромидом благодаря иммуномодулирующему, противовоспалительному и детоксицирующему действию способствует повышению эффективности лечения: элиминация патогенной флоры происходит эффективнее на 30%, в 2 раза быстрее купируются клинические проявления, снижается риск рецидивов.

Заключение. Для активации противоинфекционного иммунитета целесообразно комплексное лечение с использованием иммуномодуляторов.

Ключевые слова: вагинит, цервицит, иммунитет, «окно уязвимости», половые гормоны, азоксимера бромид.

Для цитирования: Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии инфекций нижнего отдела урогенитального тракта у женщин. Гинекология. 2019; 21 (1): 69–74. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190220

Review

Immunomodulators use in a treatment of lower urogenital tract infections in women

Galina B. Dikke[✉], Vladimir V. Ostromensky

F.I.Inozemtsev Academy of Medical Education. 22M, Moskovskii av., Saint Petersburg, 190013, Russian Federation

[✉]galadikke@yandex.ru

Abstract

Relevance. Women' immune system indexes are dependent on cyclic hormonal influences. They decrease in the ovulation and in luteal phase of the menstrual cycle forming a "window of vulnerability" when there is an increased risk of infection with pathogenic and opportunistic microorganisms. Infected tissues inflammatory reaction in its turn aggravates these disorders. For these reasons, one should not only use empirical regimens of antimicrobial therapy covering wide spectrum of pathogens, but also to consider the possibility and need of a comprehensive approach with use of adjuvant treatment methods (detoxification, immunomodulatory, supportive therapy).

Aim. To determine immunological changes in the body of women with lower genital tract infectious and inflammatory diseases and to justify a role of immunomodulators in increasing of treatment and relapse prevention efficacy.

Materials and methods. In order to write this review domestic and foreign publications were searched in Russian and international search systems (PubMed, eLIBRARY, etc.) for the last 2–22 years. The review included articles from peer-reviewed literature.

Results. Due to its immunomodulatory, anti-inflammatory and detoxifying effects azoximer bromide contributes to an increase in treatment efficacy: elimination of pathogenic flora increases by 30%, clinical manifestations resolution occurs 2 times faster, a relapse risk reduces.

Conclusion. To activate anti-infective immunity a comprehensive treatment with immunomodulators use is advisable.

Key words: vaginitis, cervicitis, immunity, "window of vulnerability", sex hormones, azoxymere bromide.

For citation: Dikke G.B., Ostromensky V.V. Immunomodulators use in a treatment of lower urogenital tract infections in women. Gynecology. 2019; 21 (1): 69–74. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190220

Актуальность

Современной особенностью воспалительных заболеваний нижнего отдела репродуктивного тракта у женщин являются их высокая распространенность и полимикробный характер поражения с вовлечением как облигатных возбудителей (гонококки, хламидии, микобактерии и др.), так и условно-патогенной микрофлоры, входящей в состав нормальной микрофлоры влагалища, что обуславливает неспецифичность и многообразие клинической картины и частые рецидивы (до 50% в течение одного года) [1].

В структуре заболеваний женской половой сферы воспалительные процессы влагалища (вагинит) и шейки матки (цервицит) занимают лидирующее положение – от 30 до 80% [2].

Наиболее распространенными нозологиями являются кандидозный вульвовагинит, вызванный грибами рода

Candida spp. (22–30% в популяции), и аэробный (ранее – неспецифический) вагинит (12–23%), в этиологии которого «заинтересованы» *Enterobacteriaceae* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и др. [3, 4].

Цервицит классически связан с инфицированием *Chlamydia trachomatis* и/или *Neisseria gonorrhoeae*, но также может быть вызван *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* [5]. Неспецифический цервицит может достигать 89% среди женщин с патологическими выделениями [6].

Кроме того, бактериальная инфекция нередко сочетается с вирусной инвазией (папилломавирусом, герпес-вирусом, цитомегаловирусом) – 71% и бактериальным вагинитом, при котором воспалительная реакция тканей отсутствует, – 57% [7, 8].

В настоящее время изменение количественного и качественного состава, а также свойств локальной микрофлоры

Показатели местного иммунитета у пациенток с урогенитальными инфекциями (M±m) [23, фрагмент] Indexes of local immunity in patients with urogenital infections (M±m) [23, fragment]		
Показатели	Здоровые (n=50)	Пациентки с урогенитальными инфекциями (n=102)
IgA, г/л	1,65±0,31	0,93±0,3
sIgA, г/л	0,081±0,04	0,053±0,02
IgG	3,6±1,2	5,8±2,2
Лизоцим, нг/мл	0,028±0,01	0,014±0,003
Лактоферрин, нг/мл	0,13±0,02	0,06±0,02
Дефензины, нг/мл	0,19±0,09	0,12±0,02
BPI, нг/мл	0,97±0,31	0,54±0,021

Примечание. Все показатели у пациенток с урогенитальными инфекциями имели статистически значимые отличия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).
Note. All indexes in patients with urogenital infections had statistically significant differences compared with the control group ($p < 0,05$).

рассматривается как «дисбиоз» [9]. Такой бактериально-вирусный «коктейль» представляет собой высокий риск осложненной беременности, таких как хориоамнионит, послеродовой эндометрит, преждевременный разрыв плодных оболочек и, в особенности, невынашивание и недонашивание [5, 8, 10]. Так, нами было показано, что у женщин с дисбиозом влагалища на фоне ВПЧ-инфекции преждевременные роды (ранее 37-й недели беременности) имеют высокую степень сопряженности с такими факторами риска, как отсутствие эффекта от лечения анаэробного и сочетанного аэробно-анаэробного дисбиоза (коэффициент Крамера $VC=0,725$; $p=0,0001$), и их рецидивы во II–III триместрах ($VC=510$; $p=0,0001$). Те же факторы, а также наличие рецидивирующих дисбиозов в анамнезе (до наступления беременности) и доброкачественных поражений шейки матки LSIL и HSIL имеют сильную сопряженную связь с самопроизвольными выкидышами (13–22 нед беременности; $VC=0,511$ и $0,528$ соответственно; $p=0,0001$) [8].

Колонизационная резистентность влагалища. Механизмы, обеспечивающие стабильность количественного и видового состава нормальной микрофлоры влагалища – колонизационную резистентность, – связывают с постоянно обитающей микрофлорой, которая у женщин репродуктивного возраста представлена группой перекисспродуцирующих лактобактерий. Основными представителями экосистемы влагалища являются лактобактерии 4 видов: *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum* и *L. celibiosus* [11]. Аггезия лактобактерий на эпителиальных клетках влагалища приводит к образованию биопленок, окруженных продуктами их метаболизма – гликокаликсом. Обеспечивая кислую среду (рН 4,5), они способствуют созданию неблагоприятных условий для размножения патогенной и транзитной условно-патогенной микрофлоры и создают местную иммунную защиту организма [11].

Механизмы иммунной защиты нижних отделов полового тракта у женщин

Врожденный иммунитет включает в себя механический барьер (эпителий, слизь, кислотность), систему комплемента, иммунные клетки, иммуноглобулины (Ig), антимикробные пептиды и находится под регуляцией цитокинов и хемокинов [12]. Интерфероны (ИФН) – важное семейство цитокинов, которые участвуют в иммунной защите слизистых оболочек женского репродуктивного тракта от бактерий и вирусов, быстро вырабатываясь в их присутствии. В большинстве случаев секреция хемокинов важна для привлечения иммунных клеток на поверхность эпителия [13].

Адаптивный иммунитет – специфический иммунный ответ, который развивается вследствие стимуляции антиген-презентирующих Т-клеток (макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса) и секреции антител В-клетками к определенному патогену. Эффекторными компонентами являются Т-клетки CD4+ и цитокины, которые они секретируют, CD8+ и Ig. CD4+ подразделяют на Th1- и Th2-клетки. Th1-клеточный иммунитет включает уничтожение внутриклеточных патогенов путем секреции высоких уровней ИФН- γ , который, в свою очередь, активирует CD8+, что и

приводит к разрушению инфицированных клеток. Т-хелперы (Th2) активируют В-лимфоциты, способствуя развитию гуморального иммунного ответа, продуцируют интерлейкины (ИЛ)-4, 5 и 13 [14].

Гуморальный иммунитет характеризуется производством антигенсвязывающих антител, способствуя фагоцитозу и индукции антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности или элиминации антигенов через систему комплемента. В первую очередь в слизистой оболочке половых путей обнаруживают IgG и IgA. Традиционно IgA является основным Ig, который присутствует в выделениях, однако в женских половых путях секреция IgG преобладает над секрецией IgA [15].

Хронические инфекционно-вирусные заболевания влагалища и бактериальный вагиноз чаще всего бывают обусловлены подавлением активности местных факторов иммунитета, прежде всего из-за снижения синтеза секреторного IgA (sIgA), основным функциональным свойством которого является защита слизистых оболочек от микробной агрессии. Антиадгезивные свойства sIgA обеспечивают его антибактериальные и противовирусные свойства. Снижение концентрации этого Ig во влагалище и цервикальном канале вызывает повышение восприимчивости организма женщин к бактериальным и вирусным инфекциям [2].

Гормональная регуляция местного иммунитета

Взаимодействие микрофлоры с иммунной системой организма обеспечивает состояние колонизационной резистентности, отличительной особенностью которой является строгая гормональная зависимость.

Влияние половых гормонов на иммунитет слизистых оболочек мочеполювых путей объясняет динамическую изменчивость микробиоты влагалища на разных этапах жизни женщины, а также в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла на протяжении репродуктивного периода [16].

Мукозальный иммунный ответ (врожденный и адаптивный) находится под воздействием системного иммунитета, который, в свою очередь, подвержен гормональным влияниям [14]. Половые стероиды регулируют иммунную систему на всем протяжении репродуктивного тракта, создавая условия для миграции сперматозоидов, оплодотворения, имплантации и беременности, путем подавления иммунного ответа на чужеродный агент [17].

В настоящее время имеется большое количество литературы о влиянии эстрогенов на клетки врожденной иммунной системы (нейтрофилы, макрофаги/моноциты, природные клетки-киллеры, дендритные клетки) и адаптивную иммунную систему (Т- и В-клетки).

Было показано, что эстрогены регулируют количество и функции нейтрофилов и цитокинов (фактор некроза опухоли α – ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β) [18]. В пролиферативную фазу менструального цикла, когда уровень эстрогенов максимален, отмечается увеличение числа макрофагов, гранулоцитов и дендритных клеток в строме эндометрия и в железистом эпителии. Напротив, в период повышения кон-

центрации прогестерона активность фагоцитарного звена иммунитета резко падает [12].

С другой стороны, эстрадиол оказывает супрессивное действие на активность натуральных киллеров (NK-клетки) и нейтрофильной эластазы (NE), участвующей в разрушении бактериальной стенки. Так, в исследовании F.Tawara и соавт. показано, что концентрация NE в цервикальном канале имеет минимальные значения во время овуляции и составляет во время фолликулиновой, овуляторной и секреторной фаз $0,73 \pm 0,57$, $0,29 \pm 0,33$ ($p=0,024$) и $1,32 \pm 1,24$ мкг/мл ($p=0,049$) соответственно [19].

Исследования показали, что уровень антимикробных пептидов β -дефензинов, участвующих в противомикробной защите, к началу овуляции начинает снижаться и остается низким на протяжении всей лютеиновой (секреторной) фазы. Во время лютеиновой фазы возрастает секреция секреторного ингибитора лейкоцитарных протеаз (secretory inhibitor of leukocyte proteases – SLP), который подавляет иммунный ответ, реализуемый в первую очередь фагоцитарным звеном. При этом снижаются продукция антимикробных пептидов, созревание цитотоксических T-клеток, синтез хемокинов, что приводит к обеднению слизистых нейтрофилами. Также уменьшаются активность натуральных киллеров, экспрессия рецепторов и синтез ФНО- α [17].

Что касается гуморального иммунитета, то под влиянием эстрогенов уровни IgA и IgG резко снижаются в течение фолликулиновой фазы, достигая минимума в период овуляции. M.Safaian и соавт. отметили снижение IgA на 78% и IgG – на 83% между фолликулярной фазой и перивуляторным периодом. Причем это снижение является более выраженным у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы [20].

Весьма интересными оказались результаты исследования T.Lorenz и соавт., которые определяли IgA и IgG у сексуально активных (с использованием презерватива и без) и абстинентных женщин (вычислялся индекс Коэна d). Наиболее низкий уровень IgG во время овуляции был у сексуально активных женщин, не использовавших презерватив ($d=0,11$). Гораздо выше он оказался при использовании презерватива ($d=0,63$) и наиболее высоким у женщин, не имевших половых контактов ($d=0,77$) [21].

Аналогичную динамику продемонстрировал IgA, оказавшийся максимальным у женщин с низкой частотой или отсутствием сексуальной активности ($d=0,63$), тогда как высокая сексуальная активность была связана со снижением IgA во время овуляции ($d=0,25$), при этом эффект от использования презерватива был незначительным ($d=0,09$). Иными словами, у сексуально активных женщин иммун-

ная защита была ниже, что определяет «компромисс» между созданием условий для наступления беременности и иммунитетом [21].

Таким образом, возникает период низкой иммунной защиты на протяжении овуляции и последующей секреторной фазы менструального цикла. Его называют «окном уязвимости», поскольку именно в этот период слизистая оболочка репродуктивного тракта женщины становится наиболее незащищенной в отношении возбудителей инфекций полового тракта [14, 22].

В результате создаются условия для распространения инфекции и снижения эффективности этиотропной терапии, что ведет к частым рецидивам и переходу инфекционно-воспалительного процесса в хроническую стадию [22].

Отечественными учеными также было показано, что у пациенток с урогенитальными инфекциями наблюда-

ется снижение показателей местного иммунного ответа (см. таблицу) [23].

Изучение факторов местного иммунитета во влагалищной жидкости и цервикальной слизи у пациенток с наличием цервицитов и уретритов, ассоциированных с микоплазменной инфекцией, позволило установить статистически достоверное снижение показателей IgA и sIgA, лизоцима, лактоферрина и дефензинов, увеличение IgG по сравнению с аналогичными параметрами здоровых лиц [24]. Увеличение IgG, как правило, всегда сопряжено с высокой и длительной антигенной нагрузкой.

Под влиянием гормонов происходит ослабление трансэпителиальной резистентности. Эстрадиол снижает прочность межэпителиальных контактов, тем самым создавая дополнительные возможности для проникновения возбудителя в слизистую оболочку. Прогестерон усугубляет ситуацию, повышая вязкость слизи, снижая эвакуацию патогенов [37].

Инфицирование, нарушение колонизационной резистентности, воспаление сопровождаются нарушением структуры, трофики, метаболических процессов и функции слизистой оболочки, способствуя в совокупности с бактериальными экзо- и эндотоксинами развитию микробно-тканевой интоксикации.

В связи с этим отмечается, что в комплексной терапии острых и хронических воспалительных заболеваний органов малого таза с целью снижения микробно-тканевой интоксикации и восстановления иммунологической реактивности целесообразно применять средства с противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, а также обладающих детоксикационной активностью [2].

