

ГИНЕКОЛОГИЯ

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



GYNECOLOGY

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

2019 | TOM 21 | № 6
VOL. No.

20
лет

журналу



MEDIAMEDICA

ГИНЕКОЛОГИЯ

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

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

gynecology.orscience.ru

2019 | том 21 | №6

«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 имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

Ответственный секретарь:

Куземин Андрей Александрович,

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

• Серов Владимир Николаевич,

академик РАН, д. м. н., профессор, 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 имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

• Вихляева Екатерина Михайловна,

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

• Мельниченко Галина Афанасьевна,

академик РАН, д. м. н., профессор, Институт клинической эндокринологии Эндокринологического научного центра, 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

• 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

• Битцер Иоханнес,

д-р медицины, профессор, Больница Университета Базеля, кафедра акушерства и гинекологии, Базель, Швейцария

• Серфати Давид,

д-р медицины, профессор, Госпиталь Сент-Луис, Париж, Франция

• Бартфай Джорджи,

д-р наук, профессор, Университет Сегеда, Сегед, Венгрия

• Дженаззани Андреа,

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.

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. Электrozаводская, 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 статье 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, Москва, ул. Новослободская, 31 к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научный редактор:

Д.В. Волкова

Литературные редакторы-

корректоры:

М.Э. Витвицкая,

О.В. Мелентьева, И.Г. Телегина

Дизайн и верстка:

С.Л. Сиротин

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, 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

Менеджер по рекламе: С.Ю. Шульгина

Подписка: subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)



объединённая
редакция



MEDIAMEDICA

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. 6

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., Kulakov Research Center for Obstetrics,
Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Managing Editor:

Andrey A. Kuzemin,

M.D., Kulakov Research Center for Obstetrics,
Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

• Vladimir N. Serov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences,
Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Moscow, Russia

• Galina M. Savelyeva,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow,
Russia

• Gennadiy T. Sukhikh,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences,
Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology
and Perinatology, Moscow, Russia

• Ekaterina M. Vichlyeva,

M.D., Ph.D., Professor, Associated Member of Russian Academy
of Sciences, Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology
and Perinatology, Moscow, Russia

• Galina A. Melnichenko,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences,
Scientific Center for Endocrinology, Sechenov First Moscow State
Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

• Vladimir P. Kozachenko,

M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center
of Oncology, Moscow, Russia

• Tatyana Yu. Pestrikova,

M.D., Ph.D., Professor, Far Eastern State Medical University,
Khabarovsk, Russia

• Tatyana E. Belokrinitskaya,

M.D., Ph.D., Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russia

• Johannes Bitzer,

M.D., Ph.D., Professor, Universitätsspital 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, Università 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 Matrova Zhelezniaka blvd, Moscow, Russia

Printing House: 21 Elektrozavodskaya st., Moscow, Russia

Circulation: 15 000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

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

Website: orscience.ru

E-mail: or@hmpmp.ru

Medical Director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science Editor:

Darya V. Volkova

Literary Editor-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya,
Olga V. Melenteva, Irina G. Telegina

Design and layout:

Sergey L. Siroitin

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. Scorobogat

Key account Manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services Director:

Natalia M. Surova

Advertising services Manager:

Svetlana J. Shulgina

Subscription:

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



объединённая
редакция



MEDIAMEDICA

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

Биомаркеры цервиковагинальной жидкости для диагностики заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (обзор литературы)

В.Н. Прилепская, А.Н. Мгерян, А.С. Акопян, Н.М. Назарова, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, Н.Л. Стародубцева 6

ЛЕКЦИЯ

Опыт применения прогестерона во время беременности у женщин с эпилепсией как альтернатива коррекции доз антиконвульсантов

Е.В. Цаллагова, В.О. Генералов, Т.Р. Садыков 12

ОБЗОР

Локальные ангиогенные эффекты гормональной контрацепции: обзор литературы

К.Р. Набиева, В.А. Бурлев, Е.А. Межевитинова, Н.А. Ильясова 16

ОБЗОР

Возможности сохранения овариального резерва при лечении онкологических заболеваний

Ю.Э. Доброхотова, К.В. Морозова 21

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Морфологические изменения в маточных трубах у больных с внематочной беременностью

Г.П. Титова, М.М. Дамиров, И.В. Анчабадзе, А.А. Медведев 26

ОБЗОР

Метаболизм эстрогенов: почему так важно сохранять равновесие?

О.В. Якушевская, С.В. Юренева, А.Э. Протасова 31

ОБЗОР

Фолликулярная жидкость и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы)

А.Г. Бурдули, Н.А. Кициловская, Ю.В. Сухова, И.А. Ведихина, Т.Ю. Иванец, В.В. Чаговец, Н.Л. Стародубцева, В.Е. Франкевич 36

ОБЗОР

Ведение женщин в менопаузе с эндометриозом в анамнезе

Е.И. Ермакова, С.В. Юренева 41

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Гигантская параовариальная киста у 16-летней пациентки: клиническое наблюдение

З.Х. Кумыкова, З.К. Батырова, Д.А. Кругляк, Е.В. Уварова, В.Д. Чупрынин, Н.А. Буралкина, Л.С. Ежова 45

ОБЗОР

Витамин D как фактор повышения качества жизни у женщин после 50 лет (обзор литературы)

Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, Т.П. Князева 48

ОБЗОР

Особенности амбулаторного и стационарного лечения пациенток с эндометриозом

Т.А. Обоскалова, Е.Ю. Глухов, И.И. Астрыхина 51

CONTENTS

REVIEW

Biomarkers of cervicovaginal fluid for the diagnosis of cervical diseases associated with human papilloma virus (literature review)

Vera N. Prilepskaya, Anna N. Mheryan, Aida S. Akopian, Niso M. Nazarova, Elmira R. Dovletkhanova, Patimat R. Abakarova, Natalia L. Starodubtseva 6

LECTURE

The use of progesterone during pregnancy in women with epilepsy as an alternative to the correction of doses of anticonvulsants

Elena V. Tsallagova, Vasily O. Generalov, Timur R. Sadykov 12

REVIEW

Local angiogenic effects of hormonal contraception: literature review

Kemalya R. Nabieva, Vladimir A. Burlev, Elena A. Mejevitinova, Natalia A. Ilyasova 16

REVIEW

Opportunities for ovarian reserve preservation in the treatment of oncological diseases

Juliia E. Dobrokhotova, Kseniia V. Morozova 21

ORIGINAL ARTICLE

Morphological changes in the fallopian tubes in patients with ectopic pregnancy

Galina P. Titova, Mihail M. Damirov, Irina V. Anchabadze, Alexandr A. Medvedev 26

REVIEW

Estrogen metabolism: why it's so crucial to keep the balance?

Oksana V. Yakushevskaya, Svetlana V. Yureneva, Anna E. Protasova 31

REVIEW

Follicular fluid and assisted reproductive technology programs outcomes (literature review)

Anna G. Burduli, Natalia A. Kitsilovskaya, Yuliya V. Sukhova, Irina A. Vedikhina, Tatiana Y. Ivanets, Vitaliy V. Chagovets, Nataliia L. Starodubtseva, Vladimir E. Frankevich 36

REVIEW

Management of menopausal women with a history of endometriosis

Elena I. Ermakova, Svetlana V. Yureneva 41

CLINICAL CASE

Giant paraovarial cyst in 16-years old adolescent: a case-report

Zaira Kh. Kумыkova, Zalina K. Batyrova, Diana A. Kruglyak, Elena V. Uvarova, Vladimir D. Chuprynin, Natalia A. Buralkina, Larisa S. Ezhova 45

REVIEW

Vitamin D as a factor for improving the quality of life in women after 50 years (literature review)

Tatyana Yu. Pestrikova, Elena A. Yurasova, Tatyana P. Knyazeva 48

REVIEW

Features of ambulatory and stationary treatment of patients with endometriosis

Tat'iana A. Oboskalova, Evgenii Yu. Gluhov, Irina I. Astryuhina 51

Биомаркеры цервикальной жидкости для диагностики заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (обзор литературы)

В.Н. Прилепская^{✉1}, А.Н. Мгерян¹, А.С. Акопян², Н.М. Назарова¹, Э.Р. Довлетханова¹, П.Р. Абакарова¹, Н.Л. Стародубцева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]VPrilepskaya@mail.ru

Аннотация

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – один из основных возбудителей инфекций половых путей, способный приводить к злокачественной трансформации клеток шейки матки, влагалища, вульвы и ануса. Примерно в 90% случаев цервикальной интраэпителиальной неоплазии и 99% случаев рака шейки матки возникают у ВПЧ-положительных пациенток. Однако наличие ВПЧ в организме больной не может рассматриваться как маркер прогрессирования или регресса патологического процесса. Необходимость определения дальнейшей тактики обследования и ведения женщин с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки заявляет о поиске молекулярно-генетических маркеров неопластической трансформации с целью прогноза риска развития цервикальных неоплазий и рака шейки матки. Удобными для применения в клинической практике могут стать диагностические системы, основанные на определении биомаркеров в цервикальной жидкости (ЦВЖ). Панель белков ЦВЖ позволяет составить точную характеристику состояния органов женской репродуктивной системы, в том числе при неопластических процессах шейки матки. Выявленные в ЦВЖ биомаркеры могут быть использованы в качестве информативных тестов для повышения точности диагностики патологических изменений шейки матки и определения критериев риска развития озлокачествления процесса.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервикальная жидкость, биомаркеры цервикальной жидкости, α -актинин-4.

Для цитирования: Прилепская В.Н., Мгерян А.Н., Акопян А.С. и др. Биомаркеры цервикальной жидкости для диагностики заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (обзор литературы). Гинекология. 2019; 21 (6): 6–11. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190756

Review

Biomarkers of cervicovaginal fluid for the diagnosis of cervical diseases associated with human papilloma virus (literature review)

Vera N. Prilepskaya^{✉1}, Anna N. Mheryan¹, Aida S. Akopian², Niso M. Nazarova¹, Elmira R. Dovletkhanova¹, Patimat R. Abakarova¹, Natalia L. Starodubtseva¹

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]VPrilepskaya@mail.ru

Abstract

Human papillomavirus (HPV) is one of the main pathogens of genital tract infections, which can lead to malignant transformation of cells of the cervix, vagina, vulva and anus. Approximately 90% of cervical intraepithelial neoplasia cases and 99% of cervical cancer cases occur in HPV-positive patients. However, the presence of HPV in the patient's body can not be considered as a marker of progression or regression of the pathological process. The need to determine further tactics of examination and management of women with HPV-associated diseases of the cervix States the search for molecular genetic markers of neoplastic transformation in order to predict the risk of cervical neoplasia and cervical cancer. Diagnostic systems based on determination of biomarkers in cervicovaginal fluid (CVJ) can become convenient for application in clinical practice. The panel of CVJ proteins allows to make the exact characteristic of a condition of bodies of female reproductive system, including at neoplastic processes of a cervix of a uterus. The biomarkers identified in the CVJ can be used as informative tests to improve the accuracy of diagnosis of pathological changes in the cervix and to determine the risk criteria for the development of malignancy.

Key words: human papillomavirus, cervicovaginal fluid, biomarkers of cervicovaginal fluid, α -actinin-4.

For citation: Prilepskaya V.N., Mheryan A.N., Akopian A.S. et al. Biomarkers of cervicovaginal fluid for the diagnosis of cervical diseases associated with human papilloma virus (literature review). Gynecology. 2019; 21 (6): 6–11. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190756

Н а сегодняшний день проблема рака шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и занимает 4-е место среди онкологических заболеваний у женщин [1].

В 2018 г. в мире диагностировано 569 847 новых случаев РШМ, из которых 311 тыс. заканчиваются смертельным исходом. По данным литературы, высокая смертность от РШМ регистрируется в менее развитых регионах мира и составляет 87%, при этом заболеваемость чаще регистрируется в возрасте от 20 до 50 лет. Также ожидается увеличение смертности от РШМ на 42% к 2030 г. с последующим летальным исходом 442 926 случаев [2].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из самых распространенных ДНК-вирусов, передающихся половым путем, и основной причиной развития доброкаче-

ственных и злокачественных поражений кожи и слизистых оболочек [3, 4]. В 1983 г. ВПЧ 16-го типа впервые идентифицирован в биопсийном материале инвазивного РШМ, и в последующие годы ВПЧ стал рассматриваться в качестве главного этиологического фактора развития РШМ [5, 6].

В настоящее время установлен 221 тип ВПЧ [7], среди которых наиболее известны 12 типов ВПЧ высокого онкогенного риска (hr) [HPV 16/18/31/35/39/45/51/52/56/58/66/68], которые вызывают более 97% случаев РШМ, в то время как типы низкого риска (lr) [HPV 6/11/40/42/43/44/54/61/72] ассоциированы с развитием аногенитальных бородавок и папиллом гортани [8–10].

Согласно результатам исследований ВПЧ 16 и 18-го типов являются наиболее часто встречающимися типами ВПЧ и вызывают приблизительно 70% РШМ (~50% ВПЧ-16, ~20%

ВПЧ-18). Известно, что 80% сексуально активных женщин инфицируются ВПЧ в течение жизни, и в большинстве случаев (90%) вирус элиминируется из организма через 6–24 мес от момента инфицирования [11], и только в случае персистенции в течение ряда лет ВПЧ может привести к развитию цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и РШМ [12]. Ряд эпидемиологических исследований показали взаимосвязь длительной персистенции ВПЧ канцерогенного риска с плоскоклеточным раком и аденокарциномой шейки матки [13].

Инфицирование ВПЧ происходит через микротравмы эпителия, участков воспаления, откуда вирус поступает в базальный слой эпителия. Репликация и образование вирионов происходит по мере дифференцировки клеток и перемещения их в верхние слои, где вирус собирает капсид и в процессе отшелушивания высвобождаются вирионы. Данная стадия инфекции называется продуктивной. В последующем наступает стадия трансформации, характеризующаяся изменениями процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза, атипией клеток [14].

Канцерогенез при ВПЧ-инфекции обусловлен вирусной интеграцией в геном хозяина и делецией регуляторного гена E2, что приводит к чрезмерной экспрессии генов E6 и E7. Белки, кодируемые этими генами, способны связываться с белками-супрессорами опухолей, нарушая клеточный цикл и апоптоз [15].

Скрининг РШМ впервые введен в начале 1980-х годов с установлением роли ВПЧ в качестве причины заболевания. Программы скрининга РШМ, как правило, основаны на обнаружении ВПЧ с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени или выявлении цитологических и/или молекулярно-генетических изменений в клетках шейки матки [16].

В настоящее время совместное цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование (co-test) считают наиболее эффективными методами выявления поражений шейки матки [17]. Кольпоскопия и при необходимости проведение биопсии шейки матки считаются стандартом диагностики характера патологически измененного эпителия шейки матки. Однако данные гистологического исследования не являются маркером риска дальнейшего прогрессирования процесса или его регресса и отображают исключительно анализ структуры тканей. Возможные ошибки при гистологическом анализе CIN различной степени тяжести могут привести к неправильной тактике ведения и лечения пациенток, что особенно опасно при дисплазии тяжелой степени.

В то же время данные методы не являются 100%, так как отмечается высокая частота ложноположительных результатов, что влечет за собой немотивированное деструктивное лечение данных пациенток.

В 2014 г. M. Arbyn и соавт. показали, что профилактическое ВПЧ-тестирование – способ выявления женщин групп риска, которые обычно не участвуют в регулярных программах цитологического скрининга [18]. Многие исследования, проведенные в различных этнических группах, показали, что получение клеток эпителия шейки матки с помощью щеток, тампонов или смывов цервикального жидкости (ЦВЖ) является эффективным методом сбора образцов для последующего ВПЧ-тестирования, цитологии или иммуногистохимии [19, 20]. Учитывая непосредственный контакт предраковых и раковых участков шейки матки с ЦВЖ, предполагается, что концентрация важных биомаркеров РШМ будет высокой в ЦВЖ.

Ряд исследователей рассматривают ЦВЖ как ценный источник информации о состоянии репродуктивной системы женщин. Используя новые технологии протеомики, ученые провели несколько исследований по идентификации цервикального протеома [21, 22]. Показано, что функциональная классификация протеома ЦВЖ демонстрирует значительное многообразие их биологических ролей [23]. В отличие от плазмы ЦВЖ не контактирует со многими другими тканями, а ее объем ограничен (миллилитры против литров).

Для сбора ЦВЖ наиболее часто применяются: цервиковагинальный смыв (влагалище и влагалищную часть шейки матки промывают буферным раствором, т.е. 5% уксусной кислотой или физиологическим раствором, после чего собирается полученная жидкость); цервиковагинальные щетки (специальные щетки, которые прикладываются к слизистой оболочке влагалища и шейки матки, чтобы собрать ЦВЖ); цервиковагинальные тампоны (тампоны или губки, поглощающие ЦВЖ); устройства мембранного типа (специальная чашечка для сбора ЦВЖ) [24].

Биомаркеры ЦВЖ в диагностике предрака и РШМ. Анализ ДНК ВПЧ влагалищной жидкости и при ВПЧ-тестировании соскоба из шейки матки обладает высокой чувствительностью и составляет 89 и 93% соответственно [25].

Метилирование вирусной ДНК

Метилирование ДНК – это модификация молекулы ДНК без изменения самой нуклеотидной последовательности ДНК, что можно рассматривать как часть эпигенетической составляющей генома.

Показано, что метилирование вирусной ДНК – один из основных маркеров в раннем выявлении предраковых заболеваний и РШМ.

C. Kottaridi и соавт. показали, что наиболее значимые участки метилирования находились на участках UTR 7535 и 7553 (чувствительность и специфичность метода при CIN3 составила 68,1, 66,2% соответственно) [26].

A. Widschwendter и соавт. исследовали метилирование ДНК в ЦВЖ. Установлено метилирование 11 генов (SOCS1, CDH1, TIMP3, GSTP1, DAPK, hTERT, CDH13, HSPA2, MLH1, RASSF1A и SOCS2) при РШМ. Авторы полагают, что тяжесть поражения шейки матки, в том числе и РШМ, может быть диагностирована и прогнозирована на основании оценки метилирования [27].

В то же время C. Sun и соавт. проанализировали в ЦВЖ метилирование 14 участков CpG с ВПЧ-16 и отметили значительное увеличение метилирования при CIN3+ по сравнению с женщинами с наличием ВПЧ 16-го типа без CIN3. Авторы отметили, что гипер/гипометилирование участков CpG может рассматриваться как потенциальный биомаркер в диагностике предраковых заболеваний и РШМ [28].

В эксперименте K. Doufakas и соавт. исследовали метилирование ДНК в образцах вагинальной жидкости более чем на 480 тыс. участках CpG и обнаружили участок метилирования ДНК при РШМ и раке эндометрия с высокой достоверностью [29].

Следовательно, метилирование ДНК является одним из возможных маркеров для ранней диагностики тяжелой дисплазии и РШМ в ЦВЖ и биоптатах шейки матки.

ДНК-метилирование микроРНК

МикроРНК представляют собой малые некодирующие молекулы РНК длиной 18–25 нуклеотидов (в среднем 22), принимающие участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов путем РНК-интерференции [30].

При РШМ гиперметилирование промоторов микроРНК способствует снижению экспрессии микроРНК с противоонкогенными функциями и сверхэкспрессии микроРНК с онкогенными функциями.

Показано, что персистирующая ВПЧ-инфекция индуцирует изменения в геноме и эпигеноме хозяина. Эпигенетические изменения, такие как aberrантная экспрессия микроРНК и изменения метилирования ДНК, способствуют экспрессии онкогенов и подавлению генов-супрессоров опухоли. С учетом того, что некоторые гены микроРНК могут регулироваться с помощью эпигенетических механизмов, высказано предположение, что изменения метилирования промоторов микроРНК могут быть движущим механизмом их aberrантной экспрессии при РШМ [31].

Имеются данные литературы, указывающие, что микроРНК может выявляться как в плазме крови, также и в ЦВЖ пациентов с РШМ (плоскоклеточный рак и аденокарци-

нома) [32]. В большом рандомизированном исследовании V. Verhoef и соавт. [33] изучено прямое метилирование ДНК генов miR-124-2 и MAL в образцах ЦВЖ. В исследовании продемонстрировано, что полученные результаты метилирования ДНК сопоставимы с цитологической картиной, соответствующей HSIL (CIN2/CIN3). Аналогичные данные получены в работе L. De Strooper и соавт. в большой когорте ВПЧ-положительных женщин [34].

Экзосомы представляют собой эндосомальные везикулы, диаметром 30–100 нм, выделяемые в межклеточное пространство клетками различных тканей и органов, которые играют важную роль в межклеточной коммуникации и секретируются в биологических жидкостях, включая сыворотку, слюну, мочу, спинномозговую жидкость, ЦВЖ.

Протеомные исследования показали, что экзосомы содержат функциональный белок, мРНК и микроРНК, а также белки, первоначально расположенные в эндосомах, плазматической мембране и цитозоле [35]. Содержание белков экзосом можно разделить на 2 группы: 1-я зависит от типа клетки, которая секретирует экзосомы, 2-я – обнаруживаются в большинстве экзосом и впоследствии используются в качестве экзосомальных маркеров. В настоящее время имеется мало данных о липидном составе этих везикул [36].

Известно, что экзосомы считаются лучшими биомаркерами для диагностики некоторых онкологических заболеваний и могут быть использованы в качестве неинвазивного биомаркера онкологических, сердечно-сосудистых, неврологических заболеваний, при сахарном диабете [37].

J. Liu и соавт. [38] показали изменение экспрессии микроРНК-21 и микроРНК-146A у больных РШМ, связанное с высоким уровнем экзосом в ЦВЖ. J. Zhang и соавт. [39] также продемонстрировали, что экспрессия длинных некодирующих РНК (lncRNAs) HOTAIR, MALAT1 и MEG3 в ЦВЖ преимущественно наблюдалась в экзосомах при РШМ.

Таким образом, предложено использовать наличие экзосом в ЦВЖ в качестве маркера диагностики РШМ.

Впервые обнаруженные белковые маркеры в ЦВЖ

В 1980-е годы предположено, что выявление канцероэмбрионального антигена (CEA), CA19-9 и CA125 в ЦВЖ у больных с предраковым поражением и РШМ целесообразно рассматривать в качестве биомаркеров ранней диагностики этих заболеваний [40]. Имеются также данные о том, что высокие показатели CA125 в ЦВЖ коррелируют с раком эндометрия [41].

Иммунологические белки

В своей работе M. Tjong и соавт. показали, что у 60% пациентов с ВПЧ 16-го типа и подтвержденным РШМ в отличие от здоровых женщин в ЦВЖ выявлены специфические антитела иммуноглобулина G к онкобелкам E7 ВПЧ. Однако, учитывая малую выборку (60 пациенток), чувствительность и специфичность данного метода не представляла возможность позиционировать его как маркер РШМ [42].

Эта же группа ученых проанализировала наличие различных цитокинов в ЦВЖ здоровых женщин, пациенток с CIN и РШМ. Результаты исследования показали наличие специфических изменений локального иммунитета при РШМ. Установлено, что уровни интерлейкинов (ИЛ)-12p40, ИЛ-10, трансформирующего ростового фактора β 1, фактора некроза опухоли α и ИЛ-1 β были достоверно выше у больных РШМ по сравнению с группой контроля и группой с CIN [43]. Полученные результаты представляют интерес для разработки иммуномодулирующих методов лечения и стратегий вакцинации, однако не могут быть использованы для диагностических целей, поскольку между пациентами с CIN не выявлено различий, а уровни цитокинов могут изменяться при наличии инфекций.

Эффективность α -актинина-4 как биомаркера ЦВЖ при РШМ

α -Актинин-4 (ACTN4) – белок, который может быть выявлен в ЦВЖ у женщин с предраковыми поражениями

шейки матки. ACTN4 действует как промоутер при различных опухолях и может рассматриваться как значимый белок, в качестве мишени для синтеза лекарственных средств. Известно, что ACTN4 преимущественно экспрессируется в клеточных (мембранах) филоподиях и ламеллиподиях и как таковой важен для формирования клеточных выпячиваний и миграции [44].

В дополнение к своей роли в ремоделировании цитоскелета ACTN4 взаимодействует с сигнальными посредниками, ремоделированным хроматином и транскрипционными факторами. Показано, что ACTN4 может присутствовать в экзосомах опухолей (мезотелиомы) клеток [45].

Эксперименты на раковых клетках толстой кишки и поджелудочной железы показали, что сверхэкспрессия ACTN4 свидетельствует о высокой метастатической активности [46]. Помимо колоректального рака и рака поджелудочной железы белок также чрезмерно экспрессируется при раке яичников, остеосаркоме, раке легких, плоскоклеточном раке полости рта, раке слюнных желез, раке мочевого пузыря, раке молочной железы и раке пищевода [47].

Для определения чувствительности и специфичности ACTN4 в качестве онкомаркера для РШМ изучены образцы ЦВЖ у пациенток с малыми и тяжелыми поражениями шейки матки и РШМ.

Сверхэкспрессия ACTN4 выявлена во всех исследуемых образцах с РШМ. Полученные результаты показали высокую чувствительность и специфичность метода (84 и 86% соответственно) относительно диагностики поражения шейки матки.

При дифференциации степени тяжести поражения шейки матки CIN (CIN1, 2 и 3) методами протеомного анализа в ЦВЖ у 6 здоровых женщин выявлено 16 возможных биомаркеров [48], из которых ACTN4 присутствовал во всех образцах у здоровых женщин и пациенток с заболеваниями шейки матки ($p=0,001$). Сравнительный анализ концентрации ACTN4 в 26 образцах в ЦВЖ, полученных у 9 женщин с ВПЧ-инфекцией, показали, что уровень ACTN4 коррелирует в зависимости от персистенции ВПЧ, повышения или понижения уровня белка Е6 ВПЧ 16-го типа, что позволяет рассматривать его как маркер РШМ.

Многие исследователи считают, что ACTN4 может быть выделен в ЦВЖ из лизированных эпителиальных клеток со многими другими внутриклеточными факторами, в том числе участвующими в развитии предраковых поражений и/или РШМ. Рядом исследователей выделены 4 группы белков, которые совместно с ангиотензином II рассматриваются в качестве основной «визитной карточки» РШМ [49]:

- 1) глюконеогенез/гликолиз;
- 2) аденин/гуанин обмен веществ;
- 3) адгезия/образование плотного соединения;
- 4) большой набор взаимосвязанных путей группируется вокруг p70S6K-пути.

Первые 2 группы являются показателем повышенного метаболизма, характерного для опухолевых клеток, 2 последние группы влияют на миграцию клеток и метастатическую активность. Изменение экспрессии плотных соединений и адгезивных соединительных белков часто выявлялось при неоплазии шейки матки [50]. Клаудин-1 – компонент плотных соединительных нитей – рассматривается как равноценный диагностический маркер по аналогии с p16INK4a в гистологических и цитологических материалах для выявления РШМ [51]. Дополнительно описана ассоциация ACTN4 с адгезионным образованием (3-я группа) [52] для повышения точности и прогностической ценности ранней диагностики РШМ.

Микробиом

Исследования последних лет показывают взаимосвязь микробиоты влагалища с персистенцией ВПЧ высокого канцерогенного риска, развитием предраковых заболеваний и РШМ.

W. Gao и соавт. показали отличие состояния микробиоценоза влагалища у ВПЧ-отрицательных и ВПЧ-положительных женщин [53]. A. Mitra и соавт. продемонстрировали

взаимосвязь между прогрессированием неоплазии и особенностью микробиоты влагалища, тем самым предполагая ее роль в течении папилломавирусной инфекции и прогрессировании заболевания [54]. Аналогичные изменения могут наблюдаться при изменении показателя экспрессии микробных ферментов. Так, S. Dasari и соавт. показали, что микробные ферменты муциназа, сиалидаза и протеаза значительно повышены у пациенток с дисплазией шейки матки и, следовательно, могут рассматриваться в качестве маркеров развития CIN и РШМ [55].

Секвенирование микробиоты продемонстрировало, что наличие низкоонкогенных типов ВПЧ у здоровой женщины могут стимулировать или ингибировать типы ВПЧ высокого канцерогенного риска посредством иммунного взаимодействия или перекрестной реакции [56].