Комплексное лечение инфекций нижнего отдела полового тракта

В подобных условиях необходимо не только использовать эмпирические схемы антимикробной терапии, охватывающие весь возможный спектр возбудителей [25], но и рассматривать возможность и необходимость комплексного подхода с использованием адьювантных методов лечения (детоксикационная, иммуномодулирующая, поддерживающая терапия).

Выбор адекватных этиотропных (антибактериальных, противовирусных и противогрибковых) средств – первый и основной шаг в терапии воспалительных процессов нижнего отдела урогенитального тракта женщин. С учетом сведений о недостаточности иммунного ответа и микробно-тканевой интоксикации на фоне воспаления коррекция и стабилизация иммунных нарушений и снижение интоксикации во время стартовой терапии и в период обострения заболевания, а также на этапе реабилитации представляются актуальными, а их результатом должно стать предупреждение осложнений, перехода воспалительного процесса в хроническую стадию и развития рецидивов заболевания. Этим обусловлена актуальность стартовой терапии этиотропными препаратами в комплексе с иммуномодуляторами.

Следует отметить, что если подходы к этиотропной терапии большинства инфекций достаточно хорошо разработаны и внедрены в практику на уровне стандартизованных протоколов, то иммуномодулирующая терапия до сих пор является поводом для многочисленных дискуссий. Однако, несмотря на отсутствие согласованных принципов иммуномодулирующей терапии, многие специалисты связывают надежды по оптимизации результатов именно с данным видом лечения [26].

Среди лекарственных средств, обладающих иммуномодулирующими свойствами и предлагаемых фармацевтической промышленностью в настоящее время, имеется большая группа препаратов, насчитывающих более 200 единиц [27], однако эффективность большинства из них не подтверждена результатами клинических испытаний, особенно с точки зрения доказательной медицины [28].

Кроме того, у большинства из них показанием к применению остаются лишь вирусные инфекции либо профилактика хронических воспалительных заболеваний различной этиологии и локализации. И только немногие показаны для лечения острых и обострений хронических рецидивирующих заболеваний полового тракта, вызванных патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, способные оказывать детоксицирующий эффект [27]. Примером такого препарата является лекарственный препарат Полиоксидоний (азоксимера бромид), который применяется в практической медицине уже более 20 лет.

Эффективность применения иммуномодулирующей терапии в лечении неспецифических воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки на примере азоксимера бромида

Азоксимера бромид (Полиоксидоний, ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) был создан в Государственном научном центре Института иммунологии Минздрава России

Р.В.Петровым, Р.М.Хаитовым, А.В.Некрасовым, Р.И.Атауллахановым, Н.Г.Пучковой и А.С.Ивановой и с 1996 г. разрешен к применению в России. В 2002 г. за создание Полиоксидония профессор А.В.Некрасов удостоен Государственной премии РФ. По мнению одного из крупнейших иммунологов М.Села из Вейцманновского института (Израиль), эта работа стала первым примером успешного использования синтетических полимеров для лечения болезней. С 2004 г. – препарат разрешен к применению в ряде стран СНГ и ЕС, а с 2007 г. – включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (утв. Распоряжением Правительства РФ от 29.03.2007 №376-р, последнее обновление – утв. от 10.12.2018 №2738-р).

По сведениям разработчика, азоксимера бромид – единственный высокомолекулярный полимерный препарат, созданный с помощью направленного химического синтеза, не несет чужеродной антигенной нагрузки, не содержит растительных компонентов и может применяться у пациентов с аллергией. N-оксидные группы обеспечивают водорастворимость, биодegradацию в организме, высокую детоксикационную и антиоксидантную способность. Действующее вещество блокирует растворимые токсические вещества и микрочастицы, снижает интоксикационную нагрузку и быстро улучшает самочувствие [29].

Основой механизма иммуномодулирующего действия азоксимера бромида является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования, синтеза ИФН- α и ИФН- γ , что приводит к повышению эффективности противовирусного и противобактериального иммунного ответа. Под воздействием азоксимера бромида на мембранные белки происходит изменение проницаемости иммунокомпетентных клеток (стимуляция иммуноцитов), проникновение внутрь клеток и увеличение количества H_2O_2 (стимуляция активности клеток) [30].

Принципиальное отличие Полиоксидония от большинства иммуномодуляторов состоит в том, что его можно применять для лечения не только хронических, но и острых инфекционных болезней вирусной, бактериальной и грибковой этиологии [31].

Результаты применения азоксимера бромида в комплексной терапии пациентов с урогенитальными инфекциями в отечественной литературе представлены многими авторами [23, 32, 33].

В этих исследованиях показано, что местное применение азоксимера бромида (12 мг вагинально ежедневно в течение 3 дней, затем через день на курс – 10 свечей) усиливает механизмы иммунной защиты слизистой оболочки. При этом уровень Ig в слизи цервикального канала практически достигает значений у здоровых женщин, а у пациенток без его применения остается ниже в 1,5–2 раза соответственно [23]. Также происходит повышение уровня sIgA – важнейшего фактора защиты слизистой репродуктивного тракта, увеличивается лизосомальная активность нейтрофилов в цервикальном секрете и активируется фагоцитарная активность макрофагов слизистой [23]. Элиминация патогенной флоры происходит эффективнее на 30%, в 2 раза быстрее купируются клинические проявления и нормализуется состав микробиоценоза влагалища [32]. Положительная динамика исчезновения клинических жалоб (зуд, жжение, выделения) наблюдается уже на 1–2-е сутки [33], нормализация кольпоскопической картины – к 4-му дню [32], ускоряется эпителизация и регенерация слизистой оболочки [2], снижается риск рецидивов (в течение 6–12 мес не отмечено рецидивов) [32].

Многоцентровое проспективное открытое неинтервенционное пострегистрационное исследование безопасности Полиоксидония PASS (Post Authorisation Safety Study) проведено в ЕС (Словакия) с участием 502 пациенток с хроническими рецидивирующими бактериальными или вирусными инфекциями в 15 исследовательских центрах. Было показано, что 90% лиц отметили улучшение состоя-

ния, а высокий профиль безопасности подтвержден у всех категорий пациентов [34].

Препарат хорошо переносится, не вызывает побочных эффектов и привыкания, имеет удобную схему приема (один раз в сутки) и совместим с любыми другими препаратами (не ингибирует изоферменты цитохрома P450), что обеспечивает высокую комплаентность и приверженность пациентов назначенному врачом курсу лечения и позволяет довести его до конца.

Азоксимера бромид помимо иммуномодулирующего обладает также детоксицирующим действием, которое обусловлено высокомолекулярной природой препарата, что позволяет ему сорбировать на своей поверхности токсины и микрочастицы и удалять их из организма путем биодеструкции до низкомолекулярных мономеров (выводятся преимущественно почками) [30, 31].

Кроме того, препарат обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием. Это достигается за счет прямой инактивации активных форм кислорода и других свободных радикалов, хелатирования (связывание и удаление из очага воспаления каталитически активных ионов железа – мощного стимулятора радикальных реакций), способности регулировать синтез медиаторов воспаления (ИЛ-1 и ФНО- α) и повышения устойчивости клеток к цитотоксическому воздействию патогенов [30].

Рекомендации по применению азоксимера бромид

Президиум Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов рекомендует включение препарата в схемы лечения заболеваний, сопровождающихся развитием вторичных иммунодефицитных состояний, без предварительного исследования иммунного статуса, поскольку Полиоксидоний является истинным иммуномодулятором (снижает повышенные, увеличивает сниженные и не влияет на нормальные показатели иммунного статуса) [35].

Национальное руководство «Гинекология» (2017 г.) содержит рекомендацию по использованию средств иммунотерапии в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов. Отмечается целесообразность использования азоксимера бромид внутримышечно (по 6 мг ежедневно первые 3 дня, далее через день общим курсом 10 инъекций) или в виде ректальных или вагинальных свечей (12 мг 3 дня ежедневно, далее через день до 10 суппозиторий) [36].

Показаниями, согласно инструкции по медицинскому применению азоксимера бромид, являются острые и обострения хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний различной локализации (вирусной, бактериальной и грибковой этиологии) в составе комплексной терапии [30].

При остром течении заболевания прием Полиоксидоний целесообразно начинать в составе стартовой терапии одновременно с антибиотиками по принципу двойного удара, что повышает эффективность терапии в целом. У женщин с хроническим течением заболевания в отсутствие симптомов обострения или при первичном выявлении облигатных патогенов (*C. trachomatis*, *M. genitalium*) начинать лечение желательнее с курса иммунотерапии. Представляется целесообразным использование вагинальных суппозиторий и у тех пациенток, которые являются носителями папилломавирусной инфекции высокого онкологического риска [31].

Заключение

Таким образом, для активации противоинфекционного иммунитета целесообразно использование иммуномодуляторов (таких как азоксимера бромид), воздействующих на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, с целью элиминации патогенных микроорганизмов в комплексной терапии с антибиотиками, противогрибковыми, противопаразитарными или противовирусными средствами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. *Акуш. и гинекол.* 2017; 6: 121–8. DOI: 10.18565/aig.2017.6.151-8 [Dikke G.B. Polimikrobnye assotsiatsii v etiologii vospalitel'nykh zabolevaniy polovykh organov u zhenshchin. *Akush. i ginekol.* 2017; 6: 121–8. DOI: 10.18565/aig.2017.6.151-8 (in Russian).]
2. Сидорова И.С., Белопольская Х.А. Современные способы лечения инфекции нижнего отдела половых путей у женщин. *Вестн. РАМН.* 2012; 67 (4): 4–10. DOI: 10.15690/vramn.v67i4.192 [Sidorova I.S., Belopol'skaia Kh.A. Sovremennyye sposoby lecheniya infektsii nizhnego otdela polovykh putei u zhenshchin. *Vestn. RAMN.* 2012; 67 (4): 4–10. DOI: 10.15690/vramn.v67i4.192 (in Russian).]
3. Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol* 2017; 168 (9–10): 845–58. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.04.004
4. Venugopal S, Gopalan K, Devi A, Kavitha A. Epidemiology and clinico-investigative study of organisms causing vaginal discharge. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2017; 38 (1): 69–75. DOI: 10.4103/2589-0557.203433
5. Gorgos LM, Sycuro LK, Srinivasan S et al. Relationship of specific bacteria in the cervical and vaginal microbiotas with cervicitis. *Sex Transm Dis* 2015; 42 (9): 475–81. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000318
6. Jayakumar NK. Cervicitis: how often is it non-specific? *J Clin Diagn Res* 2015; 9 (3): EC11–2. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11594.5673
7. Дикке Г.Б. Патологические выделения из влагалища: диагностика и лечение. *Доктор.Ру.* 2018; 6 (150): 26–9. [Dikke G.B. Patologicheskie vydeleniya iz vlagalishcha: diagnostika i lechenie. *Doktor.Ru.* 2018; 6 (150): 26–9 (in Russian).]
8. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Риск невынашивания и недонашивания беременности у женщин с ВПЧ-инфекцией и рецидивирующими нарушениями биоценоза влагалища. *Акуш. и гинекол.* 2019. [Bebneva T.N., Dikke G.B. Risk nevyynashivaniia i nedonashivaniia beremennosti u zhenshchin s VPCh-infektsiei i retsidiviruyushchimi narusheniyami biotsenoza vlagalishcha. *Akush. i ginekol.* 2019 (in Russian).]
9. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения. *Мед. совет.* 2014; 17: 128–32. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-17-128-133 [Khrianin A.A., Reshetnikov O.V. Bakterial'nyi vaginoz. Novye predstavleniia o mikrobnom biosotsiume i vozmozhnosti lecheniia. *Med. sovet.* 2014; 17: 128–32. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-17-128-133 (in Russian).]
10. Nelson DB, Hanlon A, Nachamkin I et al. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis-associated bacteria and preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014; 28 (2): 88–96. DOI: 10.1111/ppe.12106
11. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акуш. и гинекол.* 2012; 7: 59–67. [Kira E.F., Prilepskaia V.N., Kostava M.N. et al. Sovremennyye podkhody k vyboru preparata lokal'nogo deistviia v terapii bakterial'nogo vaginoza. *Akush. i ginekol.* 2012; 7: 59–67 (in Russian).]
12. Шульженко А.Е., Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Рецидивирующие смешанные инфекции урогенитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукосального иммунитета. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (6): 87–93. [Shulzhenko A.E., Shchubelko R.V., Zuykova I.N. Recurrent mixed urogenital infections in women: correction strategy of mucosal immunity. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (6): 87–93 (in Russian).]
13. Fahey JV, Schaefer TM, Channon JY, Wira CR. Secretion of cytokines and chemokines by polarized human epithelial cells from the female reproductive tract. *Human Reprod* 2005; 20 (6): 1439–46.
14. Williams AE. *Immunology: Mucosal and body surface defences.* London: John Wiley & Sons, 2011.
15. Li Z, Palaniyandi S, Zeng R et al. Transfer of IgG in the female genital tract by MHC class I-related neonatal Fc receptor (FcRn) confers protective immunity to vaginal infection. *Proceedings National Academy Sci* 2011; 108 (11): 4388–93. DOI: 10.1073/pnas.1012861108

16. García-Gómez E, González-Pedraja B, Camacho-Arroyo I. Role of Sex Steroid Hormones in Bacterial-Host Interactions. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 928290. DOI: 10.1155/2013/928290
17. Principles of Mucosal Immunology. Ed. by Smith PD, MacDonald TT, Blumberg RS. London, New York: Garland Science (Taylor & Francis Group), 2013.
18. Khan D, Ansar AS. The immune system is a natural target for estrogen action: opposing effects of estrogen in two prototypical autoimmune diseases. *Front Immunol* 2016; 6: 635. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00635
19. Tawara F, Tamura N, Suganuma N, Kanayama N. Changes in cervical neutrophil elastase levels during the menstrual cycle. *Reprod Med Biol* 2011; 11 (1): 65–8. DOI: 10.1007/s12522-011-0104-7
20. Safaiean M, Falk RT, Rodriguez AC et al. Factors associated with fluctuations in IgA and IgG levels at the cervix during the menstrual cycle. *J Infect Dis* 2009; 199 (3): 455–63. DOI: 10.1086/596060
21. Lorenz TK, Demas GE, Heiman JR. Interaction of menstrual cycle phase and sexual activity predicts mucosal and systemic humoral immunity in healthy women. *Physiol Behav* 2015; 152: 92–8. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.09.018
22. Wira CR, Fahey JV, Rodriguez-Garcia M et al. Regulation of Mucosal Immunity in the Female Reproductive Tract: The Role of Sex Hormones in Immune Protection Against Sexually Transmitted Pathogens. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72 (2): 236–58. DOI: 10.1111/aji.12252
23. Летяева О.И., Гизингер О.А. Терапия урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста: современное состояние проблемы. *Гинекология*. 2014; 16 (6): 16–20. [Letiaeva O.I., Gizinger O.A. Terapiia urogenital'nykh mikst-infektsii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta: sovremennoe sostoianie problemy. *Gynecology*. 2014; 16 (6): 16–20 (in Russian).]
24. Соловьев А.М. Иммуноterapia в комплексном лечении рецидивирующих бактериальных инфекций урогенитального тракта. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (6): 43–52. DOI: 10.26442/2075-1753_19.6.43-52 [Solovev A.M. Immunotherapy in combination treatment of bacterial genitourinary tract infections. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (6): 43–52. DOI: 10.26442/2075-1753_19.6.43-52 (in Russian).]
25. Хрянин А.А., Решетников О.В. Рациональная терапия сочетанных урогенитальных инфекций: анализ существующих тенденций. *Фарматека*. 2016; 12: 29–36. [Khriyanin A.A., Reshetnikov O.V. Ratsional'naiia terapiia sochetannykh urogenital'nykh infektsii: analiz sushchestvuiushchikh tendentsii. *Farimateka*. 2016; 12: 29–36 (in Russian).]
26. Хрянин А.А. Возможна ли иммуноterapia урогенитальных инфекций с позиции доказательной медицины? *Клин. дерматология и венерология*. 2017; 3: 82–8. [Khriyanin A.A. Vozmozhna li immunoterapiia urogenital'nykh infektsii s pozitsii dokazatel'noi meditsiny? *Klin. dermatologiya i venerologiya*. 2017; 3: 82–8 (in Russian).]
27. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Редакция 20.01.2019. <https://grls.rosminzdrav.ru/> [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv Minzdrava Rossii. Redaktsiia 20.01.2019. <https://grls.rosminzdrav.ru/> (in Russian).]
28. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммуноterapia ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перинальной локализации (систематический обзор литературы и мета-анализ применения инозина пранобекса). *Гинекология*. 2009; 11 (5): 22–33. [Eliseeva M.Yu., Mynbaev O.A. Vspomogatel'naiia immunoterapiia VPCh-assotsiirovannykh porazhenii slizistykh obolochek i kozhi urogenital'noi i perinal'noi lokalizatsii (sistematicheskii obzor literatury i meta-analiz primeneniia inozina pranobeksa). *Gynecology*. 2009; 11 (5): 22–33 (in Russian).]
29. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. и др. Производное поли-1,4-этиленпиперазина, обладающее иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностью. Патент РФ №2073031, 1997. [Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Ivanova A.S. et al. Proizvodnoe poli-1,4-etilenpiperazina, obladaiushchee immunomoduliruiushchei, protivovirusnoi i antibakterial'noi aktivnost'iu. Patent RF №2073031, 1997 (in Russian).]
30. Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний. Реестр лекарственных средств. 2018. https://www.rlsnet.ru/Instruksiia_po_medititsinskomu_primeneniiu_preparata_Polioksidonii_Reestr_lekarstvennykh_sredstv. 2018. <https://www.rlsnet.ru/> (in Russian).]
31. Кузнецова И.В., Рашидов Т.Н. Место иммуномодуляторов в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. *Гинекология*. 2016; 18 (5): 26–31. [Kuznetsova I.V., Rashidov T.N. Place of immunomodulators in the treatment of pelvic inflammatory diseases. *Gynecology*. 2016; 18 (5): 26–31 (in Russian).]
32. Золотов И.С., Остроменский В.В. Терапия воспалительных заболеваний женских половых органов: возможности иммуномодуляторов. *Гинекология*. 2011; 13 (3): 55–9. [Zolotov I.S., Ostromenskii V.V. Terapiia vospalitel'nykh zabolevaniï zhenskikh polovykh organov: vozmozhnosti immunomodulatorov. *Gynecology*. 2011; 13 (3): 55–9 (in Russian).]
33. Лебедев В.А., Пашков В.М. Современные принципы терапии кольпитов. *Трудный пациент*. 2011; 9 (8–9): 12–6. [Lebedev V.A., Pashkov V.M. Sovremennye printsipy terapii kol'pítov. *Trudnyi patsient*. 2011; 9 (8–9): 12–6 (in Russian).]
34. Pružinec P, Chirun N, Sveikata A. The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia. *Immunotherapy* 2018; 10 (2): 1–7. DOI: 10.2217/imt-2017-0116
35. Росийская Ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Письмо вице-президента РААКИ проф. Н.И.Ильиной. Официальный сайт: <http://raaci.ru/> [Rossiiskaia Assotsiatsiia allergologov i klinicheskikh immunologov (RAAKI). Pis'mo vitse-prezidenta RAAKI prof. N.I.I'inoi. Ofitsial'nyi sait: <http://raaci.ru/> (in Russian).]
36. 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.Savel'evoi, G.T.Sukhikh, V.N.Serova i dr. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
37. Wira CR, Fahey JV, Rodriguez-Garcia M et al. Patel. Regulation of Mucosal Immunity in the Female Reproductive Tract: The Role of Sex Hormones in Immune Protection Against Sexually Transmitted Pathogens. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72 (2): 236–58.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дикке Галина Борисовна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И.Иноземцева». E-mail: galadikke@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

Остроменский Владимир Владимирович – канд. мед. наук, зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И.Иноземцева». E-mail: ostromenskyv@gmail.com

Galina B. Dikke – PhD, Assistant Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, FI.Inozemtsev Academy of Medical Education. E-mail: galadikke@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

Ostromensky V. Vladimirovich – PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, FI.Inozemtsev Academy of Medical Education. E-mail: ostromenskyv@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019

Онкологические риски и польза гормональной контрацепции: литературный обзор и практические вопросы

А.В.Ледина^{1,2}, Л.И.Короленкова³, Е.В.Ледин⁴

¹Клинический госпиталь «Лапино». 143081, Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское ш., д. 111;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

⁴Клиническая больница №2 АО «Группа компаний "Медси"». 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, корп. 4

✉antoninaledina@yandex.ru

Аннотация

Цель. Представить современные данные о рисках онкологических заболеваний у женщин, использующих с целью предохранения от нежелательной беременности пероральные гормональные препараты, поскольку высокая онконастороженность является одной из наиболее существенных причин отказа от их приема.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск источников в отечественных и зарубежных публикациях в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.), которые были опубликованы в период с 2003 по 2019 г. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы и руководств для врачей и периодических изданий, идентифицируемых по ключевым словам: рак, онкологический риск, гормональная контрацепция, гормоны, неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Результаты. Гормональные контрацептивы обладают большим количеством положительных неконтрацептивных эффектов, в частности в отношении заболеваний, ассоциированных с менструальным циклом (предменструальный синдром и предменструальное дисфорическое расстройство, нарушения менструального цикла), бесплодия и ряда других заболеваний. Прием пероральных контрацептивов приводит к снижению заболеваемости раком яичников и колоректальным раком, но повышает онкологические риски, касающиеся шейки матки и молочной железы. На основании анализа данных литературы показано, что у женщин, которые когда-либо использовали гормональную контрацепцию, риск смерти от всех причин по сравнению с теми, кто никогда их не применял, более низкий.

Заключение. Для принятия решения об использовании КОК пациентки должны быть обследованы и компетентно проинформированы о преимуществах и рисках гормональной контрацепции.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, онкологические риски, рак, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак.

Для цитирования: Ледина А.В., Короленкова Л.И., Ледин Е.В. Онкологические риски и польза гормональной контрацепции: литературный обзор и практические вопросы. Гинекология. 2019; 21 (1): 75–79. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190272

Review

Cancer risks and benefits of hormonal contraception: a literature review and practical issues

Antonina V. Ledina^{1,2}, Liubov I. Korolenkova³, Evgenii V. Ledin⁴

¹Clinical Hospital "Lapino". 111, Lapino, 1-e Uspenskoe sh., Moscow reg., 143081, Russian Federation;

²People's Friendship University of Russia. 6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation;

³N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 23, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation;

⁴Clinical Hospital №2 "Medsi Group of Companies". 5, build. 4, 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, 125284, Russian Federation

✉antoninaledina@yandex.ru

Abstract

Aim. To provide up-to-date data on cancer risks in women who use oral hormones to protect themselves from unwanted pregnancies, since high onco-alertness is one of the most common reasons for their withdrawal.

Materials and methods. To write this review a search for domestic and foreign articles in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) which were published in the period from 2003 to 2019 was carried out. The review included articles from peer-reviewed literature and guidelines for physicians and periodicals identified by keywords: cancer, cancer risk, hormonal contraception, hormones, non-contraceptive effects of combined oral contraceptives (COCs).

Results. Hormonal contraceptives have a large number of beneficial non-contraceptive effects, particularly in relation to diseases associated with a menstrual cycle (premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder, menstrual disorders), infertility and a number of other diseases. Oral contraceptive use reduces an incidence of ovarian cancer and colorectal cancer but increases risks for cervix cancer and breast cancer. Based on the analysis of literature data, it was shown that women who have ever used hormonal contraception have a lower risk of death from all causes comparing to those who have never used them.

Conclusion. To make a decision on a use of COCs patients should be examined and competently informed about benefits and risks of hormonal contraception.

Key words: hormonal contraception, combined oral contraceptives, cancer risks, cancer, breast cancer, cervical cancer, colorectal cancer.

For citation: Ledina A.V., Korolenkova L.I., Ledin E.V. Cancer risks and benefits of hormonal contraception: a literature review and practical issues. Gynecology. 2019; 21 (1): 75–79. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190272

Введение

В настоящее время гормональная контрацепция является наиболее эффективным методом предупреждения нежелательной беременности. Во всем мире 140 млн женщин используют гормональную контрацепцию, что составляет примерно 13% женщин в возрасте от 15 до 49 лет. Действие синтетических аналогов женских половых гормонов, направленное на торможение циклической секреции гонадо-

тропинов и подавление овуляции, позволило не только значительно снизить число аборт во всем мире и в России, но и достичь значительных успехов в профилактике и лечении ряда заболеваний в связи с одновременной коррекцией анонимных нарушений гормональной репродуктивной оси. Благодаря циклическим специфическим влияниям на гормональные и обменные процессы, кроме контрацептивного, отмечены терапевтические эффекты ораль-

ных контрацептивов (ОК), с успехом используемые с лечебной целью.

С момента создания первой контрацептивной таблетки прошло около 60 лет, в течение которых развитие контрацепции проходило в трех основных направлениях: повышение безопасности, эффективности и приемлемости. Снижение дозы эстрогенного компонента, синтез новых высокоселективных прогестинов и внедрение их в клиническую практику, оптимизация режимов и путей введения препаратов позволили минимизировать, однако не полностью исключить риски возникновения побочных эффектов.

Контрацептивный эффект гормональных препаратов, как известно, обусловлен в основном действием прогестагенов. Роль эстрогенов состоит в потенцировании тормозящего эффекта прогестинов на овуляцию на уровне гипоталамо-гипофизарной системы и яичников, осуществлении контроля менструального цикла, предупреждении межменструальных кровянистых выделений, обусловленных действием прогестерона на эндометрий [1].

Снижение дозы эстрогенов позволило минимизировать возникновение эстрогензависимых неблагоприятных эффектов, а синтез новых прогестагенов – добиться значительного количества положительных непротивопоказательных, лечебных эффектов гормональной контрацепции. Хорошо изученный, используемый в качестве компонента гормональных контрацептивов более 25 лет левоноргестрел (ЛНГ) – производное 19-норгестостерона, обладает выраженным сродством к рецепторам прогестерона и поэтому является одним из наиболее активных прогестагенов, имеющих хорошую переносимость и высокую приемлемость. Сравнительно новый пролонгированный режим приема контрацептивов, содержащих ЛНГ, а также и другие прогестины, позволяет уменьшить количество менструальных кровотечений до 2–4 в год, что может быть исключительно благоприятным для женщин, страдающих обильными менструациями, приводящими к развитию анемии, предменструальным синдромом, дисменореей, женщинам, ведущим активный образ жизни. В России для контрацепции в пролонгированном режиме 81/7 зарегистрирован препарат Модэлль® Либера, в каждой таблетке содержится 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 100 мкг ЛНГ. Конечно, такой метод контрацепции может вызывать много вопросов, сомнений у пациентки и, возможно, недоверие, но женщину нужно информировать и предоставлять право самостоятельного выбора режима приема комбинированных ОК (КОК), разъясняя явные положительные эффекты и достоинство приема гормональных таблеток в пролонгированном режиме. А вот препарат, содержащий достаточно высокую дозу ЛНГ – 1,5 мг, и это понятно из названия Модэлль® 911, может быть назначен в непредвиденных ситуациях с целью неотложной контрацепции для предотвращения нежелательной беременности после незащищенного полового акта (первые 24–72 ч) на этапах овуляции, процесса оплодотворения и имплантации, конечно, только в экстренных ситуациях, а не для планового предупреждения беременности [2].

Известно положительное лечебное действие КОК, содержащих дроспиренон, ципротерон (препараты, содержащие данные гестагены, тоже есть в линейке Модэлль®), а также дезогестрел, диеногест, непротивопоказательные эффекты которых реализуются при лечении целого ряда гинекологических заболеваний: эндометриоза, нарушений менструального цикла, предменструального синдрома, бесплодия, дисменореи, для уменьшения кровопотери, частоты воспалительных заболеваний органов малого таза, устранения овуляторных болей, гиперандрогенизма и ряда других состояний, которые часто беспокоят пациенток [2]. Описаны также положительные непротивопоказательные эффекты КОК в отношении нарушений вагинальной микроэкологии, менструальной мигрени, функциональных кист яичников, дефицита минеральной плотности костной ткани у женщин позднего репродуктивного и менопаузального возраста, когнитивных нарушений, атрофического вагинита и пременопаузальных урогенитальных расстройств, некоторых видов рака [3].

Как правило, в случае назначения КОК с терапевтической целью женщины полностью доверяют врачу и принимают лечение. Но если пациентке необходима контрацепция, особенно длительная, возникают вопросы относительно повышения возможных рисков, что особенно важно – рисков онкологических.

В связи с этим большой интерес представляет анализ мировых данных по онкобезопасности КОК, основанных на принципах доказательной медицины, описывающих разнонаправленное действие гормонов на органы и системы женского организма. Ряд исследований показал снижение рисков развития многих онкологических заболеваний у женщин, принимавших КОК. Так, составившее 44 года наблюдение за 46 022 женщинами, сотрудницами Королевского колледжа врачей общей практики, когда-либо принимавшими контрацептивы, показало снижение частоты рака толстой кишки (относительный риск – ОР 0,81, 99% доверительный интервал – ДИ 0,66–0,99), эндометрия (ОР 0,66, 99% ДИ 0,48–0,89), яичников (ОР 0,67, 99% ДИ 0,50–0,89), а также гемобластозов и лимфопролиферативных заболеваний (ОР, 0,74, 99% ДИ 0,58–0,94). При этом было отмечено повышение риска рака легких, но только среди курильщиц [4].