Моча

Авторы предполагают, что образование и выделение ЦВЖ совпадает с первой порцией мочи, в связи с чем предполагается, что именно в ней содержится большинство компонентов ЦВЖ, включая слизь из влагалища и шейки матки, слущенные клетки. Это может объяснить, почему первая собранная часть мочи специальным устройством (Colli-Pee, Novosanis, Бельгия) содержит больше ДНК человека и ВПЧ, чем последующие порции [57].

Кроме того, продемонстрировано, что чувствительность ВПЧ-тестирования в моче, в том числе и диагностики CIN2+, равноценны цитологическим и молекулярным методам исследования [58]. В ряде работ показаны изменения некоторых компонентов мочи (соотношение гормонов, коллагена, метилирование генов хозяина и/или вируса), а также наличие ДНК ВПЧ в моче при предраковых заболеваниях шейки матки [59]. Однако, несмотря на многочисленные достоверные исследования, работы в области поиска биомаркеров в моче продолжают.

Альтернативный метод

В настоящее время проводится изучение возможности клинического применения некоторых компонентов ЦВЖ методом инфракрасной спектроскопии (ИК) с Фурье-преобразованием. ИК выполнена на 25 образцах ЦВЖ у женщин, направленных на кольпоскопию [60]. Авторы показали высокую корреляцию между ИК-спектрами и гистологическими изменениями, характерными при CIN3, при этом установлена низкая корреляция для дисплазии легкой степени (CIN1).

Предположительно различия, наблюдаемые в ИК-спектроскопии, отражают молекулярные изменения в клетках шейки матки при канцерогенезе, однако требуется большее количество исследований в данной области, чтобы позиционировать метод как метод скрининга РШМ.

Кроме того, масс-спектрометрия вполне может использоваться в специализированных лабораториях в качестве дополнения к морфологическим методам исследования.

В ФГБУ «НМИЦ АП им. акад. В.И. Кулакова» проведена работа, посвященная изучению протеомного состава ЦВЖ с помощью прямой масс-спектрометрии при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Авторами выявлены белки-маркеры, позволяющие дифференцировать легкую, тяжелую степень поражения эпителия и РШМ. В ЦВЖ при малых поражениях эпителия шейки матки определялись белки (ANXA2/ANXA2P2, S100A9, CSTA, SBSN, ACTG1, SERPINB1, CRISP3), позволяющие прогнозировать течение процесса и выявлять пациенток с высоким риском развития CIN и РШМ. Установлено также, что наличие в ЦВЖ белков CAST, GM2A, SPINK5, SBSN, ACTG1, SERPINB1, SEACAM5, CRISP3, SPRR3 характерно для тяжелых поражений (HSIL) шейки матки и может быть использовано для выявления группы риска по развитию РШМ [24].

М. Crisca и соавт. сравнили набор для генотипирования ВПЧ с матричным методом MALDI-TOF в образцах жидкостной цитологии. Исследователи показали, что метод на основе MALDI-TOF хорошо подходит для ВПЧ-генотипи-

рования в крупномасштабных эпидемиологических исследованиях [61].

Выводы

В заключение следует отметить, что некоторые компоненты, находящиеся в ЦВЖ, являются ценными биомаркерами-кандидатами для исследований, разработки тест-систем, направленных на раннюю диагностику предрака и РШМ. Изменения некоторых факторов (белки, вирусы и их белки, клетки опухоли и др.) в ЦВЖ могут свидетельствовать о прогрессировании неопластических процессов и, следовательно, повышенном риске развития РШМ.

В связи с этим АСТН4 может быть предложен в качестве стартового теста. Однако работы, направленные на выявление других биомаркеров, продолжаются.

Статья выполнена в рамках научно-исследовательской работы по госзаданию АААА-А18118053190015-0

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Xaveer Van Ostade. Candidate biomarkers in the cervical vaginal fluid for the (self-) diagnosis of cervical precancer. Arch Gynecol Obstet 2018; 297 (2): 295–311.
2. 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.
3. Lyu Z, Feng X, Li N, Zhao W et al. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: A systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2017; 17: 714.
4. Chabeda A, Yanez RJR, Lamprecht R et al. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. Papillomavirus Res 2018; 5: 46–58.
5. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proc Natl Acad Sci USA 1983.
6. Clifford GM, Smith JS, Plummer M et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. Br J Cancer 2003; 88: 63–73.
7. Mühr LSA, Eklund C, Dillner J. Towards quality and order in human papillomavirus research. Virology 2018; 519: 74–6.
8. Xi LF, Schiffman M, Koutsky LA et al. Variant-specific persistence of infections with human papillomavirus Types 31, 33, 45, 56 and 58 and risk of cervical intraepithelial neoplasia. Int J Cancer 2016; 139: 1098–105.
9. Halec G, Alemany L, Lloveras B et al. Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer. J Pathol 2014; 234: 441–51.
10. Chabeda A, Yanez RJR, Lamprecht R et al. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. Papillomavirus Res 2018; 5: 46–58.
11. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. Cancer 2017; 123: 2219–29.
12. Ermel A, Shew ML, Imburgia TM et al. Redetection of human papillomavirus type 16 infections of the cervix in mid-adult life. Papillomavirus Res 2018; 5: 75–9.
13. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища, вульвы. М.: МЕДпресс-информ, 2005. [Prilepskaya V.N. Diseases of the cervix, vagina, vulva. Moscow: MEDpress-inform, 2005 (in Russian).]
14. Фоляк Е.М., Соколова Т.М., Макаров К.Ю. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин. Эпидемиология, клинико-патогенетические особенности, методы диагностики, лечение, профилактика. Информационно-методическое пособие. 2010 г., с. 6–11. [Folyak E.M., Sokolova T.M., Makarov K.Yu. Papillomavirus infection of the urogenital tract of women. Epidemiology, clinical and pathogenetic features, diagnostic methods, treatment, prevention. Informational manual. 2010, p. 6–11 (in Russian).]

15. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
[Rogovskaya S.I. Papillomavirus infection in women and cervical pathology: to help a practitioner. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian).]
16. Cummings MC, Marquart L, Pelecanos AM et al. Which are more correctly diagnosed: conventional Papanicolaou smears or Thinprep samples? A comparative study of 9 years of external quality-assurance testing. *Cancer Cytopathol* 2015; 123 (2): 108–16.
17. Zhou H, Mody RR, Luna E et al. Clinical performance of the Food and Drug Administration-Approved high-risk HPV test for the detection of high-grade cervicovaginal lesions. *Cancer Cytopathol* 2016; 124 (5): 317–23.
18. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; 15 (2): 172–83.
19. Karjalainen L, Anttila A, Nieminen P et al. Self-sampling in cervical cancer screening: comparison of a brush-based and a lavage-based cervicovaginal self-sampling device. *BMC Cancer* 2016; 16: 221.
20. Cheng JY, Feng MJ, Wu CC et al. Development of a sampling collection device with diagnostic procedures. *Anal Chem* 2016; 88 (15): 7591–6.
21. Lo JO, Reddy AP, Wilmarth PA et al. Proteomic analysis of cervical vaginal fluid proteins among women in recurrent preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27 (12): 1183–8.
22. Van Raemdonck G, Zegels G, Coen E et al. Increased Serpin A5 levels in the cervicovaginal fluid of HIV-1 exposed seronegatives suggest that a subtle balance between serine proteases and their inhibitors may determine susceptibility to HIV-1 infection. *Virology* 2014; 458–9.
23. Zegels G, Van Raemdonck GA, Tjalma WA et al. Use of cervicovaginal fluid for the identification of biomarkers for pathologies of the female genital tract. *Proteome Sci* 2010; 8: 63.
24. Зардиашвили М.Д., Назарова Н.М., Стародубцева Н.Л. и др. Молекулярные маркеры цервиковагинальной жидкости: новое в диагностике и прогнозировании заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология*. 2016; 1: 16–21.
[Zardiashvili M.D., Nazarova N.M., Starodubtseva N.L. et al. Molekularnye markery tservikovaginal'noi zhidkosti: novoe v diagnostike i prognozirovanii zabolevanii, assotsirovannykh s virusom papillomy cheloveka. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 1: 16–21 (in Russian).]
25. Jentschke M, Soergel P, Hillemanns P. Evaluation of a multiplex real time PCR assay for the detection of human papillomavirus infections on self-collected cervicovaginal lavage samples. *J Virol Methods* 2013; 193 (1): 131–4.
26. Kottaridi C, Leventakou D, Pouliakis A et al. Searching HPV genome for methylation sites involved in molecular progression to cervical precancer. *J Cancer* 2019; 10 (19): 4588–95.
27. Widschwendter A, Gatringer C, Ivarsson L et al. Analysis of aberrant DNA methylation and human papillomavirus DNA in cervicovaginal specimens to detect invasive cervical cancer and its precursors. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (10): 3396–400.
28. Sun C, Reimers LL, Burk RD. Methylation of HPV16 genome CpG sites is associated with cervix precancer and cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121 (1): 59–63.
29. Doufakas K, Zheng SC, Ghazali S et al. DNA methylation signatures in vaginal fluid samples for detection of cervical and endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016.
30. Finch ML, Marquardt JU, Yeoh GC et al. Regulation of microRNAs and their role in liver development, regeneration and disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 54: 288–303.
31. Hilda J-W, Oscar P-Z, Gloria F-T. Human papilloma virus, DNA methylation and microRNA expression in cervical cancer (Review). *Oncol Rep* 2014; 31 (6): 2467–76.
32. Zavesky L, Jandakova E, Turyna R et al. New perspectives in diagnosis of gynaecological cancers: emerging role of circulating microRNAs as novel biomarkers. *Neoplasma* 2015; 62 (4): 509–20.
33. Verhoef VM, Bosgraaf RP, van Kemenade FJ et al. Triage by methylation-marker testing versus cytology in women who test HPV-positive on self-collected cervicovaginal specimens (PROHTECT-3): a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (3): 315–22.
34. De Strooper LM, Verhoef VM, Berkhof J et al. Validation of the FAM19A4/mir124-2 DNA methylation test for both lavage- and brush-based self-samples to detect cervical (pre)cancer in HPV-positive women. *Gynecol Oncol* 2016; 141 (2): 341–7.
35. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol* 2013; 200 (4): 373–83.
36. Console L, Scalise M, Indiveri C. Exosomes in inflammation and roles as biomarkers. *Clinica Chimica Acta* 2019; 488: 165–71.
37. Chung IM, Rajakumar G, Venkidasamy B et al. Exosomes: Current Use and Future Applications. *Clin Chim Acta* 2019; p. 1–7.
38. Liu J, Sun H, Wang X et al. Increased exosomal microRNA-21 and microRNA-146a levels in the cervicovaginal lavage specimens of patients with cervical cancer. *Int J Mol Sci* 2014; 15 (1): 758–73.
39. Zhang J, Liu SC, Luo XH et al. Exosomal long noncoding RNAs are differentially expressed in the cervicovaginal lavage samples of cervical cancer patients. *J Clin Lab Anal* 2016; 30 (6): 1116–21.
40. Nanbu Y, Fujii S, Konishi I et al. Immunohistochemical localization of CA130 in fetal tissues, and in normal and neoplastic tissues of the female genital tract. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1990; 16 (4): 379–87.
41. Calis P, Yuce K, Basaran D. Assessment of cervicovaginal cancer antigen 125 levels: a preliminary study for endometrial cancer screening. *Gynecol Obstet Invest* 2016; 81 (6): 518–22.
42. Tjiong MY, Zumbach K, Schegget JT et al. Antibodies against human papillomavirus type 16 and 18 E6 and E7 proteins in cervicovaginal washings and serum of patients with cervical neoplasia. *Viral Immunol* 2001; 14 (4): 415–24.
43. Tjiong MY, van der Vange N, ter Schegget JS et al. Cytokines in cervicovaginal washing fluid from patients with cervical neoplasia. *Cytokine* 2001; 14 (6): 357–60.
44. Honda K, Yamada T, Endo R et al. Actinin-4, a novel actin-bundling protein associated with cell motility and cancer invasion. *J Cell Biol* 1998; 140 (6): 1383–93.
45. Hegmans JP, Bard MP, Hemmes A et al. Proteomic analysis of exosomes secreted by human mesothelioma cells. *Am J Pathol* 2004; 164 (5): 1807–15.
46. Welsch T, Keleg S, Bergmann F. Actinin-4 expression in primary and metastasized pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2009; 38 (8): 968–76.
47. Honda K. The biological role of actinin-4 (ACTN4) in malignant phenotypes of cancer. *Cell Biosci* 2015; 5: 41.
48. Van Raemdonck GA, Tjalma WA, Coen EP et al. Identification of protein biomarkers for cervical cancer using human cervicovaginal fluid. *PLoS One* 2014; 9 (9).
49. Van Ostade X, Dom M, Van Raemdonck G. IPA analysis of cervicovaginal fluid from precancerous women points to the presence of biomarkers for the precancerous state of cervical carcinoma. *Proteomes* 2014; 2: 426–50.
50. Berven LA, Crouch MF. Cellular function of p70S6K: a role in regulating cell motility. *Immunol Cell Biol* 2000; 78 (4): 447–51.
51. Benczik M, Galamb A, Koiss R et al. Claudin-1 as a biomarker of cervical cytology and histology. *Pathol Oncol Res* 2015.
52. Gonzalez AM, Otey C, Edlund M et al. Interactions of a hemidesmosome component and actinin family members. *J Cell Sci* 2001; 114 (Pt 23): 4197–206.
53. Gao W, Weng J, Gao Y et al. Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 271.
54. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep* 2015; 5.
55. Dasari S, Rajendra W, Valluru L. Evaluation of microbial enzymes in normal and abnormal cervicovaginal fluids of cervical dysplasia: a case control study. *Biomed Res* 2014.
56. Ma Y, Madupu R, Karaoz U et al. Human papillomavirus community in healthy persons, defined by metagenomics analysis of human microbiome project shotgun sequencing data sets. *J Virol* 2014; 88 (9): 4786–97.
57. Vorsters A, Van Damme P, Clifford G. Urine testing for HPV: rationale for using first void. *BMJ* 2014; 349: g6252.
58. Leeman A, Del Pino M, Molijn A et al. HPV testing in first-void urine provides sensitivity for CIN2+ detection comparable to a physician-taken smear or brush-based self-sample: cross-sectional data from a triage population. *BJOG* 2017; 124: 1356–63.
59. Guerrero-Preston R, Valle BL, Jedlicka A et al. Molecular triage of premalignant lesions in liquid-based cervical cytology and circulating cell-free DNA from urine, using a panel of methylated human papilloma virus and host genes. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016; 9 (12): 915–24.

60. Morris BJ, Lee C, Nightingale BN et al. *Fourier transform infrared spectroscopy of dysplastic, papillomavirus-positive cervicovaginal lavage specimens*. *Gynecol Oncol* 1995; 56 (2): 245–9.

61. Cricca M, Marasco E, Alessandrini F et al. *High-throughput genotyping of high-risk human Papillomavirus by MALDI-TOF mass spectrometry-based method*. *New Microbiol* 2015; 38 (2): 211–23.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деятель науки. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Мгерян Анна Персесовна – канд. мед. наук, науч. сотр., врач акушер-гинеколог научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Акопян Аида Саркисовна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Назарова Нисо Мирзоевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., врач акушер-гинеколог научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Довлетханова Эльмира Робертовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач акушер-гинеколог научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

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

Стародубцева Наталья Леонидовна – канд. биол. наук, зав. лаб. протеомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Anna N. Mheryan – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Aida S. Akopian – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Niso M. Nazarova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Elmira R. Dovletkhanova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Patimat R. Abakarova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Natalia L. Starodubtseva – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019

Опыт применения прогестерона во время беременности у женщин с эпилепсией как альтернатива коррекции доз антиконвульсантов

Е.В. Цаллагова^{✉1}, В.О. Генералов², Т.Р. Садыков²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Центр диагностики и лечения эпилепсии «ПланетаМед», Москва, Россия

[✉]gogayeva@mail.ru

Аннотация

Беременность для пациенток с эпилепсией является периодом опасным с точки зрения вероятности выхода больного из ремиссии. При этом повышение дозы противосудорожного препарата увеличивает риск тератогенного влияния на плод.

Цель. Оценить возможность применения препаратов прогестерона для профилактики рецидива эпилептических приступов во время беременности.

Материалы и методы. Беременные с эпилепсией (n=38) в возрасте 31,8±1,4 года, находившиеся до наступления беременности в ремиссии на монотерапии антиконвульсантом, с рецидивом эпилептических приступов в I триместре беременности. После рецидива приступов женщинам назначен дидрогестерон в дозировке от 10 до 60 мг/сут. Дозы принимаемых противосудорожных показателей не менялись. После этого проводились контроль концентрации прогестерона в крови и контроль показателей электроэнцефалографии.

Результаты. В течение беременности уровень прогестерона в крови постепенно повышался с 77,8 нмоль/л на 7–8-й неделе беременности до 521,1 нмоль/л на 36–37-й неделе беременности, не превышая нормативные пределы. Показатели электроэнцефалографии оставались стабильными. Ни у одной из пациенток в течение беременности приступы не возникали.

Вывод. Во время беременности в случае рецидива судорожных приступов в качестве альтернативы повышению дозы противосудорожных препаратов эффективно применение заместительной терапии прогестероном под контролем его концентрации в плазме крови.

Ключевые слова: ведение беременности, эпилепсия, противосудорожная терапия.

Для цитирования: Цаллагова Е.В., Генералов В.О., Садыков Т.Р. Опыт применения прогестерона во время беременности у женщин с эпилепсией как альтернатива коррекции доз антиконвульсантов. Гинекология. 2019; 21 (6): 12–15. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190708

Lecture

The use of progesterone during pregnancy in women with epilepsy as an alternative to the correction of doses of anticonvulsants

Elena V. Tsallagova^{✉1}, Vasily O. Generalov², Timur R. Sadykov²

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Center of diagnostics and treatment for epilepsy "PlanetaMed", Moscow, Russia

[✉]gogayeva@mail.ru

Abstract

Pregnancy is the most dangerous period in terms of interruption of even persistent and long-term remission. At the same time increasing the dose of anticonvulsant increases the risk of teratogenic effects.

Aim. to assess the possibility of using progesterone to prevent relapse of epileptic seizures during pregnancy.

Materials and methods. 38 pregnant patients with epilepsy with clinical remission before pregnancy, with relapse of epileptic seizures in I trimester of pregnancy, age 31.8±1.4 years. Dydrogesterone in a dose of 10 to 60 mg/day was prescribed after the relapse of remission. Anticonvulsant dosage was not changed. The blood progesterone concentration and EEG control was carried out.

Results. During pregnancy, the level of progesterone in the blood gradually increased from 77.8 nmol/l at 7–8 weeks of pregnancy to 521.1 nmol/l at 36–37 weeks of pregnancy, without exceeding the limits. EEG results did not deteriorate. None of the patients had seizures during pregnancy.

Conclusion. Progesterone therapy is an adequate and safe alternative to increasing the dose of anticonvulsants in case of recurrent seizures during pregnancy.

Key words: pregnancy management, epilepsy, anticonvulsant therapy.

For citation: Tsallagova E.V., Generalov V.O., Sadykov T.R. The use of progesterone during pregnancy in women with epilepsy as an alternative to the correction of doses of anticonvulsants. Gynecology. 2019; 21 (6): 12–15. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190708

Введение

Тактика ведения больных с эпилепсией, особенно в случае, если пациентом является женщина, имеет множество аспектов. Врач, назначающий противоэпилептическую терапию, должен учитывать ее действие на гормональную систему, в том числе на возможность зачатия, потенциальное тератогенное действие на плод, вероятность колебания концентрации препарата в крови в течение беременности, родов и послеродовом периоде. Именно беременность является самым нестабильным состоянием для женщины с эпилепсией и наиболее опасным с точки зрения прерывания даже стойкой и долговременной ремиссии. Вероятность рецидива приступов в период беременности достигает 29,5% [1], а в ряде случаев беременность – провоцирующий фактор дебюта эпилепсии [2].

По этой причине требуется тщательный контроль клинического состояния пациентки, динамики показателей электроэнцефалографии (ЭЭГ), уровня концентрации противосудорожных препаратов во время беременности. Основным способом предупреждения приступов в этот физиологический период считается повышение дозы принимаемого противосудорожного препарата или добавление в терапию другого противосудорожного препарата. Однако оба решения повышают риск тератогенного воздействия на плод, что требует поиска альтернативных путей, усиливающих противоэпилептическую защиту. Одним из таких решений является назначение дидрогестерона, обладающего выраженным противоэпилептическим действием [3].

Цель – оценить возможность применения дидрогестерона для профилактики рецидива эпилептических приступов во время беременности.

Таблица 1. Динамика концентрации прогестерона в крови в течение беременности (n=38)
Table 1. Dynamics of blood progesterone concentration during pregnancy (n=38)

Срок беременности, нед	Результат (средний показатель, нмоль/л)
7–8	77,8±2,4
12–13	81,4±1,8
17–18	106,8±2,2
22–23	136,8±0,8
27–28	213,0±2,4
31–32	288,0±1,7
36–37	521,1±2,5

Таблица 2. Нормы содержания прогестерона по триместрам беременности
Table 2. Normal ranges of progesterone in the trimesters of pregnancy

Триместр беременности	Норма содержания прогестерона, нмоль/л
I	8,9–468,5
II	71,5–303,2
III	88,7–771,5

Материалы и методы

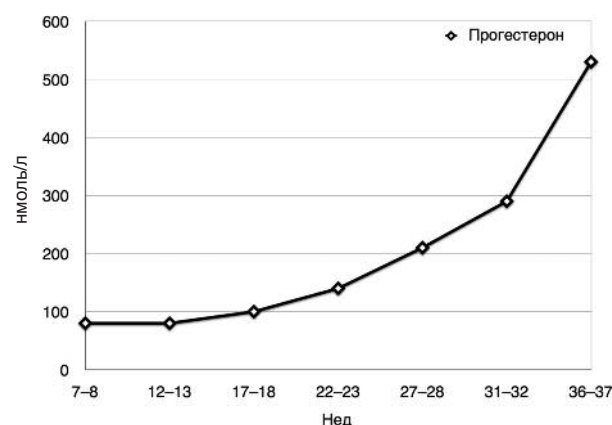
Под наблюдением находились 38 беременных женщин с рецидивом эпилептических приступов в I триместре беременности. Из них 20 пациенток с идиопатическими генерализованными формами (юношеская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, генерализованная эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами пробуждения), 18 пациенток с симптоматическими фокальными формами (симптоматическая лобная эпилепсия, симптоматическая височная эпилепсия). Возраст пациенток составил от 22 до 36 лет (средний 31,8±1,4 года). Всем пациенткам до планирования беременности была подобрана монотерапия противоэпилептическими препаратами (ПЭП). При наступлении беременности продолжительность ремиссии составляла в среднем 2,6±0,8 года, для всех пациенток имелась информация о концентрации принимаемого противосудорожного препарата в крови.

У всех наблюдаемых пациенток был диагностирован выход из ремиссии в сроке беременности от 1 до 7 нед.

После рецидива приступов женщинам назначен таблетированный дидрогестерон в дозировке от 10 до 60 мг/сут. Коррекция противосудорожной терапии при этом не выполнялась. Перед началом терапии пациенткам определялся исходный уровень прогестерона в сыворотке крови. Далее проводился регулярный контроль концентрации прогестерона в крови. Также на 12, 24 и 36-й неделе беременности осуществлялись контроль концентрации в крови противосудорожного препарата и видео-ЭЭГ (ВЭЭГ)-мониторинг.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10. Достоверность раз-

Динамика уровня прогестерона в течение беременности.
Dynamics of progesterone levels during pregnancy.



ницы между двумя средними показателями оценивалась по критерию Стьюдента (t). Значения считались статистически достоверными при величине $p < 0,05$.

Результаты

В течение беременности проводился регулярный контроль уровня прогестерона в крови (см. рисунок). Данные представлены в табл. 1. С началом терапии приступы не повторялись.

Состояние во время беременности у всех женщин удовлетворительное. Показатели скрининга I триместра – низкий риск пороков развития, хромосомных аномалий. Уровень концентрации прогестерона в сыворотке крови в течение всей беременности не превышал допустимых нормативных значений (табл. 2).

По данным пролонгированного ВЭЭГ-мониторинга количество, амплитуда и длительность серий паттернов эпилептической активности значимо не менялись.

В течение беременности осуществлялся контроль концентрации принимаемого противосудорожного препарата (табл. 3). Несмотря на умеренное динамическое снижение концентрации ряда принимаемых препаратов, с учетом отсутствия отрицательной динамики по данным пролонгированного ВЭЭГ-мониторинга дозы принимаемого препарата не корректировались.

Обсуждение

Согласно Европейскому реестру беременных с эпилепсией лишь у 66,6% пациенток в течение беременности отсутствуют эпилептические приступы. Причем судорожные тонико-клонические приступы, являющиеся наиболее опасными с точки зрения влияния на плод, возникали у 15,2% пациенток. Идиопатические генерализованные эпилепсии чаще сопровождались отсутствием эпилептических приступов при беременности, чем фокальные формы эпилепсии (73,6% против 59,5% соответственно). Повышение дозы противосудорожного препарата потребовалось в 26,0% случаев, а переход с монотерапии на дуотерапию потребовался 2,6% пациенток [1].

Таблица 3. Динамика концентрации противосудорожных препаратов в крови в течение беременности (мкг/мл), n=38
Table 3. The dynamics of blood anticonvulsants concentration during pregnancy (µg/ml), n=38

Препарат	Исходная концентрация	Концентрация на 12-й неделе	Концентрация на 24-й неделе	Концентрация на 36-й неделе
Вальпроевая кислота (11 человек)	71,4±7,1	69,2±6,7	66,7±6,8	62,4±7,1
Карбамазепин (10 человек)	7,5±1,2	7,3±1,1	7,0±1,3	6,7±1,4
Ламотриджин (7 человек)	5,1±0,9	4,9±0,8	4,6±0,7	4,4±0,9
Леветирacetам (7 человек)	19,3±3,7	20,4±3,8	22,4±4,2	24,2±4,6
Топирамат (3 человека)	7,3±1,6	7,0±1,6	7,0±1,6	6,7±1,3

В период беременности возможен дебют эпилепсии (2,1% случаев). В исследовании W. Li и соавт. из 22 пациенток с дебютом эпилепсии во время беременности у 4 (18,2%) женщин приступ произошел в I триместре, у 10 (45,4%) – во II, у 8 (36,4%) – в III [2].

Выход из ремиссии или учащение приступов во время беременности объясняется фармакокинетическими изменениями, вызванными беременностью: усилением интенсивности обменных процессов и как следствие – снижением концентрации противосудорожных препаратов; возрастанием объема распределения в связи с ростом объема циркулирующей крови; более высокой почечной элиминацией ПЭП; измененной активностью печеночных ферментов; снижением уровня белка в плазме крови [4].

Помимо этого изменения гормонального фона и иммунологической реактивности организма являются одним из факторов обострения приступов [5]. Среди изученных причин нет аспекта зависимости частоты приступов от изменения концентрации прогестерона в виде снижения его уровня в течение беременности либо исходного дефицита. А с учетом действия метаболитов прогестерона на ГАМКергическую рецепторную систему игнорировать данный фактор нельзя. При этом, по нашему опыту, колебания концентрации прогестерона могут оказывать существенное влияние на течение эпилепсии.

Исследования зарубежных авторов показали, что сочетание специфического неврологического лечения и некоторых производных прогестерона патогенетически обосновано и эффективно. Вместе с тем в клинической практике наиболее часто встречается тактика, предусматривающая повышение дозы ПЭП для профилактики рецидива приступов, что может повлечь за собой утяжеление состояния беременной и увеличение риска тератогенного влияния на плод.

В мире длительное время изучается вопрос о возможном воздействии прогестерона на частоту приступов при катамениальной эпилепсии. Именно ростом его концентрации при беременности объясняется более выраженное снижение частоты приступов у пациенток с катамениальной эпилепсией (более чем в 6 раз) [6], а применение препаратов прогестерона при катамениальной эпилепсии привело к положительным результатам [7–9]. С учетом положительных результатов данных исследований проведено исследование роли прогестерона в случаях выхода из ремиссии в I триместре беременности.