Систематический обзор и анализ 44 исследований по оценке риска рака молочной железы (РМЖ), 12 исследований – риска рака шейки матки (РШМ), 11 – колоректального рака и 9 исследований – рака эндометрия, проведенные J.Gierisch и соавт. (2013 г.) [5], показали, что заболеваемость РМЖ статистически значимо, хотя и незначительно, повышена у женщин, применявших ОК (ОР 1,08, ДИ 1,00–1,17). Отмечено также повышение риска развития РШМ, который коррелировал с длительностью применения ОК женщинами, инфицированными вирусом папилломы человека (ВПЧ). В отношении заболеваемости колоректальным раком и раком эндометрия во всех исследованиях отмечен положительный эффект. Метаанализ показал, что у пользователей КОК отмечается достоверное снижение частоты колоректального рака (ОР 0,86, ДИ 0,79–0,95) и рака эндометрия (ОР 0,57, ДИ 0,43–0,77) и незначительное, но увеличение частоты РМЖ [5]. Эти данные подтверждают результаты большого числа исследований. Так, метаанализ 36 международных эпидемиологических исследований, включивший оценку онкологических рисков у 27 276 женщин с раком эндометрия и контрольную группу из 115 743 женщин без заболевания, показал, что длительное применение ОК привело к более значительному снижению риска развития рака эндометрия; причем каждые 5 лет использование КОК ассоциировалось со снижением риска на 1/4, применение КОК 10–15 лет снижало риск на 50%, и защитный эффект сохранялся в течение 30 лет после отмены ОК. Рассчитано, что использование ОК обеспечило долговременную защиту от рака эндометрия и в развитых странах благодаря использованию пероральных контрацептивов. За последние 50 лет (1965–2014 гг.) было предотвращено около 400 тыс. случаев рака эндометрия у женщин в возрасте до 75 лет, в том числе 200 тыс. – в течение 10 лет: с 2005 по 2014 г. [6].

Результаты оценки риска рака яичника на основе наблюдения за 23 257 женщинами 21 страны, у которых был диагностирован опухоль этой локализации, и за 87 303 условно здоровыми женщинами (результаты 45 эпидемиологических исследований) констатировали достоверное снижение частоты овариального рака у пользователей КОК, причем чем дольше женщины использовали пероральные контрацептивы, тем больше снижался риск рака яичников ($p < 0,0001$). Применение гормональных контрацептивов обеспечивало долгосрочную защиту яичников и сохранялось еще в течение более чем 30 лет после их отмены. Снижение риска было одинаковым в 1960, 70-е, 80-е, 90-е, 2000-е годы, несмотря на высокие дозы ЭЭ, содержащегося в ранних гормональных контрацептивах. Оптимистичны результаты анализа: благодаря использованию пероральных контрацептивов уже не допущено около 200 тыс. случаев овариального рака и 100 тыс. случаев смерти от этой болезни, а в течение следующих нескольких десятилетий

ежегодно будет предотвращено по меньшей мере 30 тыс. случаев рака яичников [7].

Исследования в отношении РМЖ и РШМ показали увеличение риска этих заболеваний у женщин – пользователей КОК. Так, метаанализ 54 исследований, проведенных в 25 странах, включивший оценку наблюдения за 53 297 женщинами с РМЖ и за 100 239 женщинами без заболевания, позволил сделать следующие выводы. Во-первых, во время приема КОК и в течение 10 лет после прекращения их приема наблюдалось неуклонное снижение первоначально повышенного ОР РМЖ: при текущем приеме КОК ОР составил 1,24 (1,15–1,33), $2p < 0,00001$; через 1–4 года после прекращения – 1,16 (1,08–1,23), $2p = 0,00001$; через 5–9 лет – 1,07 (1,02–1,13), $2p = 0,009$. Во-вторых, через 10 или более лет после прекращения использования риск приближался к популяционному – ОР 1,01 (0,96–1,05) [8].

Похожие результаты, указывающие на повышение риска у женщин, применяющих с целью контрацепции гормональные препараты, получены в ряде исследований и в анализах, включавших большие когорты женщин [9–11, 23]. По сравнению с женщинами, которые никогда не использовали гормональную контрацепцию, ОР РМЖ среди всех нынешних и недавних пользователей гормональной контрацепции составил 1,20 (95% ДИ 1,14–1,26). Этот риск увеличился с 1,09 (95% ДИ 0,96) до 1,23 при использовании менее 1 года, до 1,38 (95% ДИ 1,26–1,51) – при использовании более 10 лет ($p = 0,002$). Женщины, которые в настоящее время или недавно использовали внутриматочную систему, содержащую только прогестин, также имели более высокий риск развития РМЖ, чем женщины, которые никогда не использовали гормональные контрацептивы (ОР 1,21, 95% ДИ 1,11–1,33). Различие в заболеваемости составило приблизительно 1 дополнительный РМЖ на каждые 7690 женщин, использующих гормональную контрацепцию в течение 1 года. ОР РМЖ, связанные с трехфазными и монофазными препаратами, содержащими ЛНГ, были сходными – 1,21 (95% ДИ 1,04–1,41) и 1,45 (95% ДИ 1,26–1,67 соответственно; $p = 0,07$) [9].

Некоторые исследователи не выявили связи между риском РМЖ, приемом гормональных контрацептивов и данными семейного анамнеза, а также влияния возраста старта гормональной контрацепции, времени последнего приема КОК, дозы эстрогенов, типа гестагенов, продолжительности использования КОК на риск РМЖ [12]. Длительное наблюдение за женщинами, принимавшими пероральные контрацептивы, показало, что повышенные во время приема риски РМЖ приблизительно через 5 лет после завершения их приема и в последующем снижаются до общепопуляционного значения [4, 9].

Весьма важным является обсуждение вопросов риска РШМ у пользователей КОК. Анализ данных 24 международных наблюдательных исследований, включивших оценку рисков у 16 573 женщин с РШМ и 35 509 условно здоровых женщин, показал, что использование КОК на протяжении 5 и более лет приводит к повышению ОР инвазивного РШМ и *in situ* почти в 2 раза (ОР 1,90, 95% ДИ 1,69–2,13) по сравнению с женщинами, которые никогда не применяли КОК. ОР РШМ увеличивается во время использования гормональных препаратов и снижается после прекращения приема. Оценка полученных данных показала, что 10-летнее использование КОК женщинами в возрасте 20–30 лет приведет к увеличению совокупной заболеваемости инвазивным РШМ к 50 годам с 7,3 до 8,3 на 1 тыс. человек в менее развитых странах и с 3,8 до 4,5 на 1 тыс. человек – в более развитых [13].

Исследование E.Rouca и соавт. (2016 г.) выявило корреляцию между использованием КОК, риском рака и предрака шейки матки, его увеличением при длительном использовании пероральных контрацептивов и снижением риска CIN3/CIS после прекращения приема препаратов женщинами, применявшими КОК как длительно, так и коротко [14]. Однако к развитию РШМ приводит не гормональная контрацепция, а, как известно, инфицирование ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) и его персистенция, что и является необходимым условием развития РШМ [15]. Один из возможных механизмов взаимосвязи

КОК и повышенного риска РШМ заключается в том, что эстрогены и прогестагены, взаимодействуя с соответствующими рецепторами, расположенными в ткани шейки матки (главным образом это касается рецепторов прогестерона), оказывают влияние на течение ВПЧ-инфекции. В частности, они усиливают экспрессию ВПЧ-16 онкобелков Е6 и Е7, стимулируя деградацию белка-онкосупрессора р53, повышая способность вирусной ДНК трансформировать клетки и индуцировать канцерогенез (E.Roupa и соавт.).

После прекращения приема гормональных контрацептивов риск постепенно снижается, и, как и в отношении с рисками РМЖ, достигает популяционного после 10 лет отмены [15–17] и даже через 28 лет наблюдения [18].

О повышении рисков РМЖ, РШМ женщины должны быть осведомлены, с акцентом на то, что только длительная, более 5 лет гормональная контрацепция связана с некоторым увеличением риска РШМ у инфицированных ВПЧ ВКР, а также РМЖ, в то время как значительная польза от приема гормональных препаратов очевидна.

В когортном исследовании S.Butt и соавт. (2018 г.) не отмечено увеличения риска рака поджелудочной железы среди сегодняшних и недавних пользователей современной гормональной контрацепции. Не обнаружено различий в отсутствии риска рака этой локализации между пользователями комбинированных и прогестагенных препаратов [24].

Ключевой момент состоит в том, что оценка результатов наблюдения более чем за 260 тыс. женщин не установила связи между постоянным использованием пероральных контрацептивов и смертностью от всех причин (ОР 0,94, 95% ДИ 0,87–1,02) вне зависимости от продолжительности применения КОК и времени с момента последнего их приема. В то же время установлено, что женщины, которые когда-либо использовали гормональные контрацептивы, имели на 12% более низкий риск смерти от всех причин по сравнению с теми, кто никогда их не применял, а для некоторых видов рака этот защитный эффект сохранялся в течение десятилетий после прекращения приема гормональных контрацептивов. И это обнадеживающие результаты наблюдения, длительность которого составила более чем 44-летний период [4, 19, 20].

Для профилактики неблагоприятных явлений от приема гормональных контрацептивов целесообразно провести обследование перед стартом гормональной контрацепции с целью выяснения противопоказаний и минимизации рисков, обнаружения не диагностированных ранее злокачественных новообразований. Для индивидуального подбора контрацептивного средства следует провести тщательный опрос и оценку соматического, репродуктивного и генетического анамнеза, анкетирование на риски тромбозов, гинекологическое, клиническое обследование, осмотр молочных желез, кольпоскопию, ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости. Перед началом и в процессе приема гормональных препаратов с целью контрацепции, в том числе длительной, обязателен регулярный скрининг с исследованием цитологических мазков и ВПЧ-тестированием для обнаружения и излечения CIN3/CIS до развития РШМ (в соответствии с рекомендациями), обследование молочных желез – ультразвуковое и/или рентгенологическое. Медицинские работники должны помогать женщинам принимать обоснованные решения о выборе и использовании контрацептива, обеспечивая квалифицированное информирование об эффективности, рисках и пользе при использовании различных методов контрацепции [21], что дает положительные результаты, позволит предупредить развитие осложнений и сохранить здоровье женщинам.

Заключение

Невысокий риск дополнительных случаев РМЖ, связанный с гормональной контрацепцией, и относительное увеличение рисков предрака и РШМ у «ВПЧ-персистирую-

щих» при длительном приеме (более 5 лет) нивелируются такими преимуществами гормональных контрацептивов, как хорошая контрацептивная эффективность и существенное снижение рисков ряда злокачественных новообразований, таких как рак яичников, рак эндометрия и колоректальный рак.

Литература/References

1. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Роговская С.И. Современная контрацепция. Новые возможности и критерии безопасности: руководство для врачей. ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Podzolokova N.M., Koloda Yu.A., Rogovskaia S.I. *Sovremennaiia kontratseptsiia. Novye vozmozhnosti i kriterii bezopasnosti: rukovodstvo dlia vrachei*. GEOTAR-Media, 2013 (in Russian).]
2. Руководство по контрацепции. Под ред. В.Н.Приленской. М.: МЕД-пресс, 2006. [Rukovodstvo po kontratseptsii. Pod red. V.N.Prilepskoii. Moscow: MED-press, 2006 (in Russian).]
3. Руководство Американской коллегии акушеров-гинекологов. [Rukovodstvo Amerikanskoi kollegii akusherov-ginekologov (in Russian).]
4. Iversen L et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 580.e1–580.e9.
5. Gierisch JM et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22 (11): 1931–43.
6. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1061–70.
7. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. *Lancet* 2008; 26: 371 (9609): 303–14.
8. Breast cancer and Hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53, 297 women with breast cancer and 100, 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347 (9017): 1713–27.
9. Mørch LS et al. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377 (23): 2228–39.
10. Peachman RR. Weighing the Risks and Benefits of Hormonal Contraception. *JAMA* 2018; 319 (11): 1083–4.
11. White ND. Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk. *Am J Lifestyle Med* 2018; 12 (3): 224–6.
12. Poosari A et al. Hormonal contraceptive use and breast cancer in Thai women. *J Epidemiol* 2014; 24: 216–20.
13. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Appleby P et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370: 1609–21.
14. Roupa E et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS One* 2016; 11 (1): e0147029.
15. Moreno V et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085–92.
16. La Vecchia C, Boccia S. Oral contraceptives, human papillomavirus and cervical cancer. *Eur J Cancer Prev* 2014; 23 (2): 110–2.
17. Smith JS et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1159–67.
18. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception* 2013; 88: 678–83.
19. Рябинкина Т.С., Руднева О.Д. Сохраняет ли гормональная контрацепция здоровье женщин? Протективные свойства гормональной контрацепции. Информационный бюллетень. Под ред. В.Е.Падзинского. М.: StatusPraesens, 2014.

- [Riabinkina T.S., Rudneva O.D. Sokhraniaet li gormonal'naia kontratseptsiiia zdorov'e zhenshchin? Protektivnye svoistva gormonal'noi kontratseptsii. Informatsionnyi biulleten'. Pod red. V.E.Radzinskogo. Moscow: StatusPraesens, 2014 (in Russian).]
20. Hannaford PC et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010; 340: 927.
21. Combined Hormonal Contraception Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. *FSRH Guideline*. London, 2019.
22. *World contraceptive patterns 2013*. New York: United Nations, Department of Economic and Social Affairs (<http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/family/contraceptive-wallchart-2013.shtml>).
23. Barriga P et al. Hormonal contraception and risk of breast cancer: a critical look. *Gynecol Endocrinol* 2019; 1–3. DOI: 10.1080/09513590.2019.1576610
24. Butt SA et al. Hormonal contraceptive use and risk of pancreatic cancer-A cohort study among premenopausal women. *PLoS One* 2018; 13 (10): e0206358.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ледина Антонина Витальевна – д-р мед. наук, врач клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; доц. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины фак-та повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: antoninaledina@yandex.ru

Короленкова Любовь Ивановна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Ледин Евгений Витальевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкологии КБ №2 АО «Группа компаний «Медси»»

Antonina V. Ledina – PhD, Physician of a Clinical Hospital “Lapino”, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine of the Faculty of Continuing Medical Education, People’s Friendship University of Russia. E-mail: antoninaledina@yandex.ru

Liubov' I. Korolenkova – PhD, Leading Researcher, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Evgenii V. Ledin – PhD, Head of the Department of Oncology, Clinical Hospital №2

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019

Основные принципы ведения пациенток с генитальным герпесом

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

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

[✉]typ50@rambler.ru

Аннотация

Обоснование. Генитальный герпес – хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, передаваемое преимущественно половым путем. Рецидивирующее течение генитального герпеса представляет серьезную как медицинскую, так и психосоциальную проблему, существенно ухудшая качество жизни пациентов. Подобное течение заболевания является стрессогенным и психотравмирующим фактором, ограничивающим социальную активность пациентов. Кроме того, примерно в 10% случаев рецидивы генитального герпеса становятся причиной развития депрессивных состояний, острых психозов и суицидальных тенденций. Герпес-вирусные инфекции занимают первое место среди перинатальных TORCH-инфекций. Серьезной проблемой в настоящее время является неблагоприятное, часто фатальное влияние герпетической инфекции на течение беременности и родов, поскольку ее роль в развитии патологии плода и новорожденных не имеет тенденции к снижению. Современный рост рецидивирования генитального герпеса диктует необходимость проведения дальнейших исследований. Изучение эффективности различных схем этиотропной противовирусной терапии необходимо для дальнейшей разработки оптимальных режимов лечения и подготовки к беременности.