Как известно, дидрогестерон длительное время применяется у беременных для лечения многих состояний: недостаточности лютеиновой фазы, нарушения инвазии трофобласта, у женщин с невынашиванием беременности, нарушения маточно-плацентарного кровотока [10].

Дидрогестерон – гестаген с доказанной эффективностью, который широко применяется более 20 лет в медицинской практике на территории России. Дидрогестерон представляет собой стереоизомер прогестерона, изогнутую молекулу за счет изменения положения метиловой группы на атоме углерода 10 из β-положения в α-положение и водорода на атоме углерода в С9 из положения α в положение β. Также существует дополнительная двойная связь между С6 и С7. В результате метаболизма при пероральном введении образуется фармакологически активный метаболит, обладающий исключительно прогестагенной активностью. Биодоступность дидрогестерона – 28%. Концентрация в плазме крови прямо пропорциональна вводимой дозе и достигает максимальных показателей через 3 сут от начала терапии.

При пероральном приеме I этап всасывания представляет собой контакт с бактериями тонкого кишечника, обладающими 5β-редуктазной активностью, затем следует контакт со стенкой тонкого кишечника, где имеется 5α-редуктазная активность, а также запускается конъюгация стероидов с глюкуроновой кислотой. Вторым этапом является контакт с ферментами печени после прохождения через

систему портальных сосудов. Все три фармакологически активных метаболита дидрогестерона имеют ретростероидную структуру и сходный профиль с дидрогестероном. Основной метаболит – 20-дидрогестерон обладает более высокой прогестагенной активностью, чем прогестерон (в 20 раз), что позволяет снизить используемую для лечения дозу и избежать значительной стероидной нагрузки на печень [11].

Так как эффективность противосудорожной терапии зависит от дозы применяемых препаратов, а увеличение дозы ПЭП во время беременности несет в себе риски тератогенного эффекта на плод, мы посчитали целесообразным частично заменить действие противосудорожного препарата назначением дидрогестерона, зная о его воздействии на центральную нервную систему. Прогестерон и его производные действуют как модуляторы рецепторов для нейротрансмиттеров, в частности таких как γ-аминомасляная кислота (ГАМК). Доказано его нейротрофическое и нейропротекторное действие. Как правило, прогестерон играет важную роль в регенерации центральной и периферической нервной системы. Аллопрегнанолен – нейроактивный метаболит прогестерона – отвечает за самочувствие путем воздействия на рецептор ГАМК_A, оказывая противосудорожное, успокаивающее, анксиолитическое и антидепрессивное действие [12].

Вывод

Проведенное исследование демонстрирует то, что для пациенток с эпилепсией во время беременности в случае рецидива судорожных приступов в качестве альтернативы повышению дозы противосудорожных препаратов эффективно проведение терапии прогестероном под контролем его концентрации. Исследования продолжаются.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Battino D, Tomson T, Bonizzoni E. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013; 54 (9): 1621–7.
- Li W, Hao N, Xiao Y. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of new onset epilepsy during pregnancy. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (27): e16156.
- Reddy DS. Pharmacology of catamenial epilepsy. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004; 26 (7): 547–61.
- Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003; 61 (Suppl. 2): 35–42.
- Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Журавлева С.А. и др. Эпилепсия у женщин, планирующих беременность. *Здоровье женщины*. 2015; 10: 56–64. [Veropotvelian P.N., Veropotvelian N.P., Zhuravleva S.A. et al. Epilepsia u zhenshchin, planiruiushchikh beremennost'. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2015; 10: 56–64 (in Russian).]
- Cagnetti C, Lattanzi S, Foschi N et al. Seizure course during pregnancy in catamenial epilepsy. *Neurology* 2014; 83 (4): 339–44.
- Valencia-Sanchez C, Crepeau AZ. Is adjunctive progesterone effective in reducing seizure frequency in patients with intractable catamenial epilepsy? *Neurologist* 2018; 23 (3): 108–12.
- Najafi M, Sadeghi MM. Progesterone therapy in women with intractable catamenial epilepsy. *Adv Biomed Res* 2013; 2: 8.
- Joshi S, Kapur J. Neurosteroid Regulation of GABA-A Receptors: A role in catamenial epilepsy. *Brain Res* 2019; 1703: 31–40.
- Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Ведение беременности у женщин с привычным выкидышем, обусловленным иммунологическими нарушениями. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (6): 10–4. [Tetruashvili N.K., Agadzhanova A.A. Vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym vykidyshe, obuslovlennym immunologicheskimi narusheniyami. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (6): 10–4 (in Russian).]

11. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010; 2: 6–9.
[Shikh E.V. Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniia didrogesterona dlia sokhraneniia beremennosti. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivna endokrinologiya*. 2010; 2: 6–9 (in Russian).]

12. Зыгмунт М., Сала Я. Прогестерон – новый взгляд на давно известное лекарство. *Репродуктивная эндокринология*. 2017; 1 (33): 17–25.
[Zygmunt M., Sala Ia. Progesteron – novyi vzgliad na davno izvestnoe lekarstvo. *Reproduktivna endokrinologiya*. 2017; 1 (33): 17–25 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Цаллагова Елена Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: gogayeva@mail.ru

Генералов Василий Олегович – д-р мед. наук, врач-невролог, глав. врач Центра диагностики и лечения эпилепсии «ПланетаМед». E-mail: planetamed@mail.ru

Садыков Тимур Русланович – канд. мед. наук, врач-невролог, Центр диагностики и лечения эпилепсии «ПланетаМед». E-mail: vecg.russia@gmail.com

Elena V. Tsallagova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: gogayeva@mail.ru

Vasily O. Generalov – D. Sci. (Med.), Center of diagnostics and treatment for epilepsy "PlanetaMed". E-mail: planetamed@mail.ru

Timur R. Sadykov – Cand. Sci. (Med.), Center of diagnostics and treatment for epilepsy "PlanetaMed". E-mail: vecg.russia@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019

Локальные ангиогенные эффекты гормональной контрацепции: обзор литературы

К.Р. Набиева, В.А. Бурлев, Е.А. Межевитинова[✉], Н.А. Ильясова

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

[✉]Mejevitinova@mail.ru

Аннотация

Процессы ангиогенеза являются одними из ключевых в функционировании репродуктивной системы у женщин. Исследования по циклическому ангиогенезу в репродуктивной системе позволили выделить отдельное направление научных исследований и получить результаты, имеющие важное научное и практическое значение. Достаточно детально изучены процессы циклического ангиогенеза в органах репродуктивной системы в норме. В то же время вопросы влияния различных методов гормональной контрацепции на взаимосвязь ангиогенных факторов роста, гемостаза, регионарной гемодинамики остаются неизученными. Предположение, что подобная взаимосвязь играет существенную роль в функционировании эндометрия и модификация данных факторов может иметь место при различных методах воздействия, в том числе и при назначении гормональной контрацепции, способно служить предметом научного поиска с большим практическим компонентом.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, побочные эффекты, ангиогенез.

Для цитирования: Набиева К.Р., Бурлев В.А., Межевитинова Е.А., Ильясова Н.А. Локальные ангиогенные эффекты гормональной контрацепции: обзор литературы. Гинекология. 2019; 21 (6): 16–20. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190684

Review

Local angiogenic effects of hormonal contraception: literature review

Kemalya R. Nabieva, Vladimir A. Burlev, Elena A. Mejevitinova[✉], Natalia A. Ilyasova

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

[✉]Mejevitinova@mail.ru

Abstract

The processes of angiogenesis are one of the key in the functioning of the reproductive system in women. Studies on cyclic angiogenesis in the reproductive system have allowed us to single out a separate area of scientific research and to obtain results that have important scientific and practical value. The processes of cyclic angiogenesis in the organs of the reproductive system are studied in sufficient detail. At the same time, the issues of the influence of various methods of hormonal contraception on the relationship of angiogenic growth factors, hemostasis, regional hemodynamics remain unstudied. The assumption that such a relationship plays a significant role in the functioning of the endometrium, and modification of these factors can occur with various methods of exposure, including the appointment of hormonal contraception, can serve as a scientific research subject with a large practical component.

Key words: hormonal contraception, side effects, angiogenesis.

For citation: Nabieva K.R., Burlev V.A., Mejevitinova E.A., Ilyasova N.A. Local angiogenic effects of hormonal contraception: literature review. Gynecology. 2019; 21 (6): 16–20. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190684

Введение

Гормональная контрацепция является надежным и современным методом планирования беременности. Несмотря на хорошую переносимость и безопасность данного метода, в ряде случаев наблюдаются побочные эффекты, наиболее частыми из которых являются межменструальные кровянистые выделения [1–3]. Патогенез данных осложнений до сих пор окончательно не известен.

Исследователи, которые изучали данную проблему, связывают появление межменструальных кровянистых выделений с низкой дозой эстрогенного компонента – чем более низкодозированный контрацептив, тем чаще они появляются. Предполагается, что кровянистые выделения на фоне применения низкодозированных гормональных контрацептивов связаны с дисфункцией ангиогенных и антиангиогенных факторов [4].

Однако имеющиеся публикации, посвященные влиянию комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на те или иные факторы ангиогенеза, немногочисленны, основаны на небольшом числе наблюдений и требуют дальнейшей разработки.

В связи с этим цель обзора – оценка влияния гормональной контрацепции на ангиогенные факторы роста на локальном уровне.

Процессы ангиогенеза, являясь ключевыми в функционировании репродуктивной системы женщины, подвергались особому тщательному изучению [5–8].

Ангиогенез – это образование кровеносных сосудов. Данный процесс характерен для различных биологических и патологических процессов человеческого организма.

Физиологический ангиогенез играет важную роль в формировании желтого тела, росте эндометрия, имплантации эмбриона и плацентации, а также в процессах заживления ран и переломов. Патологический ангиогенез лежит в основе таких состояний, как рост злокачественных новообразований и метастазирование, развитие ревматоидного артрита, ретинопатии и псориаза [9–11].

Процессы ангиогенеза находятся под контролем активаторов и ингибиторов васкуляризации. Последние преобладают, поскольку необходимо подавление стимуляторов ангиогенных факторов в целях предупреждения неоангиогенеза, способствующего формированию гиперпластических процессов, эндометриоза, миомы матки, включая другие опухолевидные заболевания, раковых процессов, в том числе и органов репродуктивной системы [12, 13].

К активаторам ангиогенеза относятся сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), фактор роста фибробластов (ФРФ), фактор роста гепатоцитов, ангиогенин, ангиопоэтины, а также инсулиноподобный фактор роста 1, трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухоли, оксид азота (NO), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и матриксные металлопротеиназы (ММП), продуцируемые неспецифическими клетками, находящимися во многих тканях организма. Эти факторы роста могут оказывать эндокринное, паракринное и аутокринное действие.

Самый важный из них – СЭФР, более известный под английским названием vascular endothelial grow factor (VEGF), обнаруженный в 1989 г. французским медиком Наполеоном Феррара.

Свои функции СЭФР реализует через два основных тирозинкиназных рецептора на клетках эндотелия СЭФР Р-1 (Flt1) и СЭФР Р-2 (Flk1/KDR) [14].

Проведенные опыты на мышах указывают на важную роль СЭФР и его рецепторов для образования сосудов. Утрата одной аллели гена СЭФР или его гиперэкспрессия приводит к гибели развивающегося эмбриона на ранних стадиях развития, что объясняется нарушением формирования сосудистого русла [15–17].

Наиболее значимыми ингибиторами ангиогенеза являются ангиостатин и тромбоспондин, которые оказывают сильное антипролиферативное действие на эндотелиальные клетки.

Нормальный менструальный цикл представляет естественную модель ангиогенеза в физиологических условиях [18–21].

Процессы ангиогенеза в эндометрии происходят ежедневно. По мнению некоторых авторов, стероиды, синтезируемые в яичниках, являются основными регуляторами морфологических изменений функционального слоя эндометрия в течение менструального цикла. Эндометрий подвергается циклическим изменениям под влиянием половых стероидов и факторов роста, служащих медиаторами как эстрогена, так и прогестерона. Однако последовательные изменения на протяжении цикла в эндометрии – пролиферация, секреция и менструация – зависят не только от циклических колебаний уровней половых стероидов в крови, но и от состояния тканевых рецепторов к этим гормонам.

Эстрадиол усиливает синтез собственных рецепторов и рецепторов к прогестерону. Прогестерон, напротив, подавляет синтез собственных рецепторов и рецепторов к эстрадиолу [22].

В проведенных исследованиях на животных отмечают участие СЭФР в развитии эстрогениндуцированных пролиферативных изменений в эндометрии с повышением экспрессии мРНК в железах и строме [23].

Данные литературы относительно роли стероидных гормонов в регуляции СЭФР противоречивы. При снижении уровня эстрогенов и прогестерона во время менструации, когда преобладают явления гипоксии в эндометрии, выявлено значительное увеличение активности мРНК СЭФР [19, 24].

Общеизвестно, что эстрогены приводят к снижению сопротивления сосудов матки и, соответственно, к повышению скорости кровотока. Прогестерон тормозит действие эстрогенов, не подавляя при этом синтез NO в эндотелиальных клетках. Оксид азота, образующийся в эндометрии, может быть вовлечен в контроль менструального кровотечения, способствуя отслолке эндометрия, расширению сосудов и снижению агрегационной функции тромбоцитов.

NO является ключевым ферментом регуляции тонуса кровеносных сосудов, работы гладкомышечной мускулатуры сосудистой стенки и процессов тромбообразования. Дисбаланс NO ведет к нарушению сосудистого тонуса. Ген NOS3 кодирует фермент – синтазу окиси азота, функцией которого является выработка NO.

D. John и соавт. при инкубации эндотелиальных клеток пупочной вены человека, в среде, содержащей СЭФР, в течение 1, 12, 24 и 48 ч отмечали стимуляцию образования NO. Причем через 1 ч инкубации наблюдалась резкая, а при более 24 ч – стабильная стимуляция NO. Проведенный авторами западный и северный блоттинг (метод молекулярной биологии, определяющий специфические белки и последовательность РНК в образцах) позволил сделать вывод, что СЭФР активирует экспрессию мРНК гена eNOS в зависимости от дозы [25–27].

На процессы ангиогенеза в эндометрии оказывают влияние ММП. За способность этих ферментов специфически гидролизовать все основные белки матрикса они получили свое название. ММП – семейство внеклеточных цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Они играют ве-

дущую роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей, задействованы в расщеплении мембранных рецепторов, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов [28].

Источниками ММП являются в основном клетки стромы репродуктивных органов: фибробласты, эндотелиальные клетки формирующихся сосудов, а также инфильтрирующие клетки, такие как макрофаги и нейтрофилы. Отличие составляет ММП-7, экспрессируемая исключительно клетками эпителиального происхождения [29, 30].

Продукция ММП регулируется стероидами и цитокинами [31]. Гены ММП экспрессируются в пролиферативную фазу и во время менструации, когда концентрация прогестерона низкая. В секреторную фазу при высокой концентрации прогестерона экспрессия ММП снижается [32].

В норме выработка протеаз (в частности, коллагеназ) и их ингибиторов уравновешена. Повышение уровня металлопротеиназ наблюдается и при некоторых физиологических процессах – при имплантации оплодотворенной яйцеклетки и во время фолликулярной фазы менструального цикла.

E. Goffin и соавт. методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией оценили экспрессию ММП и тканевых ингибиторов металлопротеиназ – ТИМП (ММП-1, 2, 3, 7, 8, 9, 11, 12, 19, 26, МТ1-ММП, МП2-ММП, МП3-ММП, ТИМП-1, 2, 3) в эндометрии во время менструального цикла. Авторы отмечают экспрессию ММП-2, МТ1-ММП, МП2-ММП, ММП-19, ТИМП-1, 2 на протяжении всего менструального цикла, а ММП-1, 3, 8, 9, 12 – непосредственно во время менструации. В пролиферативную фазу повышается экспрессия ММП-7, 11, 26 и МТ3-ММП. Экспрессия ТИМП-3 максимальна в конце секреторной фазы и во время менструации [5]. СЭФР индуцирует экспрессию ММП и угнетает синтез ТИМП в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, способствуя деградации базальной мембраны кровеносных сосудов. ТИМП являются ингибиторами ангиогенеза и подавляют экспрессию СЭФР, что способствует физиологическому течению процессов ангиогенеза в эндометрии во время менструального цикла [33].

Представляет большой интерес изучение ангиогенеза у женщин, использующих гормональную контрацепцию, так как ряд побочных эффектов (межменструальные кровянистые выделения, повышение артериального давления, тромбозы, мастодиния) на фоне приема контрацептивов, возможно, связаны с нарушением ангиогенеза.

Так, M. Hickey и соавт. считают, что появление кровянистых выделений связано с трансформацией сосудистой сети эндометрия, которая проявляется образованием новых сосудов, формированием их различных типов и повышением плотности сосудистой стенки [34]. Кроме того, некоторыми авторами отмечено повышение ММП, СЭФР, снижение кровоснабжения и развитие гипоксии эндометрия, в результате чего повышается ломкость сосудов и увеличивается частота разрывов сосудистой стенки. Также авторы отмечают изменение эндометриального гемостаза, что проявляется снижением вазоконстрикторных свойств эндометрия, уменьшением экспрессии ряда биологически активных веществ (эндотелинов и СЭФР), повышением NO, приводящим к вазодилатации, подавлению и агрегации тромбоцитов, активации ММП и СЭФР [35, 36].

S. Sannecke и соавт. провели исследование о влиянии прогестинов (прогестерон, дидрогестерон, дигидрогестерон) на активность ММП и ангиогенез. Культивированные экспланты (группа клеток, отделенная от материнского организма) эндометрия человека пересаживали внутрибрюшинно «голым мышам» (nude mouse – мыши с иммунодефицитом, у них отсутствует тимус и волосная кожа), с последующим подкожным введением прогестинов. Авторами обнаружено снижение плотности микрососудов и активности ММП-2, ММП-3 и СЭФР-А. Изменение в активности ММП-2, 3, 7, 9 обнаружено не было [37].

M. Wahab и соавт. предположили, что разные прогестагены имеют тонкие различия влияний на экспрессию

ММП. Возможно, это объясняет различный клинический эффект прогестагенов на эндометрий [38].

Имеются также исследования, посвященные изучению механизмов развития межменструальных кровянистых выделений на фоне приема гормональных контрацептивов [39]. По мнению этих исследователей, способствовать кровотечению могут измененные микрососуды эндометрия, подвергающиеся непрерывному влиянию низких доз гестагенов [40–42]. Авторы полагают, что под влиянием гестагенного компонента происходит истончение эндометрия, развивается густая сеть небольших тонкостенных, аномально расширенных сосудов, склонных к кровоточивости [43]. Эти сосуды состоят из одного слоя эндотелиальных клеток, расположенных на базальной мембране и окруженных перитцитами. Поддержка сосудов со стороны перитцитов также страдает, что приводит к повышенной ломкости сосудов [44–47].

P. Rogers и соавт. оценили влияние Норпланта (подкожный имплантат, состоящий из 6 капсул, содержащих левоноргестрел, который в постоянном режиме высвобождается в кровь) на состояние эндометрия. В результате своих исследований они пришли к выводу, что кровотечение у женщин, использующих Норплант, происходит из тонкого атрофического эндометрия [48].

Помимо увеличения ломкости сосудов в происхождении кровотечений прорыва имеет значение изменение ангиогенеза в эндометрии. E. Pritts и соавт. [49] провели исследование с применением пайпель-биопсии эндометрия. В исследовании приняли участие 28 женщин, использующих Норплант в течение 6–8 мес. Группу контроля составили 13 женщин, пользующихся барьерным методом контрацепции и не принимающих гормональные контрацептивы. Все женщины были репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом. Пайпель-биопсия выполнялась после предварительно проведенной гистероскопии, вне зависимости от фазы менструального цикла. Авторы пришли к выводу, что более значимое повышение пролиферативной активности СЭФР наблюдается у женщин, использующих Норплант, чем в контрольной группе применяющих барьерный метод. Сосудистая плотность не коррелировала с уровнем СЭФР в эпителии желез, но были отмечены взаимосвязь с активностью СЭФР в строме и периваскулярном пространстве и достоверная корреляция с частотой прорывного кровотечения. Авторы предположили, что назначение ингибиторов СЭФР и других ангиогенных факторов может привести к уменьшению прорывных кровотечений у женщин, применяющих Норплант [50].

Результаты O. Marilia и соавт. противоречат другим исследованиям. Авторы в свое исследование включили 58 женщин, применяющих Мирену более 3 лет. Были сформированы 2 группы по 29 женщин, в зависимости от наличия или отсутствия прорывных кровотечений. В группу с кровотечениями вошли женщины, имевшие прорывные кровотечения в течение 3 мес до биопсии. Группу без кровотечений составили женщины, не имевшие прорывных кровотечений в течение 3 мес до биопсии. Исследователями не было выявлено различий при измерении сосудистой плотности, между группами с и без прорывных кровотечений [51] при длительном применении Мирены.

Для определения степени сосудистого ремоделирования в эндометрии S. Ravet и соавт. [52] в своем исследовании сравнили площадь, плотность и созревание сосудов при краткосрочном (1–3 мес) и длительном воздействии (более 12 мес) левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы. При краткосрочном использовании отмечалась повышенная васкуляризация с преобладанием незрелых сосудов, площадь которых значительно увеличивалась, что, по мнению исследователей, объясняет появление кровянистых выделений преимущественно в первые месяцы использования внутриматочной гормональной системы (ВМГС). Эти данные согласуются с выводами C. McGavigan и соавт. [53], которые показали, что при долгосрочном применении ВМГС преобладают зрелые сосуды. Несмотря на

тенденцию к нормализации структуры сосуда, количество и площадь их увеличивается, что также может способствовать кровотечению.

M. Hickey и соавт. провели исследование, в которое вошли 7 женщин в возрасте 21–41 года с регулярным менструальным циклом, желающие использовать Импланон и не применяющие гормональные контрацептивы более 1 мес. Критериями исключения явились: гипертония, сосудистые заболевания, коагулопатии, патология малого таза и употребление лекарственных препаратов (вазоактивные препараты или ингибиторы циклооксигеназы). Для оценки состояния кровотока на капиллярном уровне применяли методику лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) во II фазу менструального цикла до, а также через 1 и 6 мес после введения Импланона. В связи с чем в асептических условиях в полость матки после предварительного расширения шейки матки вводился гибкий эндоскопический зонд (2,1 мм в диаметре). Биопсия эндометрия проводилась дважды в секреторную фазу до и через 1 мес применения Импланона, сразу после проведения ЛДФ. Авторы предположили, что прогестинсодержащие контрацептивы при длительном применении снижают кровоток в сосудах матки и эндометрия. Вследствие этого появляется гипоксия с дальнейшей реперфузией, что способствует повышенному появлению активных форм кислорода и приводит к дисбалансу ангиогенных факторов Ang-1 и Ang-2. СЭФР чувствителен к воздействию кислорода: физиологические уровни его способствуют ангиогенезу, а его повышенная экспрессия индуцирует развитие неполноценных сосудов, способствующих появлению кровотечения [54].

Помимо вышеуказанных изменений при долгосрочном применении прогестинсодержащих противозачаточных средств J. Charles и соавт. в образцах эндометрия, полученных при гистероскопии с кровоточащих участков после 1 года применения Норпланта, отмечают преимущественное увеличение тканевого фактора в децидуализированных стромальных клетках по сравнению с участками без кровотечения. Аберрантные сосуды с повышенной проницаемостью значительно увеличивают экспрессию тканевого фактора в децидуализированной строме, что приводит к активации фактора VII с образованием избыточного уровня тромбина. Под действием гипоксии и тромбина увеличивается экспрессия СЭФР и ИЛ-8 в строме, что приводит к активации ангиогенеза с образованием сосудов повышенной хрупкости и кровоточивости [55, 56].

Имеются также данные по влиянию на эндометрий КОК, содержащих этинилэстрадиол и различные гестагенные компоненты (левоноргестрел, дроспиренон, дезогестрел, хлормадинона ацетат), используемые в различных режимах. При этом при всех видах КОК, как и при использовании чистых гестагенов, отмечается подавление пролиферативной активности и развитие обратимых атрофических изменений эндометрия [57–62]. Ни в одном исследовании каких-либо патологических изменений эндометрия в виде гиперпластических и злокачественных процессов не выявлено.

Заключение

Таким образом, в настоящее время наиболее эффективным методом предупреждения нежелательной беременности является гормональная контрацепция, однако наблюдаемые побочные эффекты в виде прорывных кровотечений снижают приемлемость данного метода. Анализ литературы показал, что в отношении механизмов, которые могут быть ответственны за прорывные кровотечения, пока не существует единой точки зрения необходимости биопсии эндометрия у женщин с подобными побочными эффектами [23]. Патогенез этих осложнений окончательно не выяснен. Одним из вероятных механизмов может быть нарушение ангиогенеза в эндометрии на фоне приема гормональной контрацепции. Мы предполагаем, что причина кровянистых выделений на фоне гормональных контрацептивов тесно связана с плотностью и пролиферативной активностью микрососудов в клетках стромы, эпителии