Цель. Поиск адекватных схем этиотропной противовирусной терапии, направленной на снижение частоты рецидивов при генитальном герпесе.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLIBRARY и пр.) за последние 2–10 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. В обзоре изложены особенности клинического течения генитального герпеса, его диагностики, дифференциальной диагностики, осложнений. Представлены различные схемы лечения. Проведена оценка эффективности этиотропной терапии различными препаратами.

Выводы. Эпизодическое использование при рецидивирующем генитальном герпесе валацикловира позволяет статистически значимо снизить тяжесть и продолжительность текущего рецидива, оказать психологическую поддержку пациентам.

Ключевые слова: генитальный герпес, хроническое рецидивирующее заболевание, этиотропная противовирусная терапия, валацикловир.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Котельникова А.В. Основные принципы ведения пациенток с генитальным герпесом (обзор литературы). Гинекология. 2019; 21 (1): 80–85. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190236

Review

Basic principles of management of patients with genital herpes

Tatiana Yu. Pestrikova[✉], Elena A. Yurasova, Igor V. Yurasov, Anastasia V. Kotelnikova

Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 35, Murav'eva-Amurskogo st., Khabarovsk, 680000, Russian Federation.

[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

Background. Genital herpes is a chronic recurrent sexually transmitted viral disease. Recurrent genital herpes is a serious medical and psychosocial issue which significantly worsens patients' quality of life. Such a course of the disease is a stressful and psycho-traumatic factor limiting patients' social life. In addition, in about 10% of cases, relapses of genital herpes cause depression, acute psychosis and suicidal tendencies. Herpesvirus infection occupies a leading position among perinatal TORCH infections. Herpes infection exerts an unfavorable and often fatal effects on pregnancy and childbirth and it is of a relevant issue up today since its role in causing fetal and newborn disorders does not tend to decrease. Current an increase in genital herpes relapse rate dictates need for further research. Study of various etiotropic antiviral therapy regimens effectiveness is necessary for the further elaboration of optimal treatment regimens and preparation for pregnancy.

Aim. To search for adequate etiotropic antiviral therapy regimens aimed at reducing genital herpes relapse rate.

Materials and methods. To write this review domestic and foreign publications were searched in Russian and international search systems (PubMed, eLIBRARY, etc.) for the last 2–10 years. The review includes articles from peer-reviewed literature.

Results. The review describes features of genital herpes clinical course, its diagnosis, differentiated diagnosis and complications. Various treatment regimens are presented. The effectiveness of etiotropic therapy with various drugs was estimated.

Conclusions. Episodic use of valaciclovir for recurrent genital herpes allows to reduce significantly a current relapse severity and duration as well as to provide psychological support to patients.

Key words: genital herpes, chronic recurrent disease, etiotropic antiviral therapy, valaciclovir.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V., Kotelnikova A.V. Basic principles of management of patients with genital herpes (literature review). Gynecology. 2019; 21 (1): 80–85. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190236

Эпидемиология

Герпес (от греч. herpes – ползучий) – одна из наиболее распространенных, плохо контролируемых и социально значимых инфекций человека. Генитальный герпес (ГГ) – хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, передаваемое преимущественно половым путем, которое вызывается вирусом простого герпеса – ВПГ (Herpes simplex virus – HSV) 1 и/или 2-го типа. В последние годы частота ГГ значительно увеличилась, как и большинства других инфекций, передаваемых половым путем.

ГГ, также как ВИЧ, остроконечные кондиломы, имеют длительный латентный период – симптомы, на основании которых их можно диагностировать и лечить, появляются с

задержкой [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире 536 млн инфицированных ВПГ-2 и 3,7 млрд инфицированных ВПГ-1 (67% населения). По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), в США ГГ страдают 50 млн человек. В 2011 г. в Российской Федерации установлено 263 120 случаев заболевания ГГ, при этом 70% – бессимптомные формы. Ежегодно ГГ заболевают 5 из 100 человек; 26% женского населения мира старше 12 лет – носители IgG₂-антител [2–5].

Герпес-вирусные инфекции занимают первое место среди перинатальных TORCH-инфекций. Серьезной проблемой в настоящее время является неблагоприятное,

часто фатальное влияние герпетической инфекции на течение беременности и родов, поскольку ее роль в развитии патологии плода и новорожденных не имеет тенденции к снижению [4, 6–8].

Этиология

Впервые вирус герпеса был выделен W.Gruter в 1912 г. Сегодня известно более 80 представителей Human herpes virus (HHV), 8 из которых наиболее патогенны для человека. Возбудителем ГГ является ВПГ, облигатный внутриклеточный паразит, принадлежащий к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *L-Herpesviridae*, виду ВПГ. С точки зрения вирусологии это филогенетически древнее семейство крупных ДНК-вирусов, подразделяющихся на 3 подсемейства – α , β , γ , однако наиболее быстрой репликацией и цитопатическим действием на культуры инфицированных клеток обладают α -герпес-вирусы, включающие ВПГ-1, ВПГ-2 и *Varicella zoster virus*. Уникальность герпес-вирусов заключается в их способности поражать различные органы и системы (кожа, слизистые оболочки, центральная и периферическая нервная система, эндотелий сосудов, Т-лимфоциты, эритроциты, тромбоциты; интеграция в геном клеток хозяина), вызывая самые разнообразные клинические проявления [4, 5, 7, 9]. Европейское региональное бюро ВОЗ относит герпес-вирусные инфекции к группе болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. Масштабы заболеваемости в сочетании с наносимым ими уроном – психологическим и физиологическим – определяют важное медицинское и социальное значение этих инфекций [4, 9–12].

Факторы риска развития заболевания

Уровень серопозитивности к ВПГ 2-го типа и частота клинически активных случаев заболевания ассоциированы с рядом факторов, к числу которых относятся:

- пол (женщины болеют чаще мужчин);
- раннее начало половой жизни;
- число половых партнеров в течение жизни (наиболее высокая частота заболевания отмечена у лиц, оказывающих интимные услуги);
- социально-бытовой уровень жизни (чаще отмечается в группах населения с низким уровнем жизни);
- возраст (первый пик заболеваемости приходится на 20–29 лет; второй – на 35–40 лет);
- наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем, гомосексуализм и др. [4, 5, 13].

Патогенез

ВПГ передается при тесном контакте с больным или вирусносителем. Вирус проникает через слизистые оболочки половых органов, уретры, прямой кишки или микротрещины кожи. Он может выделяться со спермой, описаны случаи заражения женщин даже при искусственном оплодотворении. В парах, где один из партнеров инфицирован, вероятность заражения второго партнера в течение года составляет 10%. В большинстве случаев заражение происходит, когда инфицированный партнер не имел клинически выраженного рецидива ГГ и не знал о наличии у него заболевания. Инфицирование ВПГ 1-го типа, которое чаще происходит в детстве, не исключает риск заражения ВПГ 2-го типа, но повышает частоту бессимптомного течения инфекции, вызванной ВПГ 2-го типа. Бессимптомное носительство ВПГ чаще отмечается у женщин и более типично для ВПГ 2-го типа, чем для ВПГ 1-го типа [3, 4, 7, 8].

ВПГ обладает пантропизмом, или способностью присоединяться к клеткам кожи, слизистых оболочек, центральной и периферической нервной системы, а также печени, эндотелию сосудов, клеткам крови (Т-лимфоцитам, тромбоцитам, эритроцитам). В основе патогенеза ГГ лежит универсальный для всех герпес-вирусов механизм развития латентной инфекции в чувствительных ганглиях вегетативной нервной системы. В процессе формирования латенции на пути от внешнего везикулярного элемента к нервным клеткам регионарного ганглия герпес-вирусы трансформируются в безоболочечные частицы [5, 9–12].

Важным звеном патогенеза герпетической инфекции является инфицирование сенсорных ганглиев вегетативной нервной системы с пожизненной персистенцией ВПГ в организме. Уже на ранних этапах герпетической инфекции вирусные частицы внедряются вначале в нервные окончания кожи и слизистой оболочки, продвигаются центростремительно по аксоплазме, достигают периферических, затем сегментарных и регионарных чувствительных ганглиев центральной нервной системы, где ВПГ пожизненно сохраняется в латентном состоянии в нервных клетках. Распространение ВПГ в центробежном направлении во время рецидива определяет анатомическое постоянство очагов поражения при рецидивах герпеса. При ГГ это ганглии пояснично-крестцового отдела позвоночника, служащие резервуаром вируса [6, 7, 13].

Классификация

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделяют:

- А60.0 – Герпетическую инфекцию половых органов и мочевого тракта.
- А60.1 – Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки.

В зависимости от клинических проявлений ГГ подразделяют на:

- 1) первичный клинический эпизод первичного ГГ (отсутствие в крови IgG к ВПГ-1);
- 2) первичный клинический эпизод ГГ при существующей инфекции (первичный эпизод вторичной инфекции, наличие IgG к ВПГ-1);
- 3) рецидивирование ГГ;
- 4) атипичный ГГ;
- 5) бессимптомный ГГ.

В зависимости от частоты обострений выделяют 3 степени тяжести ГГ:

- тяжелое течение – ремиссия от нескольких дней до 6 нед (в год 6 или более рецидивов);
- средней тяжести – ремиссия от 2 до 3 мес (до 4 рецидивов в год);
- легкое – ремиссия не менее 4 мес.

У 20% больных наблюдается 6 и более рецидивов ГГ в год, при этом частые рецидивы наиболее вероятны у лиц, имевших длительный (более 34 дней) первичный эпизод инфекции. Типичные формы ГГ встречаются у 20% заболевших, атипичные формы – 60% и бессимптомные – 20% [3–5, 14].

Клиническая картина

Тяжесть течения и разнообразие клинических проявлений ГГ объясняются особенностями местного и общего иммунитета и влияют на последующую частоту рецидивов, которые, по данным различных исследователей, наблюдаются у 50–70% пациентов после исчезновения первичных проявлений заболевания. При этом тяжесть и продолжительность клинических проявлений при рецидивах ГГ менее выражены, чем при манифестной форме, а рецидивы возникают раньше и чаще при инфицировании ВПГ 2-го типа, чем при ВПГ 1-го типа [2, 14].

Типичное проявление ГГ сопровождается классическими субъективными и объективными симптомами и не вызывает сложностей в диагностике. Однако в последние годы все чаще встречаются атипичные формы герпетической инфекции гениталий, характеризующиеся следующими объективными признаками: гиперемией и отеком области поражения при отсутствии патологических высыпаний; рецидивирование трещины слизистой оболочки наружных половых органов самостоятельно эпителизируются в течение 4–5 дней.

Атипичное проявление ГГ может быть представлено:

- геморрагической формой (единичные или множественные везикулезные элементы с геморрагическим содержанием);
- абортивной формой (очаг поражения проявляется в виде зудящего пятна или папулы, разрешающихся за 1–3 дня, везикулезные элементы отсутствуют);

- субклинической формой (кратковременное появление на слизистой оболочке наружных половых органов поверхностных трещинок, сопровождающихся незначительным зудом).

Атипичные клинические признаки зачастую затрудняют диагностику герпетической инфекции и требуют обязательного проведения лабораторных исследований. Необходимость применения лабораторных методов диагностики обуславливается и частотой носительства ВПГ с вирусом выделением при отсутствии его клинических проявлений, что играет очень важную роль в распространении инфекции [2, 3, 5, 7, 14].

Рецидивирующее течение ВПГ, особенно генитальной или аноректальной локализации, представляет серьезную как медицинскую, так и психосоциальную проблему, существенно ухудшая качество жизни пациентов. Подобное течение заболевания является стрессогенным и психотравмирующим фактором, ограничивающим социальную активность пациентов. Кроме того, примерно в 10% случаев оно становится причиной развития депрессивных состояний, острых психозов и суицидальных тенденций [3, 4, 15].

Необходимо отметить возможную роль ВПГ 2-го типа в развитии онкологических заболеваний человека, в частности рака предстательной железы и шейки матки. Предполагается, что ВПГ 2-го типа может выступать как кофактор канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации [16–18].

Диагностика.

Дифференциальная диагностика

Для верификации диагноза ГГ помимо особенностей клинического течения используют современные диагностические методы, к которым относится полимеразная цепная реакция (ПЦР). Ее преимуществами являются высокая чувствительность (95–97%), специфичность (90–100%) и быстрота проведения (1–5 ч). Материалом для исследования служит соскоб эпителиальных клеток из уретры или цервикального канала. Недостатком ПЦР называют ложноположительные реакции из-за загрязнения посторонней ДНК или субоптимального праймер-матричного соотношения. В настоящее время существует метод, лишенный перечисленных минусов, – это ПЦР в режиме реального времени, который в отличие от классической ПЦР позволяет количественно определить отношение ДНК к РНК инфекционных агентов в исследуемом материале, автоматически регистрирует и интерпретирует полученные результаты [4, 19–22].

Иммуноферментный анализ (ИФА) имеет большое значение, так как выделение вируса из урогенитального тракта происходит не постоянно и зависит от формы заболевания и реактивности организма, в то время как антитела в крови остаются пожизненно. Данный метод диагностики основан на обнаружении в венозной крови пациентов антител Ig классов M и G (IgM и IgG). При «свежем» инфицировании вначале появляются IgM, их уровень достигает максимума ко 2-му месяцу, затем происходит снижение на фоне появления и увеличения IgG. В дальнейшем IgM, как правило, не определяются, а IgG остаются у человека на всю жизнь. При рецидиве инфекции возможно появление IgM на фоне увеличения титра IgG. Определение только антител с подсчетом их титров в сыворотке крови в момент забора не является основанием для установления диагноза активного процесса и назначения лечения. При подозрении на первичное инфицирование или при тяжелом течении процесса проводят исследование индекса авидности (средство к антигенным детерминантам вируса антител IgG). При первичном инфицировании ВПГ индекс авидности с момента появления IgG постепенно возрастает с 5 до 50% в течение 100 дней с момента появления клинической симптоматики. Индекс авидности в диапазоне 50–70% указывает на позднюю стадию первичной инфекции. При паст-инфекции (рецидивирующем ГГ, первом эпизоде непервичного ГГ) – индекс авидности достигает 80–100% [3, 4, 6, 7].

Метод прямой иммунофлюоресценции ранее использовался с целью дифференциальной диагностики ГГ и сифилиса [4].

Дифференциальную диагностику ГГ проводят с мягким шанкром, герпетическим шанкром при первичном сифилисе, чесоткой, контактными дерматитом, пузырчаткой, болезнями Бехчета, Крона, Дарье, стрептококковым импетиго. Особые затруднения могут возникнуть при сочетании перечисленных заболеваний с ГГ [4, 5].

Лечение

Основные принципы терапии ГГ заключаются в следующих положениях [4–6, 13]:

- подавлении репликации вируса с целью ограничения распространения инфекции;
 - уменьшении клинических проявлений инфекции;
 - сокращении срока полного заживления поражений;
 - уменьшении продолжительности и выраженности выделения вируса в местах поражения;
 - снижении частоты и уменьшении тяжести рецидивов;
 - нормализации иммунного ответа с целью формирования полноценной защиты;
 - предупреждении передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.
- Существуют такие подходы к противовирусной терапии:
- лечение первичного эпизода ГГ;
 - эпизодическая противовирусная терапия (для купирования рецидивов);
 - профилактическая (превентивная или супрессивная) терапия – непрерывное лечение на протяжении определенного времени с целью предупреждения рецидивов.

Эпизодическая терапия подразумевает пероральный прием препаратов в момент обострения инфекции. Она показана больным с редкими клиническими рецидивами, а также при наличии четко очерченной клинической картины и продромальных симптомов. Больным с тяжелыми обострениями герпеса (6 и более обострений в год) показано супрессивное лечение на протяжении 9–12 мес, после чего следует прекратить прием препарата и в ближайшие 3 мес оценить последующие рецидивы. Подобный режим использования аналогов нуклеозидов выбирают около 70–80% больных с частыми рецидивами заболеваний, так как он способствует нормализации качества жизни пациенток [4–6, 12, 23, 24].

Лечение противовирусными препаратами следует начинать с момента подозрения на ВПГ-инфекцию и забор первого образца материала для ПЦР-диагностики.

Препаратами выбора, обладающими высокой противогерпетической активностью, являются нуклеозиды и их производные. Первый лечебный синтетический нуклеозид – ацикловир (ациклический аналог гуанозина) стал «золотым стандартом» противогерпетической химиотерапии. В последнее время синтезированы и широко используются новые противовирусные препараты этой группы – валацикловир и фамцикловир [4, 5, 20]. Валацикловир (L-валиловый эфир ацикловира) под действием гидролазы в печени и кишечнике быстро и почти полностью превращается в ацикловир. При пероральном его применении биодоступность в 3–4 раза больше, чем у ацикловира. Режим, предусматривающий более редкий по сравнению с ацикловиром прием разовых доз препаратов, обеспечивает высокую приверженность пациентов лечению [4, 6, 13, 23, 24].

Противовирусный препарат Валвир – действующим веществом является валацикловир, быстро и полностью превращающийся в ацикловир и L-валин под воздействием валацикловиргидролазы. Активация ацикловира специфическим вирусным ферментом в огромной степени объясняет его селективность [18, 22].

Процесс фосфорилирования ацикловира (превращение из моно- в трифосфат) завершается клеточными киназами. Ацикловир трифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и, будучи аналогом нуклеозида, встраивается в вирусную ДНК, что приводит к облигатному (полному) разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и, следовательно, к блокированию репликации вируса [23, 24].

У пациентов с сохраненным иммунитетом вирусы *Herpes simplex* и *Varicella zoster* с пониженной чувствительностью к валацикловиру встречаются крайне редко (менее 0,1%) [22–24].

Иногда резистентность к ацикловиру может быть обнаружена у лиц с тяжелыми нарушениями иммунитета. Например, у пациентов с трансплантатом костного мозга, у получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований и ВИЧ-инфицированных [23, 24].

Резистентность, как правило, обусловлена дефицитом тимидинкиназы вируса, что приводит к чрезмерному распространению вируса в организме хозяина. Иногда снижение чувствительности к ацикловиру обусловлено появлением штаммов вируса с нарушением структуры вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы.

К главным недостаткам ацикловира относятся низкая биодоступность (15–20%) и короткий период полувыведения из тканей (0,7 ч) и плазмы крови (2,7 ч) [24]. Для поддержания терапевтических концентраций в организме препарат необходимо принимать до 5 раз в сутки, что отрицательно влияет на аккуратность выполнения пациентами режима лечения и может привести к снижению эффективности терапии.

Фармакокинетические недостатки ацикловира в значительной степени удалось преодолеть при разработке валацикловира – пролекарства, метаболизирующегося в стенке кишечника и печени с образованием ацикловира. Валацикловир обладает значительно большей биодоступностью при приеме внутрь (54%) и обеспечивает более высокие и длительные концентрации ацикловира в сыворотке крови (6–8 ч), что позволяет принимать его дважды в день [22, 23]. При многократном введении валацикловира внутрь в высоких дозировках (4–8 г/сут) концентрации действующего вещества в крови сопоставимы с таковыми при внутривенном введении ацикловира (5–10 мг/кг 3 раза в сутки) [22, 23]. По профилю безопасности валацикловир существенно не отличается от ацикловира.

Лечение первичного эпизода и последующих легких рецидивов ГГ необходимо проводить, используя ацикловир по 400 мг 3 раза в сутки на протяжении 7–10 дней, или ацикловир 200 мг 5 раз в сутки 5–7 дней, или валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки 7–10 дней, или фамцикловир по 250 мг 3 раза в сутки 7–10 дней. Терапия может быть продолжена на более длительный срок в случае неполного контроля за заживлением, высыпания и симптомов инфекции [4, 24, 25].

Следует еще раз подчеркнуть, что выбор препарата осуществляется лечащим врачом в зависимости от стоимости лечения и степени вероятности того, что пациент будет соблюдать назначенный режим терапии.

Эпизодическая терапия рецидивирующего ГГ показана при 3–4 рецидивах в год и включает в себя: ацикловир по 400 мг 3 раза в день 5 дней, или ацикловир по 800 мг 2 раза в день 2 дня, или валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки 5 дней, валацикловир 1 г 1 раз в день 3 дня, или фамцикловир 125 мг 2 раза в день 5 дней, или фамцикловир 1 г 2 раза в день 1 день [2, 3, 6].

Супрессивный режим предполагает ежедневный прием препаратов в непрерывном режиме: ацикловир по 400 мг 2 раза в день, или валацикловир по 500 мг 1 раз в день, валацикловир 1 г 1 раз в день (при обострениях более 10 раз в год), или фамцикловир по 250 мг 2 раза в день [4, 5, 8, 26, 27].

Прегавидарная подготовка пациенток и ведение во время беременности

Проведение прегавидарной подготовки заключается в ежедневном приеме препаратов в непрерывном режиме в течение не менее 4 мес до срока планируемой беременности с обязательным обследованием и лечением полового партнера: ацикловир 200 мг 4 раза в сутки или 400 мг 2 раза в сутки или валацикловир по 500 мг 1 раз в сутки.

Согласно рекомендациям CDC (2015 г.) прием валацикловира разрешен наравне с ацикловиrom во время беременности. Применение ацикловира во время беременно-

сти не вызывает развития пороков и дефектов плода, при этом препарат накапливается в амниотической жидкости. Лечение показано только при первичном эпизоде заболевания: ацикловир 400 мг 2 раза в сутки 5–10 дней, валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки 5–10 дней, последующие рецидивы лечению не подлежат. Со срока 36–37 нед беременности до родоразрешения проводится лечение «по показаниям»: ацикловир 400 мг 2 раза в сутки или валацикловир по 500 мг 1 раз в сутки. При заражении ГГ в III триместре беременности, согласно рекомендациям Британского королевского колледжа, показана терапия ацикловиrom 400 мг 2 раза в день, включая 6 нед после родоразрешения с обязательным информированием неонатологов о заражении матери ГГ в III триместре. В настоящее время хронический ГГ не является абсолютным показанием для проведения кесарева сечения. Тактика родоразрешения определяется наличием везикул на промежности и во влагалище: при отсутствии – роды через естественные родовые пути, при наличии – кесарево сечение во избежание интранатального инфицирования [4, 5, 28–31].

Обсуждение

Проблема диагностики, лечения ГГ заключается не только в том, что ВПГ характеризуется быстрой репликацией, бессимптомным и недиагностированным течением болезни, что способствует формированию вторичного иммуносупрессивного состояния. Рецидивирующие формы герпеса оказывают негативное воздействие на иммунную систему больного, приводя к астении, нервно-психическим расстройствам, вызывая в 30% случаев спонтанные аборт на ранних сроках беременности, свыше 50% поздних выкидышей, и занимают второе место после вируса краснухи по тератогенности [4, 9, 30, 31].

Эпизодическое использование (результаты собственного исследования) при рецидивирующем ГГ препарата Валвир, действующим веществом которого является валацикловир, позволило нам статистически значимо снизить тяжесть и продолжительность текущего рецидива ($p < 0,001$); оказать психологическую поддержку пациенткам ($p < 0,001$) [32].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что исчезновение высыпаний и заживление очаговых поражений происходило на 4-й день лечения ($p < 0,001$), к 6-м суткам наблюдения площадь пораженных участков с остаточными явлениями герпетических высыпаний сократилась на 75% и более ($p < 0,001$), что снизило продолжительность эпизода ГГ в 1,67 раза [32].

Выводы

Следовательно, фармакологический эффект препарата Валвир полностью соответствует требованиям стратегии специфической, эпизодической химиотерапии для пациенток с рецидивирующим ГГ:

- устранение таких симптомов, как боль, зуд и жжение;
- удаление изъязвлений;
- уменьшение распространения вируса;
- психологическая поддержка пациента;
- снижение тяжести и продолжительности текущего рецидива [4, 5, 8].

Высокая эффективность лечения и удобная схема приема, снижающая риск пропуска таблеток (всего 2 раза в день в отличие от 5-разового приема ацикловира), позволяют достоверно снизить частоту побочных эффектов при приеме препарата Валвир ($p < 0,001$) [32].

Литература/References

1. Женское здоровье. Руководство для врачей первичного звена. Под ред. А.Конноли, А.Бриттон. Пер. с англ. под общ. ред. В.Н.Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2018.
[Zhenskoe zdorov'e. Rukovodstvo dlia vrachei pervichnogo zvena. Pod red. A.Konnoili, A.Britton. Per. s angl. pod obshch. red. V.N.Prilepskoj. Moscow: MEDpress-inform, 2018 (in Russian).]
2. Мацца Д. Справочник по гинекологии. Под ред. Г.Т.Сухих, И.А.Анохиной. Пер. с англ. М.: Практическая медицина, 2017.

- [Matsts D. *Spravochnik po ginekologii. Pod red. G.T.Sukhikh, I.A.Apolikhinoi. Per. s angl. Moscow: Prakticheskaja meditsina, 2017 (in Russian).*]
3. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с генитальным герпесом. М., 2015.
[Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s genital'nym gerpesom. Moscow, 2015 (in Russian).]
 4. 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.
[Ginekologija. Natsionalnoe rukovodstvo. Pod red. G.M.Savel'evoi, G.T.Sukhikh, V.N.Serova et al. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
 5. 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. Moscow: Litterra, 2009 (in Russian).*]
 6. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Пер. с англ. под общ. ред. В.Н.Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
[Petersen E.E. *Infektsii v akusherstve i ginekologii. Per. s angl. pod obshch. red. V.N.Prilepskoi. Moscow: MEDpress-inform, 2007 (in Russian).*]
 7. Bollen L, Whitehead S, Mock P et al. Maternal herpes simplex virus type 2 coinfection increases the risk of perinatal HIV transmission: possibility to further decrease transmission? *AIDS* 2008; 22: 1169–76.
 8. Саразитдинова В.Ф. Наиболее распространенные вирусные инфекции, передаваемые половым путем (герпетическая, папилломавирусная, цитомегаловирусная). *Клин. дерматология и венерология*. 2011; 3: 82–7.
[Sarazitdinova V.F. *Naibolee rasprostranennye virusnye infektsii, peredavaemye polovym putem (gerpeticheskaja, papillomavirusnaia, tsitomegalovirusnaia). Klin. dermatologija i venerologija. 2011; 3: 82–7 (in Russian).*]
 9. Vergou T. Herpes Simplex Virus Infection (Orofacial). *Eur Handbook Dermatol Treatments* 2015; 373–7. doi.org/10.1007/978-3-662-45139-7_38
 10. Patel R, Alderson S, Geretti A et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 1–10.
 11. Bentley J, Neubauer A., Sauerbrei A. Value of herpes simplex virus type-specific serology: a case report. *J. Clin Virol* 2012; 54: 269–71.
 12. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих, В.Н.Прилепской, В.Е.Радзинского. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
[Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoj pomoshchi v akusherstve i ginekologii. Pod red. V.N.Serova, G.T.Sukhikh, V.N.Prilepskoi, V.E.Radzinskogo. 3-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).]
 13. Stanberry LR. Genital and Perinatal Herpes Simplex Virus Infections. *Sex Transm Dis* 2013; 26: 273–313. doi.org/10.1016/b978-0-12-391059-2.00012-7
 14. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Психосоциальные аспекты генитальной герпес-вирусной инфекции. *Рос. журн. кожн. и вен. болезней. Герпес (Прил.)*. 2007; 1: 13–8.
[Shul'zhenko A.E., Zuykova I.N. *Psichosotsial'nye aspekty genital'noi gerpes-virusnoi infektsii. Ros. zhurn. kozhn. i ven. boleznei. Gerpes (Pril.)*. 2007; 1: 13–8 (in Russian).]
 15. Paladino P, Mossman KL. Mechanisms Employed by Herpes Simplex Virus 1 to Inhibit the Interferon Response. *J Int Cytokine Res* 2009; 29 (9): 599–608. doi.org/10.1089/jir.2009.0074
 16. Cao S, Gan Y, Dong X, Lu Z. Herpes simplex virus type 2 and the risk of cervical cancer: a meta-analysis of observational studies. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290 (6): 1059–66. doi.org/10.1007/s00404-014-3365-7
 17. Patel R, Alderson S, Geretti A et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 1–10.
 18. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64: 1–137.
 19. Wagenlehner FM, Brockmeyer NH, Discher T et al. The presentation, diagnosis and treatment of sexually transmitted infections. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 11–23.
 20. 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. *Medikamentoznaja terapiia v praktike vracha akushera-ginekologa. Moscow: Litterra, 2011 (in Russian).*]
 21. LeGoff J, Péré H, Bélec L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. *Virol J* 2014; 11: 1–17.
 22. Deutsche STI-Gesellschaft. SI-Leitlinie STI/STD – Beratung, Diagnostik und Therapie. Online: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-006_l_S1_STI_STD-Beratung_2015-07.pdf; last access: 22.06.2016.
 23. Инструкция по применению Валвир. <https://yandex.ru/health/pills/product/valvir-35633>
[Instruktsiia po primeneniiu Valvira. <https://yandex.ru/health/pills/product/valvir-35633> (in Russian).]
 24. Инструкция по применению Ацикловира. <https://yandex.ru/health/pills/product/aciklovir-47837>
[Instruktsiia po primeneniiu Atsiklovira. <https://yandex.ru/health/pills/product/aciklovir-47837> (in Russian).]
 25. WHO. Herpes simplex virus. News bulletin. 2016; 400. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/ru>
 26. Jones CA. Vertical transmission of genital herpes: prevention and treatment options. *Drugs* 2009; 69 (4): 421–34.
 27. Sauerbrei A. Herpes genitalis: diagnosis, treatment and prevention. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76 (12): 1310–7.
 28. Handel S, Klinger EJ, Washburn K et al. Population-based surveillance for neonatal herpes in New York City, April 2006–September 2010. *Sex Transm Dis* 2011; 38 (8): 705–11.
 29. Robinson JL, Vaudry WL, Forgie SE, Lee BE. Prevention, recognition and management of neonatal HSV infections. *Expert Rev Antiinfect Ther* 2012; 10 (6): 675–85.
 30. Corey L, Wald A. Maternal and neonatal HSV infections. *N Engl J Med* 2009; 361 (14): 1376–85.
 31. Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database System Rev* 2008; Is. 1.
 32. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. и др. Оценка клинической эффективности противовирусной терапии при рецидивирующем генитальном герпесе. *Акуш. и гинекол.* 2017; 9: 127–31.
[Pestrikova T.Iu., Iurasova E.A., Kotelnikova A.V. et al. *Otsenka klinicheskoi effektivnosti protivovirusnoi terapii pri retsidiviruiushchem genital'nom gerpese. Akush. i ginekol.* 2017; 9: 127–31 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