желез и в кровеносных сосудах эндометрия, а именно – в асинхронном их проявлении в клетках эндометрия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Wang G et al. Expression of vascular endothelial growth factors and their receptors in human endometrium from women experiencing abnormal bleeding patterns after prolonged use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 2005; 20 (5): 1410–7.
- Hague S, MacKenzie IZ, Bicknell R, Rees MC. In-vivo angiogenesis and progesterone. *Hum Reprod* 2002; 17 (3): 786–93.
- Roopa BA, Loganath A, Singh K. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on angiogenic growth factors in the endometrium. *Hum Reprod* 2003; 18 (9): 1809–19.
- Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception* 2006; 74 (3): 220–3.
- Hoebena A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 549–80.
- Bruegmann E, Gruemmer R, Neulen J, Motejlek K. Regulation of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 secretion from human endothelial cells by tissue inhibitor of metalloproteinase 1. *Mol Hum Reprod* 2009; 15 (11): 749–56.
- Cristin P, Reija V, Amanda E et al. In addition, Stephen S. Soluble factors from human endometrium promote angiogenesis and regulate the endothelial cell transcriptase. *Hum Reprod* 2004; 19 (10): 2356–66.
- Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8 (6): 464–78.
- Naik NA, Bhat IA, Afroz D et al. Vascular endothelial growth factor a gene (VEGFA) polymorphisms and expression of VEGFA gene in lung cancer patients of Kashmir Valley (India). *Tumor Biol* 2012; 33 (3): 833–9. DOI: 10.1007/s13277-011-0306-y
- Boer K, Troost D, Spliet WG et al. Cellular distribution of vascular endothelial growth factor A (VEGFA) and B (VEGFB) and VEGF receptors 1 and 2 in focal cortical dysplasia type IIB. *Act Neuropathol* 2008; 115 (6): 683–96. DOI: 10.1007/s00401-008-0354-6
- Kaur H, Li JJ, Bay BH, Yung LY. Investigating the antiproliferative activity of high affinity DNA aptamer on cancer cells. *PLoS One* 2013; 8 (1): e50964. DOI: 10.1371/journal.pone.0050964
- Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Волков Н.И. и др. Плотность микрососудов и ангиогенная активность в эутопическом эндометрии у больных с перитонеальной формой эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2004; 10 (6): 51–6. [Burlev V.A., Il'iasova N.A., Volkov N.I. et al. Plotnost' mikrososudov i angiogennaia aktivnost' v eutopicheskom endometrii u bol'nykh s peritoneal'noi formoi endometriozia. *Problemy reproduksii*. 2004; 10 (6): 51–6 (in Russian).]
- Sa-Nguanraksa D, O-Charoenrat P. The role of vascular endothelial growth factor a polymorphisms in breast cancer. *Int J Mol Sci* 2012; 13 (11): 14845–64. DOI: 10.3390/ijms131114845
- Bates DO, Hillman NJ, Williams B et al. Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat* 2002; 200 (6): 581–97.
- Ylikorkala A, Rossi DJ, Korsisaari N et al. Vascular abnormalities and deregulation of VEGF in Lkb1-deficient mice. *Science* 2001; 293 (5533): 1323–6.
- Carmeliet P, Ferreira V, Breier G et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 1996; 380 (6573): 435–9.
- Miquerol L, Langille BL, Nagy A. Embryonic development is disrupted by modest increases in vascular endothelial growth factor gene expression. *Development* 2000; 127 (18): 3941–6.
- Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Ильясова Н.А. Регуляция ангиогенеза гестационного периода (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2008; 14 (3): 18–32. [Burlev V.A., Zaidieva Z.S., Il'iasova N.A. Reguliatsiia angiogeneza gestatsionnogo perioda (obzor literatury). *Problemy reproduksii*. 2008; 14 (3): 18–32 (in Russian).]
- Soares R, Reis-Filho JS, Gartner F, Schmitt FC. Vascular Endothelial Growth Factor, Transforming Growth Factor- α , and Estrogen Receptors: Possible Cross-Talks and Interactions. *Am J Pathol* 2002; 160 (1): 381–3.
- Girling JE, Rogers PA. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis* 2005; 8 (2): 89–99.
- Demir R, Yaba A, Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the endometrium during menstrual cycle and implantation. *Acta Histochem* 2010; 112 (3): 203–14.
- Giuseppina L, Geri M, MAGALI A. Presence of Estrogen Receptor β in the Human Endometrium through the Cycle: Expression in Glandular, Stromal, and Vascular Cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (3).
- Aberdeen GW, Wiegand SJ, Bonagura TW Jr et al. Vascular Endothelial Growth Factor Mediates the Estrogen-Induced Breakdown of Tight Junctions between and Increase in Proliferation of Microvessel Endothelial Cells in the Baboon Endometrium. *Endocrinology* 2008; 149 (12): 6076–83.
- Fan X, Krieg S, Kuo CJ et al. VEGF blockade inhibits angiogenesis and reepithelialization of endometrium. *Faseb J* 2008; 22 (10): 3571–80.
- Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. *IUBMB Life* 2001; 52 (1–2): 61–6.
- Schini-Kerth VB, Busse R. Vascular endothelial growth factor up-regulates nitric oxide synthase expression in endothelial cells. *Cardiovascular Res* 1999; 41 (3): 773–80.
- Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol* 1998; 274 (3 Pt2): H1054–8.
- Van Lint P, Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol* 2007; 82 (6): 1375–81.
- Malemud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci* 2006; 11: 1696–701.
- Соболева Г.М., Сухих Г.Т. Семейство матриксных металлопротеиназ: экспрессия в органах женской репродуктивной системы. *Акушерство и гинекология*. 2007; 2: 17–21. [Soboleva G.M., Sukhikh G.T. Semeistvo matriksnykh metalloproteinaz: ekspressiia v organakh zhenskoi reproduktivnoi sistemy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2007; 2: 17–21 (in Russian).]
- Gaide Chevrionnay HP, Selvais C, Emonard H et al. Regulation of matrix metalloproteinases activity studied in human endometrium as a paradigm of cyclic tissue breakdown and regeneration. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1824 (1): 146–56.
- Goffin F, Frankenne F, Béliard A et al. Human endometrial epithelial cells modulate the activation of gelatinase a by stromal cells. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53 (2): 105–11.
- Plaisier M, Koolwijk P, Hanemaaijer R et al. Membrane-type matrix metalloproteinases and vascularization in human endometrium during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 2006; 12 (1): 11–8.
- Hickey M, d'Arcangues C. Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. *Contraception* 2002; 65 (1): 75–84.
- Goffin F, Munaut C, Frankenne F et al. Expression pattern of metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix-metalloproteinases in cycling human endometrium. *Biol Reprod* 2003; 69 (3): 976–84.
- Plaisier M, Koolwijk P, Hanemaaijer R et al. Membrane-type matrix metalloproteinases and vascularization in human endometrium during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 2006; 12 (1): 11–8.
- Sannecke C, Husen B et al. Progesterone inhibit expression of MMPs and of angiogenic factors in human ectopic endometrial lesions in a mouse model. *Mol Hum Reprod* 2009; 15 (10): 633–43.
- Wahab M, Taylor AH, Pringle JH et al. Triamegestone differentially modulates the expression of matrix metalloproteinases in the endometrial stromal cell. *Mol Hum Reprod* 2006; 12 (3): 157–67.
- Jensen JT, Parke S, Mellinger U et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstetric Gynecol* 2011; 117 (4): 777–87.
- Simbar M, Manconi F, Markham R et al. A three-dimensional study of endometrial microvessels in women using the contraceptive subdermal levonorgestrel implant system, Norplant. *Micron* 2004; 35 (7): 589–95.
- Hickey M, Fraser IS. Surface vascularization and endometrial appearance in women with menorrhagia or using levonorgestrel contraceptive implants. Implications for the mechanisms of breakthrough bleeding. *Hum Reprod* 2002; 17 (9): 2428–34.
- Donoghue JF, McGavigan CJ, Lederman FL et al. Dilated thin-walled blood and lymphatic vessels in human endometrium: a potential role for VEGF-D in progestin-induced break-through bleeding. *PLoS One* 2012; 7 (Issue 2): e30916.

43. Jondet M, Letellier B, Verdys M.T. Endometrial vascularization in levonorgestrel intrauterine device users; computerized microvessel measurement study. *Contraception* 2005; 71 (1): 60–4.
44. Hickey M, Dwarte D, Fraser IS. Superficial endometrial vascular fragility in Norplant users and in women with ovulatory dysfunctional uterine bleeding. *Hum Reprod* 2000; 15 (7): 1509–14.
45. Hickey M, Lau TM, Russell P et al. Microvascular density in conditions of endometrial atrophy. *Hum Reprod* 1996; 11 (9): 2009–13.
46. Smith OP, Critchley HO. Progestogen only contraception and endometrial break through bleeding. *Angiogenesis* 2005; 8 (2): 117–26.
47. Hickey M, Fraser I. Human uterine vascular structures in normal and diseased states. *Microsc Res Tech* 2003; 60 (4): 377–89.
48. Rogers PA, Au CL, Affandi B. Endometrial microvascular density during the normal menstrual cycle and following exposure to long-term levonorgestrel. *Hum Reprod* 1993; 8 (9): 1396–404.
49. Pritts EA, Ryan IP, Mueller MD et al. Angiogenic effects of Norplant contraception on endometrial histology and uterine bleeding. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (4): 2142–7.
50. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2 (10): 727–39.
51. Oliveira-Ribeiro M, Petta CA et al. Correlation between endometrial histology, microvascular density and calibre, matrix metalloproteinase-3 and bleeding pattern in women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Human Reprod* 2004; 19 (8): 1778–84.
52. Stephanie R, Labie S, Blacher S. Endometrial vessel maturation in women exposed to levonorgestrel-releasing intrauterine system for a short or prolonged period. *Hum Reprod* 2007; 22 (12): 3084–91.
53. McGavigan CJ, Dockery P, Metaxa-Mariatou V et al. Hormonally mediated disturbance of angiogenesis in the human endometrium after exposure to intrauterine levonorgestrel. *Hum Reprod* 2003; 18 (1): 77–84.
54. Hickey M, Krikun G, Kodaman P et al. Long-term progestin-only contraceptives result in reduced endometrial blood flow and oxidative stress. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (9): 3633–8.
55. Charles JL, Graciela K, Hickey M et al. Decidualized Human Endometrial Stromal Cells Mediate Hemostasis, Angiogenesis, and Abnormal Uterine Bleeding. *Reprod Sci* 2009; 16 (2): 162–70.
56. Lockwood CJ, Schatz F, Krikun G. Angiogenic factors and the endometrium following long term progestin only contraception. *Histol Histopathol* 2004; 19 (1): 167–72.
57. Rowlands S. Newer progestogens. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2003; 29 (1): 13–6.
58. Johannisson E, Helmerhorst FM et al. Effect of a combined oral contraceptive containing 3 mg of drospirenone and 30 microg of ethinyl estradiol on the human endometrium. *Fertil Steril* 2001; 76 (1): 102–7.
59. Anderson FD, Feldman R, Reape KZ. Endometrial effects of a 91-day extended-regimen oral contraceptive with low-dose estrogen in place of placebo. *Contraception* 2008; 77 (2): 91–6.
60. Rabe T, Harischuh E, Wahlstrom T et al. Endometrial safety of a novel monophasic combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate administered in a 24/4-day regimen over six cycles. *Contraception* 2010; 82 (4): 358–65.
61. Johnson JV, Grubb GS, Constantine GD. Endometrial histology following 1 year of a continuous daily regimen of levonorgestrel 90 microg/ethinyl estradiol 20 micro g. *Contraception* 2007; 75 (1): 23–6.
62. Archer DF. Endometrial histology during use of a low-dose estrogen-desogestrel oral contraceptive with a reduced hormone-free interval. *Contraception* 1999; 60 (3): 151–4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Набиева Кемалья Рагимовна – врач, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Бурлев Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: Vbourlev@mail.ru

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: Mejevitinova@mail.ru

Ильясова Наталья Алексеевна – науч. сотр., врач, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: Natalia_ilyasova@mail.ru

Kemalya R. Nabieva – doctor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Vladimir A. Burlev – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: Vbourlev@mail.ru

Elena A. Mejevitinova – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: Mejevitinova@mail.ru

Natalia A. Ilyasova – Researcher Officer, Doctor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: Natalia_ilyasova@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019

Возможности сохранения овариального резерва при лечении онкологических заболеваний

Ю.Э. Доброхотова¹, К.В. Морозова^{✉2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
✉morozovadk@mail.ru

Аннотация

В данной статье приведены результаты многолетних исследований, посвященных проблеме сохранения овариального резерва у онкологических больных. В представленный обзор включены 64 литературных источника. В обзоре приведены основные методы сохранения функции яичников в ходе лечения злокачественных заболеваний у пациенток репродуктивного периода. Учитывая возрастающее число онкобольных в группе пациенток репродуктивного периода, перед современной медициной стоит задача не только провести эффективное противоопухолевое лечение, но и постараться сохранить функцию яичников с целью поддержания гормонального фона и фертильности. К сожалению, большинство методов лечения онкологических заболеваний приводит к угнетению функции яичников. Благодаря современным подходам существуют лекарственные методики защиты от угнетения яичников, что позволяет добиться сохранения гормональной функции и после излечения от онкологического заболевания вернуться к вопросу реализации репродуктивных задач.

Ключевые слова: рак молочной железы, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, сохранение функции яичников.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Морозова К.В. Возможности сохранения овариального резерва при лечении онкологических заболеваний. Гинекология. 2019; 21 (6): 21–25. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190709

Review

Opportunities for ovarian reserve preservation in the treatment of oncological diseases

Julia E. Dobrokhotova¹, Kseniia V. Morozova^{✉2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №40, Moscow, Russia
✉morozovadk@mail.ru

Abstract

This article presents the data of multi-year research on the problem of ovarian reserve preservation in cancer patients. The review includes 64 literary sources. The review provides the main methods for ovarian function preservation during the treatment of malignant diseases in patients of reproductive age. Given the increasing number of cancer patients in the group of patients of reproductive age, modern medicine is faced with the task not only to provide effective anticancer treatment, but also to try to preserve ovarian function in order to maintain hormonal levels and fertility. Unfortunately, most cancer treatment methods inhibit ovarian function. Thanks to modern approaches, there are medicinal methods for protecting against ovarian inhibition, which allows to maintain hormonal function and come back to solve reproductive problems after recovering from cancer.

Key words: breast cancer, gonadotropin-releasing hormone agonists, preservation of ovarian function.

For citation: Dobrokhotova Ju.E., Morozova K.V. Opportunities for ovarian reserve preservation in the treatment of oncological diseases. Gynecology. 2019; 21 (6): 21–25. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190709

Введение

Несмотря на то, что заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) увеличивается с возрастом и пик приходится на возраст старше 50 лет, тем не менее ежегодно диагностируется рак и у молодых пациенток. Современное лечение онкологических заболеваний позволяет значительно увеличить выживаемость, однако в то же время пагубно влияет на фертильность [1–4]. По данным эпидемиологических исследований, отмечено появление 1677 тыс. новых случаев РМЖ и 522 тыс. случаев смерти от этого заболевания в мире в 2012 г. [5]. Химиотерапия (ХТ) может значительно уменьшать показатели смертности [6]. Однако, с другой стороны, ХТ может вызывать яичниковое повреждение. Так, отмечено, что практически у 60% пациенток фиксируются преждевременная менопауза, транзиторная или постоянная аменорея, преждевременная яичниковая недостаточность или даже бесплодие [7]. Это создает большую финансовую нагрузку, а также является значительной социальной проблемой [8–10]. К счастью, в последнее время были получены данные, что супрессия яичниковой функции, которая вызывается агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), может уменьшить токсическое воздействие ХТ.

В последние годы благодаря улучшению прогноза для больных РМЖ встает вопрос о восстановлении фертильности. Многие пациенты заинтересованы в рождении детей

[9, 10]. Данный факт влияет на выбор того или иного лечения и должен обсуждаться уже при постановке диагноза [11, 12]. Согласно международным рекомендациям необходимо обсуждать с пациентами как можно раньше перспективы репродуктивной функции и возможность развития бесплодия как в связи с самим заболеванием, так и в результате агрессивного лечения, что должно лечь в основу выбора метода лечения и метода сохранения фертильности [9–11].

Согласно клиническому руководству онкологов по РМЖ – версия 1, 2016 г., – показано, что супрессия яичников агонистами во время адьювантной ХТ у пременопаузальных пациенток с эстрогенонегативными опухолями может сохранить яичниковую функцию и уменьшить частоту возникновения яичниковой недостаточности [13]. Описанная методика анонсирована как стратегия восстановления функции яичников. Кроме того, есть данные, что применение агонистов во время ХТ может помочь и в восстановлении фертильности [14].

Как рекомендуют Американская ассоциация клинических онкологов и Европейская ассоциация медицинских онкологов, криоконсервация спермы и эмбрионов/ооцитов являются стандартными процедурами сохранения фертильности у мужчин и женщин соответственно; другие стратегии (фармакологическая защита, криоконсервация гонадной ткани) рассматриваются как экспериментальные

методики. Однако все больше данных свидетельствует о целесообразности применения данного подхода, что должны учитывать как пациенты, так и их врачи [15].