Котельникова Анастасия Владимировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии. E-mail: tempo-m@mail.ru

Tatiana Yu. Pestrikova – PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru

Elena A. Yurasova – PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Igor V. Yurasov – PhD, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Far Eastern State Medical University

Anastasia V. Kotelnikova – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Far Eastern State Medical University. E-mail: tempo-m@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019

Менопаузальная гормональная терапия и негинекологический рак (часть II)*

О.В.Якушевская^{✉1}, С.В.Юренева¹, А.Э.Протасова²⁻⁵, Г.Н.Хабас¹, Л.А.Ашрафян¹

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». 190034, 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 «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

⁵ООО «АВА-ПЕТЕР». 191186, Россия, Санкт-Петербург, Невский пр-т, д. 22-24

✉aluckyone777@gmail.com

Аннотация

Цель. Провести системный анализ имеющихся результатов исследований, посвященных возможности использования менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у пациенток, благополучно завершивших лечение злокачественных новообразований разной локализации.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных статей, опубликованных в PubMed и Medline, и отечественные работы, помещенные на elibrary.ru за последние 20 лет.

Результаты. Полученные результаты позволяют расширить диапазон назначения МГТ у пациенток, имевших злокачественные новообразования различных органов в анамнезе. Данная работа является очередной среди немногочисленных попыток клиницистов обосновать использование МГТ как один из инструментов пока еще несовершенной реабилитации онкологических больных.

Заключение. Пациентки, успешно завершившие лечение злокачественных новообразований любой локализации, требуют создания особых условий реабилитации с целью сохранения здоровья и качества жизни. Обоснованное назначение МГТ у таких пациенток позволит избежать осложнений, обусловленных дефицитом эстрогенов после хирургического, лучевого с или без системного (цитостатического) методов лечения.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, рак легких, рак щитовидной железы, меланома, опухоли головного мозга, рак почки, рак поджелудочной железы, рак крови, рак мочевого пузыря, гемобластозы, лимфопролиферативные заболевания.

Для цитирования: Якушевская О.В., Юренева С.В., Протасова А.Э. и др. Менопаузальная гормональная терапия и негинекологический рак (часть II). Гинекология. 2019; 21 (1): 86–90. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190234

Review

Menopausal hormone therapy and non-gynecologic cancer (part II)*

Oksana V. Iakushevskaja^{✉1}, Svetlana V. Iureneva¹, Anna E. Protasova²⁻⁵, Grigori N. Khabas¹, Lev A. Ashrafian¹

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

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

³I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 41, Kirochnaia st., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation;

⁴V.A.Almazov North-West Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Akkuratova st., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation;

⁵AVA-PETER. 22-24, Nevsky av., Saint Petersburg, 191186, Russian Federation

✉aluckyone777@gmail.com

Abstract

Aim. To carry out a systematic analysis of available researches data on a possibility of using menopausal hormone therapy (MHT) in patients who successfully completed a treatment for malignant neoplasms of different localization.

Materials and methods. The review includes data of foreign articles published in PubMed and Medline and domestic articles published in Elibrary.ru over the past 20 years.

Results. The data obtained allow us to extend indications range for MHT in patients with history of malignant neoplasms in different organs. This study is one of the few attempts of clinicians to justify the use of MHT as one of the tools for the still imperfect rehabilitation of cancer patients.

Conclusion. Patients who successfully completed a treatment for malignant tumors of any localization require special conditions of rehabilitation in order to keep their health and quality of life. A reasonable MHT use in these patients will allow to avoid complications caused by estrogen deficiency followed surgery, radiation with or without systemic (cytostatic) treatment methods.

Key words: menopausal hormone therapy, lung cancer, thyroid cancer, melanoma, brain tumors, kidney cancer, pancreatic cancer, blood cancer, bladder cancer, hemoblastosis, lymphoproliferative diseases.

For citation: Iakushevskaja O.V., Iureneva S.V., Protasova A.E. et al. Menopausal hormone therapy and non-gynecologic cancer (part II). Gynecology. 2019; 21 (1): 86–90. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190234

Введение

Инновационные успехи в онкологии привели к увеличению показателя выживаемости онкологических пациентов. Вследствие проведения циторедуктивной терапии у большинства из них отмечается преждевременная недостаточность функции яичников со всеми вытекающими последствиями дефицита эстрогенов. Поэтому значительная часть женщин после благополучного завершения лечения

онкологического заболевания нуждаются в назначении менопаузальной гормональной терапии (МГТ).

Искаженное толкование результатов исследования WHI (Women's Health Initiative) привело к иррациональному страху использования женских половых гормонов как среди населения в целом, так и среди врачей. Известно, что преждевременная менопауза и гипогонадизм приводят к снижению продолжительности жизни женщин вследствие

*Часть I опубликована в журнале «Гинекология» 2018 г., Том 20, №6.

* Part I: "Gynecology" 2018, Vol. 20, No 6.

увеличения мультиморбидности (сердечно-сосудистые, метаболические, скелетные осложнения). Поэтому необоснованный отказ от МГТ может нанести вред пациенту. Отрицание МГТ также должно быть оправдано и аргументировано доказательствами. Онкологические риски МГТ должны быть рассмотрены в двух ситуациях: потенциальный риск развития какой-либо опухоли у пациенток без онкологического анамнеза и риск рецидива и прогрессирования неоплазий у выживших после противоопухолевого лечения. Тем не менее онкологический риск МГТ оценить чрезвычайно трудно. В данной работе мы представили результаты последних клинических исследований, касающиеся назначения МГТ лицам, перенесшим негинекологический рак в анамнезе.

Легкие

В основном (до 95% случаев) опухоль развивается из эпителиальных клеток, которые выстилают крупные и средние бронхи (поэтому иногда говорят о раке бронхов или бронхогенной карциноме). Реже опухоль развивается из клеток плевры (тогда ее называют мезотелиома). Морфологически рак легкого классифицируется на мелкоклеточный и немелкоклеточный рак. Быстрее прогрессирует (почти в 3 раза) и активнее метастазирует мелкоклеточный рак легких. Рак легких чаще диагностируется у мужчин (17,6% vs 3,8%), он относится к эстрогенчувствительным новообразованиям.

Хотя эстрогеновый рецептор (ER)- β обычно запускает передачу сигналов противоопухолевой направленности, при немелкоклеточном раке легкого он выступает в качестве promotora роста опухоли. Вероятно, это осуществляется посредством взаимодействий с вариантами сплайсинга рецепторов, передачи сигналов рецептора эпидермального фактора роста и ER, связанных с G-белком. Ряд исследований *in vitro* и *in vivo* продемонстрировал прогностическую ценность определения экспрессии ER- α , ER- β и стимулирующее влияние эстрогенов на опухоль легкого [1, 2]. Суммарно клинические исследования послужили источником противоречивых выводов, так как их различные дизайны при сравнении не позволяют получить достоверную информацию. Тем не менее опыт использования МГТ касается нейтральных [3], положительных [4] и отрицательных [5] корреляций с заболеваемостью раком легких и смертностью от него. Поэтому эстрогены как компонент МГТ не следует применять у этой группы пациентов.

Щитовидная железа

Международная морфологическая классификация опухолей щитовидной железы (ЩЖ) включает: не/эпителиальные, смешанные, вторичные, неклассифицируемые опухоли. Среди всех злокачественных опухолей ЩЖ дифференцированные карциномы (фолликулярная или папиллярная) имеют наилучший прогноз при лечении. Дифференцированная карцинома ЩЖ в 3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин (3,2% vs 0,68%). На основании этого было высказано мнение о стимулирующей роли половых гормонов на развитие опухоли. Однако не все клинические наблюдения подтверждают данную гипотезу. Например, в одном исследовании прогноз дифференцированного рака оказался аналогичным у беременных и небеременных женщин одной и той же возрастной группы [6]. Женщины с индуцированной менопаузой имеют более высокий риск развития рака ЩЖ (РЩЖ) по сравнению с женщинами, находящимися в естественной менопаузе (отношение шансов 2,52; 95% доверительный интервал 0,96–6,621). Данный риск специфичен в отношении папиллярной карциномы даже после поправки на возраст наступления менопаузы и прием МГТ [7].

Подавляющее большинство эпидемиологических исследований не продемонстрировало убедительных доказательств относительно взаимосвязи МГТ с риском развития дифференцированного РЩЖ [8, 9]. И даже изучение исходов РЩЖ в аспекте особенностей экспрессии ER и рецепторов прогестерона (PR) не повлияло на полученные ранее результаты [10, 11].

В недавнем проспективном исследовании при стратификации режимов МГТ не было обнаружено взаимосвязи риска РЩЖ с приемом прогестагенов и их комбинаций с эстрогенами. Однако монотерапия эстрогенами сопровождалась увеличением риска дифференцированного РЩЖ (1,67, 95% доверительный интервал 1,08–2,59) [12].

После благополучного завершения лечения РЩЖ пациенты получают супрессивные дозы тироксина в целях поддержания субклинического гипертиреоза, подавления тиреотропного гормона и, таким образом, уменьшения риска рецидива. Субклинический гипертиреоз, в свою очередь, способствует повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний и ускоренной потери костной массы. Поэтому использование экзогенных эстрогенов обеспечивает протективный эффект, особенно в случае менопаузальных расстройств. Ранее сообщалось о повышении частоты рака молочной железы среди выживших после РЩЖ. В основном это связано с отсроченными негативными эффектами радиойодтерапии первичного злокачественного новообразования ЩЖ [13]. Таким образом, РЩЖ в анамнезе требует дифференцированного подхода для решения вопроса о возможности назначения МГТ.

Меланома

Злокачественная меланома является одной из самых агрессивных опухолей. Поведение меланомы характеризуется гендерными различиями. У мужчин опухоль прогрессирует быстрее и раньше метастазирует (1,5% vs 2,0%), что приводит к увеличению смертности и сокращению выживаемости. Реакция клеток меланомы на гормоны весьма неспецифична. В одних работах сообщается о защитном влиянии эстрогенов [14], в других было выявлено, что монотерапия эстрогенами повышает риск развития злокачественной меланомы кожи [15]. Противоречие может быть разрешено, если мы рассмотрим влияние экспрессии ER при данной неоплазии. ER- α связан с пролиферативным и стимулирующим эффектом на опухоль, ER- β обладает противоопухолевым эффектом за счет ингибирования пути PI3K/Akt [16]. Полноценная экспрессия ER- β способствует лучшему прогнозу, в то время как его недостаточная экспрессия ассоциирована с худшим прогнозом и ранним метастазированием [17, 18]. Вероятно, определение экспрессии ER- β в опухоли позволит пересмотреть идеологию использования эстрогенов или агонистов ER- β при лечении меланомы и ER- β -насыщенные опухоли не придется относить к стандартным или метастатическим опухолям. В исследовании R.MacKie 206 пациенток с I и II стадией меланомы кожи находились под наблюдением в течение 5 лет после оперативного лечения. Среди 83 женщин, использующих МГТ за период наблюдения, умерла одна по причине прогрессирования меланомы. В контрольной группе (123 пациентки) от основного заболевания умерли 22 женщины [19]. В настоящее время степень безопасности МГТ при прогрессирующей метастатической меланоме и патогенез малигнизации окончательно не установлены. Поэтому четких рекомендаций относительно использования МГТ при меланоме кожи нет.

Опухоли мозга

Существует много разновидностей первичных опухолей головного мозга (ГМ). Глиома – самая распространенная опухоль мозга, на ее долю приходится примерно 60%. Она развивается из глии – вспомогательных клеток нервной ткани. Менингиома – следующая по распространенности опухоль мозга. Развивается из твердой оболочки ГМ (менингиомы называют оболочечными опухолями). Распространенность опухолей ГМ среди женщин и мужчин примерно одинакова (1,4% vs 1,54%).

В настоящее время имеются противоречивые данные относительно влияния МГТ на частоту развития опухолей ГМ, в частности менингиомы и глиомы. Влияние эстрогенов и прогестагенов на рост злокачественных опухолей очевидно. Например, менингиомы чаще диагностируются у женщин, и ее рост ускоряется в лютеиновой фазе цикла и

во время беременности [20, 21]. Среди менингиом 58–83% экспрессируют PR и только 0–8% – ER и рецепторы андрогенов [22, 23]. Результаты исследований указывают на избыточную взаимосвязь между различными режимами МГТ и опухолями ГМ. Эстрогены, прогестерон и андрогены способны стимулировать рост менингиомы на 30–80% [24]. Однако из-за очень низкой частоты менингиомы в общей популяции женщин абсолютный риск, связанный с гормональной терапией, не имеет клинического значения. Стимулирующего влияния МГТ на глиому в литературе не наблюдалось [25]. V.Venson в своей работе использовал базу данных врачей общей практики Великобритании. В проспективно собранной информации учитывались случаи опухолей ГМ среди женщин 50–79 лет, принимающих МГТ. Полученные результаты автор сопоставил с данными других опубликованных исследований. Совокупность имеющейся информации свидетельствует о повышенном риске всех опухолей центральной нервной системы (и глиомы, и менингиомы по отдельности) у пользователей монотерапии с эстрогенами, но не при приеме комбинированной МГТ. Хотя абсолютный риск (2 на 10 тыс. пользователей в течение 5 лет) невелик [26].

Таким образом, опухоли ГМ, и особенно менингиома и глиома, могут быть чувствительными к влиянию эстрогенов и в большей степени прогестерона, поэтому следует избегать назначения МГТ таким пациентам.

Отдельно необходимо обсудить пролактинпродуцирующие аденомы гипофиза. Пролактинома относится к эстроген-чувствительным опухолям, и традиционно ее диагностирование служило противопоказанием для назначения комбинированных оральных контрацептивов и МГТ. В случае микропролактиномы клинически значимый ее рост во время беременности и при приеме комбинированных оральных контрацептивов с низким содержанием этинилэстрадиола (менее 30 мкг) очень редок (1–2%). Более быстрый рост макроаденом отмечен именно при использовании эстрогенсодержащих препаратов и в 30–40% случаев – во время беременности. Поэтому наличие микропролактиномы в настоящее время или в анамнезе не следует считать противопоказанием для МГТ [27]. Макропролактинома клинически маскирует симптомы овуляторной дисфункции и нарушения менструального цикла. Вследствие этого при решении вопроса о целесообразности назначения МГТ в каждом конкретном случае требуются детальная оценка состояния пациентки и тщательный мониторинг размера и гормональной активности пролактиномы [28].

Почки

Злокачественная опухоль почки чаще всего представляет собой карциному и развивается либо из эпителия проксимальных канальцев и собирательных трубочек (почечно-клеточный рак), либо из эпителия чашечно-лоханочной системы (переходно-клеточный рак). Почечно-клеточный рак представляет собой ведущую разновидность злокачественных опухолей. Распространенность опухолей почки среди женщин и мужчин примерно одинакова (3,3% vs 4,8%). В немногочисленных исследованиях не было обнаружено взаимосвязи между МГТ и раком почки [29–31]. Поэтому выжившим после рака почки при необходимости может быть назначена МГТ.

Мочевой пузырь

Известно, что рак мочевого пузыря (РМП) у женщин диагностируется реже (1,18% vs 4,6%), но протекает более агрессивно. РМП в 12–18% случаев экспрессируют ER. ER+ опухоли, как правило, имеют более высокую степень злокачественности, чем ER- [32]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* эстрогены увеличивали риск и инициировали прогрессию данного заболевания [33, 34]. Ряд работ продемонстрировал эффективность селективных модуляторов ER (тамоксифен) в лечении РМП [35]. В настоящее время в рамках усовершенствования терапевтических возможностей внимание исследователей акцентировано на применении комби-

нации антиэстрогенной и иммунотерапии [36]. Несмотря на то что достоверных клинических доказательств негативного влияния МГТ на риск развития и рецидивирования РМП не имеется, ее не следует назначать данной категории пациенток.

Поджелудочная железа

Метаанализ B.Tang, включающий 27 исследований «случай–контроль» и когортные исследования, не продемонстрировал взаимосвязи риска рака поджелудочной железы с использованием экзогенных гормонов (оральные контрацептивы или МГТ) или гинекологическим анамнезом (возраст менархе, возраст менопаузы, наличие гистерэктомии или овариэктомии) [37]. Таким образом, рак поджелудочной железы в истории пациента не является противопоказанием для назначения МГТ.

Злокачественные гематологические заболевания включают острый и хронический лимфолейкоз, миелоидный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому и множественную миелому. Распространенность гемобластозов среди женщин и мужчин примерно одинакова (4,8% vs 5%). Терапия (химиотерапия, трансплантация стволовых клеток) гемобластозов у женщин часто осложняется преждевременной недостаточностью яичников.

Благоприятное влияние эстрогенов на гемопоэтические клетки было продемонстрировано в нескольких работах. Половые стероиды регулируют В-лимфоцитоз, а именно дифференцировку предшественников В-лимфоцитов [38]. ER исторически рассматриваются как факторы транскрипции, активируемые ядерным лигандом. В настоящее время было обнаружено, что ER локализованы в плазматической мембране человеческих миелобластных клеток. Их экспрессия осуществляется в течение всего клеточного цикла, постепенно увеличиваясь по мере созревания клеток от G (1) до S до G (2)/M. Таким образом, эстрогены способны участвовать в регуляции клеточной дифференцировки [39].

Метилирование ER – распространенное молекулярное изменение при остром миелобластном лейкозе у взрослых. Метилирование ER является благоприятным прогностическим фактором при оценке показателя выживаемости пациентов ($p=0,0044$) [40].

Взаимосвязь репродуктивных факторов с риском развития лимфоидных новообразований была исследована в Северной Италии у женщин с гистологически подтвержденной болезнью Ходжкина, неходжкинской лимфомой и множественной миеломной болезнью. После детального анализа было выявлено, что беременность оказывает протективное влияние на лимфому Ходжкина [41].

Использование МГТ в анамнезе снижает риск развития неходжкинских лимфом у женщин в постменопаузе [42]. Эстрогены регулируют пролиферацию, дифференцировку, выживаемость предшественников В-лимфоцитов [43] и подавляют синтез интерлейкина-6, тем самым улучшая показатель общей выживаемости при диффузных крупноклеточных лимфомах [27].

Поиск и анализ результатов исследований, которые непосредственно касаются вопроса назначения МГТ после терапии злокачественных гематологических заболеваний, не выявил роста показателей рецидивов заболевания и смертности от них [44]. Было продемонстрировано нейтральное влияние МГТ на риск развития гемобластозов. В ряде работ использование экзогенных эстрогенов оказывало положительное влияние на течение этих заболеваний [45].

Заключение

Основной опыт и знания касаются практики использования МГТ у пациенток, благополучно завершивших лечение гинекологических онкологических заболеваний. Тема негинекологического рака представлена крайне скудно, и в мировой литературе только сейчас начинает неспешно открываться завеса «особых» возможностей МГТ.

Полагаясь на известный клинический опыт, мы сопоставили приемлемость МГТ с различными онкологическими рисками по группам. С учетом нозологии онкологических

Влияние МГТ с учетом нозологии онкологических заболеваний Effect of MHT given nosology of oncological diseases			
Благоприятное влияние	Нейтральное (нет информации о негативном влиянии)	Негативный эффект при определенных условиях (относительные противопоказания)	Негативный эффект (абсолютные противопоказания)
Гематологический рак (лейкемия, лимфома)	Микропролактинома Макропролактинома (? – требуется тщательное наблюдение)	Опухоли мозга	Менингиома
Злокачественная меланома (локальная, кожная форма)		Злокачественная меланома (прогрессирующая, метастатическая)	
Колоректальный рак	Рак почки	Рак легких	
Гепатоцеллюлярный рак	РЩЖ	Рак желудка	Рак желудка (ER+, PR+)
	Рак поджелудочной железы	РМП	РМП (ER+)

заболеваний назначение МГТ предпочтительно при наличии в анамнезе гематологических злокачественных новообразований и злокачественной меланомы кожи. Нейтральное влияние МГТ отмечено в случае пролактиномы, рака почки, поджелудочной железы и ЩЖ. МГТ противопоказана при опухолях ГМ, прогрессирующей метастатической меланоме кожи, раке легких и мочевого пузыря (см. таблицу) [27].

Осознавая границы потенциальных клинических возможностей, можно выделить контингент онкологических пациентов, которым должным образом мы можем обеспечить полноценную реабилитацию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Miki Y, Abe K, Suzuki S et al. Suppression of estrogen actions in human lung cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 340 (2): 168–74.
- Hsu LH, Chu NM, Kao SH. Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8): 1713.
- Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (18): 1413–21.
- Clague J, Reynolds P, Henderson KD et al. Menopausal hormone therapy and lung cancer-specific mortality following diagnosis: the California teachers study. *PLoS One* 2014; 9 (7): e103735.
- Ganti AK, Sahmoun AE, Panwalkar AW et al. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 24 (1): 59–63.
- Hammar M, Christau S, Nathorst-Boos J et al. A double-blind randomized trial comparing the effects of tibolone and continuous combined HRT in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 904–11.
- Vini L, Hyer S, Pratt B, Harmer C. Management of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 404–6.
- Moleti M, Sturniolo G, Di Mauro M et al. Female Reproductive Factors and Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 111.
- Truong T, Orsi L, Dubourdieu D et al. Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia (South Pacific), a very high incidence area. *Am J Epidemiol* 2005; 161 (11): 1056–65.
- Sturniolo G, Zafon C, Moleti M et al. Immunohistochemical Expression of Estrogen Receptor- α and Progesterone Receptor in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2016; 5 (4): 224–30.
- Yi JW, Kim SJ, Kim JK et al. Upregulation of the ESR1 Gene and ESR Ratio (ESR1/ESR2) is Associated with a Worse Prognosis in Papillary Thyroid Carcinoma: The Impact of the Estrogen Receptor α / β Expression on Clinical Outcomes in Papillary Thyroid Carcinoma Patients. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (12): 3754–62.
- Zamora-Ros R, Rinaldi S, Biessy C et al. Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *Int J Cancer* 2015; 136: 1218–27. DOI: 10.1002/ijc.29067
- Jastrzebska H, Gietka-Czernel M, Zgliczyński S. Hormonal replacement therapy in women after surgery for thyroid cancer treated with suppressive doses of L-thyroxine. *Wiad Lek* 2001; 54 (Suppl. 1): 383–8.
- De Giorgi V, Gori A, Savarese I et al. Role of BMI and hormone therapy in melanoma risk: a case-control study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143 (7): 1191–7.
- Botteri E, Støer NC, Sakshaug S et al. Menopausal hormone therapy and risk of melanoma: Do estrogens and progestins have a different role? *Int J Cancer* 2017; 141 (9): 1763–70.
- Marzagalli M, Marelli MM, Casati L et al. Estrogen Receptor β in Melanoma: From Molecular Insights to Potential Clinical Utility. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7: 140.
- Marzagalli M, Casati L, Moretti RM et al. Estrogen receptor beta agonists differentially affect the growth of human melanoma cell lines. *PLoS One* 2015; 10 (7): e0134396.
- De Giorgi V, Gori A, Gandini S et al. Oestrogen receptor beta and melanoma: a comparative study. *Br J Dermatol* 2013; 168 (3): 513–9.
- MacKie RM, Bray CA. Hormone replacement therapy after surgery for stage 1 or 2 cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 2004; 90 (4): 770–2.
- Black PM. Hormones, radiosurgery and virtual reality: new aspects of meningioma management. *Can J Neurol Sci* 1997; 24 (4): 302–6.
- Carroll RS, Brown M, Zhang J et al. Expression of a subset of steroid receptor cofactors is associated with progesterone receptor expression in meningiomas. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3570–5.
- Hsu DW, Eftird JT, Hedley-Whyte ET. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg* 1997; 86 (1): 113–20.
- Hilbig A, Barbosa-Coutinho LM. Meningiomas and hormonal receptors. Immunohistochemical study in typical and atypical tumors. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56 (2): 193–9.
- O'Shea T, Crowley RK, Farrell M et al. Growth of a progesterone receptor-positive meningioma in a female patient with congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016. pii: 16-0054.
- Pines A. Hormone therapy and brain tumors. *Climacteric* 2011; 14 (2): 215–6.
- Benson VS, Kirichek O, Beral V, Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis. *Int J Cancer* 2015; 136 (10): 2369–77.
- Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. *Pathol Oncol Res* 2019. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-00569-x>
- Christin-Maitre S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007; 68 (2–3): 106–12.
- Karami S, Daugherty SE, Schonfeld SJ et al. Reproductive factors and kidney cancer risk in 2 US cohort studies, 1993–2010. *Am J Epidemiol* 2013; 177 (12): 1368–77.
- Zucchetto A, Talamini R, Dal Maso L et al. Reproductive, menstrual, and other hormone-related factors and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer* 2008; 123 (9): 2213–6.
- Molokwu JC, Prizment AE, Folsom AR. Reproductive characteristics and risk of kidney cancer: Iowa Women's. *Maturitas* 2007; 58 (2): 156–63.
- Basakci A, Kirkali Z, Tuzel E et al. Prognostic significance of estrogen receptor expression in superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol* 2002; 41 (3): 342–5.
- Fernandez E, Gallus S, Bosetti C et al. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer* 2003; 105 (3): 408–12.

34. Godoy G, Gakis G, Smith CL, Fahmy O. Effects of Androgen and Estrogen Receptor Signaling Pathways on Bladder Cancer Initiation and Progression. *Bladder Cancer* 2016; 2 (2): 127–37.
35. Dellagrammaticas D, Bryden AA, Collins GN. Regression of metastatic transitional cell carcinoma in response to tamoxifen. *J Urol* 2001; 165 (5): 1631.
36. Shang Z, Li Y, Hsu I et al. Targeting estrogen/estrogen receptor alpha enhances Bacillus Calmette-Guérin efficacy in bladder cancer. *Oncotarget* 2016; 7 (19): 27325–35.
37. Tang B, Lv J, Li Y et al. Relationship between female hormonal and menstrual factors and pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (7): e177.
38. Kincade PW, Medina KL, Payne KJ et al. Early B-lymphocyte precursors and their regulation by sex steroid. *Immunol Rev* 2000; 175: 128–37.
39. Kauss MA, Reiterer G, Bunaciu RP, Yen A. Human myeloblastic leukemia cells (HL-60) express a membrane receptor for estrogen that signals and modulates retinoic acid-induced cell differentiation. *Exp Cell Res* 2008; 314 (16): 2999–3006.
40. Li Q, Kopecky KJ, Mohan A et al. Estrogen receptor methylation is associated with improved survival in adult acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 1999; 5 (5): 1077–84.
41. Tavani A, Pregnolato A, La Vecchia C, Franceschi S. A case-control study of reproductive factors and risk of lymphomas and myelomas. *Leuk Res* 1997; 21 (9): 885–8.
42. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L. Reproductive factors and risk of intermediate-or high-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma in women. *J Clin Oncol* 2001; 19 (5): 1381–7.
43. Medina KL, Strasser A, Kincade PW. Estrogen influences the differentiation, proliferation, and survival of early B-lineage precursors. *Blood* 2000; 95 (6): 2059–67.
44. Yang X, Wang C, He X et al. Hormone therapy for premature ovarian insufficiency patients with malignant hematologic diseases. *Climacteric* 2017; 20 (3): 268–73.
45. Tauchmanová L, Selli C, De Rosa G et al. Estrogen-progestin therapy in women after stem cell transplant: our experience and literature review. *Menopause* 2007; 14 (2): 320–30.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Якушевская Оксана Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: aluckyone777@gmail.com

Юренина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>

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 «СЗФМИЦ 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 АПП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: g.khabas@list.ru

Ашрафян Лев Андреевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. института онкогинекологии и маммологии, зам. дир. ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: l_ashrafyan@oparina4.ru

Oksana V. Iakushevskaja – PhD, Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: aluckyone777@gmail.com

Svetlana V. Iureneva – PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>

Anna E. Protasova – PhD, Professor of the Department of Oncology of Saint Petersburg State University, Director of teaching of the Department of Oncology, I.I.Mechnikov North-West State Medical University, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, V.A.Almazov North-West Federal Medical Research Center, Head of the Center of oncology of AVA-PETER. E-mail: protasova1966@yandex.ru

Grigori N. Khabas – PhD, Professor, Head of the Department of Innovative Oncology and Gynecology, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: g.khabas@list.ru

Lev A. Ashrafyan – Academic of the RAS, PhD, Professor, Head of the Institute of Oncogynecology and Mammology, Deputy Director, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: l_ashrafyan@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019