Известно, что повышение эндогенных эстрогенов увеличивает вероятность РМЖ. Метаанализ 20 исследований, включающий 207 914 наблюдений с гормонотерапией и 2347 наблюдений РМЖ, показал отсутствие увеличения заболеваемости РМЖ – SRR 1,05 (0,96; 1,14). Рекомендация: стимуляция овуляции может быть назначена пациенткам с субфертильностью и бесплодием, при этом риск РМЖ не повышается [15].

Возможность реализации репродуктивной функции после излечения от РМЖ

Отмечается подавление фертильности у этой категории больных на 67% по сравнению с популяционными показателями [16]. Это связано с токсическим влиянием на яичниковую ткань лечебных мероприятий. Также важно помнить, что и сама беременность может негативно влиять на динамику процесса в молочной железе, так как сопряжена с резким увеличением выработки гормонов. Имеющиеся данные тем не менее свидетельствуют об отсутствии негативного влияния на прогноз для пациенток с РМЖ в анамнезе вне зависимости от рецепторного статуса опухоли. Более того, отмечается даже уменьшение смертности на 41% по сравнению с незабеременными пациентками (относительный риск 0,59 [0,50–0,70]) [17]. Кроме того, не было выявлено и влияния аборта на прогноз у данных пациенток [18]. Неонатальные исходы также не отличались от популяционных [19–24]. Обращали на себя внимание больший процент выкидышей, частота которых достигала 30% [9, 18, 25], большая частота преждевременных родов, рождения детей с низкой массой, кесарева сечения [20]. Это может быть связано с повреждением матки при проведении лучевой терапии органов малого таза [26]. Пациенткам, перенесшим лечение по поводу РМЖ, необходимо обеспечить тщательное наблюдение во время беременности [27]. Но само по себе наступление беременности у этих пациенток не должно обескураживать врача.

Очень важно выбрать время для наступления беременности – этот интервал должен быть между моментом полного освобождения женского организма от элементов лечения (3–6 мес) до времени возможного рецидива. Выбор оптимального времени для беременности должен быть персонализирован и зависеть от возраста, овариального резерва, характера лечения и времени его завершения, а также индивидуального риска рецидива [25]. При эстроген-рецептор-позитивных опухолях необходима адъювантная гормональная терапия, что повышает шанс наступления беременности.

Беременность после перенесенного РМЖ возможна, даже при гормонально чувствительных опухолях [15].

Лечение онкологических заболеваний (оперативное, лучевое, цитотоксическая ХТ, гормональная терапия) может оказывать транзитное или постоянное влияние на репродуктивную функцию. Операция непосредственно вызывает анатомические или сосудистые изменения [9]. ХТ и лучевая терапия оказывают гонадотоксический эффект, повреждая фолликулярный аппарат, тем самым уменьшая овариальный резерв [28–30].

Гормональное лечение может действовать двояко: прямой эффект и опосредованный. Прямой эффект объясняется непосредственным воздействием на овulatoryную и эндометриальную функцию, а опосредованный эффект заключается в отсрочке беременности, что сопряжено со старением яичников.

Как отмечается в рекомендациях, пациенткам, планирующим беременность после лечения РМЖ, необходимо обяснять методы защиты овариальной ткани [9, 10, 31].

Степень повреждения репродуктивной функции обусловлена типом опухоли, возрастом пациентки, историей предыдущего лечения бесплодия и коморбидных состояний; типом, режимом и методом назначения ХТ (орально или внутривенно), размером, локализацией опухоли, а также до-

зой и зоной облучения, необходимостью в адъювантной гормональной терапии [10].

Рекомендация – пациентки, потенциально планирующие беременность, должны быть проконсультированы репродуктологами и онкологами и определены шансы наступления беременности, а также способы протекции овариальной ткани.

Стратегия криоконсервации эмбрионов или гамет у молодых пациенток

Последние исследования показали, что только 10% пациенток предпринимают активные меры по защите фертильности (7% – криопрезервацию эмбрионов и 1% – ооцитов, 3% – назначение аГнРГ). Однако в последнее время наблюдается тенденция в сторону стратегии сохранения яичниковой ткани [7]. Требуются дальнейшие исследования для понимания выбора пациентками того или иного доступного метода защиты овариальной функции. Эта информация актуальна и важна для системы общественного здоровья, так как поможет улучшить качество консультирования.

Рекомендация: онкологи должны проводить квалифицированные консультации по стратегиям сохранения яичниковой ткани [7].

Стимуляция овуляции у онкологических больных

Проведение стимуляции овуляции требует отложить противоопухолевое лечение как минимум на 2 нед. Важно помнить о таком осложнении, как синдром гиперстимуляции яичников, в связи с чем обеспечивается кратковременный подъем эстрогенов у этой категории пациенток. С этой целью в качестве альтернативных схем целесообразно использовать тамоксифен и летрозол [32, 33]. Чтобы избежать необходимости проводить стимуляцию, возможно проводить криопрезервацию незрелых ооцитов или созревающих *in vitro* [34, 35]. При этой технологии собираются незрелые ооциты после кратковременной стимуляции на протяжении 3–5 дней. Незрелые ооциты также могут быть криоконсервированы после созревания *in vitro* или в незрелом состоянии сразу же после забора, после чего требуется обеспечить их созревание непосредственно перед инсеминацией. Но это пока находится на стадии изучения [36].

Рекомендация: современные данные, хотя и ограниченные, свидетельствуют о безопасности применения стимуляции овуляции. Специально применяемые схемы позволяют избежать отсрочки противоопухолевого лечения. Применение аГнРГ возможно только у пациенток с невысоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников. Применение летрозола или тамоксифена должно быть инкорпорировано в протоколы стимуляции овуляции у больных с эстроген-позитивными опухолями.

Защита яичников во время ХТ путем применения аГнРГ

Овариальная супрессия яичниковой функции является привлекательной опцией сохранения гонад и фертильности, дает уникальную возможность не откладывать противоопухолевое лечение [37]. Данные 12 метаанализов подтвердили перспективность этой технологии, которая может реально уменьшить риск преждевременной яичниковой недостаточности [38, 39]. Несмотря на эти данные, супрессия яичниковой активности аГнРГ во время ХТ рассматривается как экспериментальная методика сохранения фертильности многими международными руководствами в связи с недоказанными результатами по сохранению фертильности, наступлению беременности и сохранению дальнейшей функции яичников. Недавно опубликованы данные анализа двух исследований по изучению долгосрочной функциональной активности после применения этой стратегии [40, 41]. Показано статистически значимое уменьшение частоты, вызванной ХТ, преждевременной яичниковой недостаточности в течение года после прекращения ХТ – отношение шансов (ОШ) 0,28 [42] и после 2 лет

после окончания ХТ – ОШ 0,30 [40]. Увеличение частоты наступления беременности зафиксировано в обоих исследованиях – ОШ 2,45 и ОШ 2,40 [40, 41]. Более длительное сохранение менструальной функции также было зафиксировано в данном исследовании – ОШ 1,48 [41]. Анализ всех рандомизированных исследований по индукции временной супрессии яичников во время ХТ показал, что преждевременное истощение яичников наступает реже (ОШ 0,36) и отмечается увеличение частоты наступления беременности (ОШ 1,83) [39].

Рекомендация: применение супрессии яичников во время ХТ по поводу РМЖ является надежной процедурой сохранения овариальной функции и фертильности, обеспечивая безопасность и эффективность такого подхода (1А) [15]. Такие рекомендации были выработаны в апреле 2015 г. в Женеве рабочей группой «Рак и сохранение фертильности» [43].

Механизм действия аГнРГ заключается в подавлении синтеза фолликулостимулирующего гормона, угнетении маточно-яичниковой перфузии, повышении синтеза интрагонадных противоапоптотических молекул, а также защите пула недифференцированных половых клеток. К тому же отмечается снижение апоптоза клеток яичника за счет активации рецепторов к ГнРГ или повышения количества интрагонадных антиапоптотических молекул [14, 38]. Тем не менее остаются противоречивыми данные, могут ли аГнРГ повлиять на возобновление менструаций и повысить фертильность.

Проанализировано 1540 историй болезней пациенток с РМЖ, что показало: ОШ возобновления менструаций при применении аГнРГ на фоне ХТ составляет 1,36 (1,19–1,56), наступления беременности – 1,90 (1,06–3,41) [44]. Таким образом, данный метаанализ показал, что аГнРГ, применяемые на фоне ХТ, могут значительно улучшить менструальную функцию, в том числе и у пациенток до 35 лет. Также применение агонистов может значительно улучшить и показатели фертильности.

Пациентки с инвазивным РМЖ подвергаются противораковому лечению, которое включает как ХТ, так и гормональное лечение. Это негативно влияет на функцию яичников, фертильность и качество жизни в целом, особенно, если пациентки молодого возраста. На выбор метода лечения может оказать влияние и желание сохранить фертильность [7]. Согласно протоколам Американского общества клинической онкологии и Европейского общества медицинской онкологии криопрезервация ооцитов или эмбрионов являются стандартными процедурами у больных раком для сохранения фертильности. Назначение аГнРГ является экспериментальной, хотя и обнадеживающей методикой, так как отсутствуют данные о длительном сохранении яичниковой функции и количестве беременностей после окончания лечения [10, 45].

Данные рандомизированного исследования показали, что временная овариальная супрессия трипторелином во время ХТ значительно снижает индуцированную лечением менопаузу (прекращение менструаций, изменение концентрации фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола) с 25,9 до 8,9%, ОШ 0,28 (0,14–0,59). Возникновение эстроген-дефицитных симптомов на фоне терапии аГнРГ (приливов, потливости, головных болей, изменений настроения и т.д.) не отмечалось.

Последнее 5-летнее наблюдение показало, что прекращение менструальной функции в группе пациенток, получавших агонисты, составило 72,6 и 64,05% в контрольной группе (ОШ 1,28 [0,98–1,68]). При гормон-позитивных опухолях прекращение менструаций составило 69,3%, а в контроле – 60,7% (ОШ 1,25 [0,93–1,68]). Наступление беременности составило 8 (частота на 100 человеко-лет 0,9 [0,8–1,8]) против 3 (0,4 [0,1–1,1]) в контроле. При исключении пациенток, кто не собирался беременеть, показатели составили 2,48 (0,66–9,29) [45].

Длительное наблюдение за пациентками, перенесшими РМЖ (около 7,3 года), показало, что параллельное назначение агонистов и ХТ по сравнению с просто ХТ ассоцииро-

вано с более длительным периодом сохранения менструальной функции. Количество беременностей было выше при назначении трипторелина. Хотя это повышение и не носило статистически значимого различия [45]. Более 20% опухолей молочной железы обнаруживается у молодых пациенток, когда отмечается более агрессивное течение [46]. Эти пациентки являются кандидатами для цитотоксической ХТ [47]. ХТ у пациенток пременопаузального периода чревата серьезными последствиями – полной потерей овариальной функции и фертильности [48].

Потеря овариальной функции и фертильности должна быть обсуждена с молодыми пациентками. Криопрезервация эмбрионов/ооцитов является широко распространенной процедурой сохранения фертильности, хотя она не исключает потери индуцированной лечением овариальной функции [10, 46, 49, 50].

Стратегия временной супрессии гонад аГнРГ во время ХТ была недавно предложена как метод защиты яичников, хотя руководства Американской и Европейской онкологических ассоциаций не рекомендуют данную стратегию [10, 46]. В настоящее время накоплен большой опыт применения временной супрессии яичников, что диктует необходимость использования данной тактики в повседневной практике [51, 52]. Медикаментозная супрессия яичников – единственная методика возвратимого выключения овариальной функции. Однако применение агонистов не гарантирует универсального обеспечения состояния постменопаузы и у некоторых пациенток с отсутствием менструаций, тем не менее уровни эстрадиола остаются довольно высокими [53]. Последние исследования показали, что комбинация агонистов с ингибиторами ароматазы более выражено снижает уровень эстрадиола, чем комбинация агонистов с тамоксифеном. Это нужно учитывать при выборе метода лечения, особенно если больная не подвергалась ХТ или при большой массе тела [54]. Никаких особых рекомендаций по мониторингу лабораторных показателей при назначении агонистов нет, необходимо оценивать клинические симптомы – менструальную функцию [53].

Консенсус Второй международной конференции по РМЖ у молодых пациенток включает рекомендации по супрессии овариальной функции как дополнительную опцию при лечении тамоксифеном при высоком риске рецидива, если пациентка остается в пременопаузе после проведения ХТ [46]. Руководство Американского общества клинической онкологии рекомендует подавление овариальной функции в дополнение к гормональной терапии (тамоксифен или ингибиторы ароматазы) у больных со II–III стадиями заболевания, кому планируется проведение адъювантной ХТ, и больным с начальными стадиями при высоком риске рецидива, кому может потребоваться цитотоксическая терапия [53].

С тех пор как демографические, социальные, экономические факторы заставляют женщин откладывать деторождение, возрастает значимость сохранения фертильности при возникновении рака [55]. Появившиеся в последнее время обнадеживающие данные о применении временной супрессии гонадной функции аГнРГ у больных РМЖ остаются неоднозначными и еще обсуждаются, оставаясь в категории экспериментальных [56, 57]. Однако полученные в 2015 г. данные подтвердили важную роль такой стратегии в сохранении функции яичников и фертильности у молодых пациенток с РМЖ [51, 52].

Изучение частоты наступления, особенностей течения беременности и состояния новорожденных показало, что наступило 34 беременности (22 с агонистами и 12 – без них, ОШ 2,45 [1,09–5,51]). Состояние новорожденных, число выкидышей, других осложнений беременности не различалось по группам. Развитие менопаузы в течение 2 лет оказалось выше в группе без агонистов (ОШ 0,30 [0,09–0,97]). Кроме того, выживаемость в течение 4,1 года оказалась выше в группе, дополнительно принимающей супрессивное лечение (ОШ 0,49 [0,24–0,97]) [56].

В другом исследовании наступление менопаузы было зафиксировано также значительно раньше в группе без аго-

нистов ОШ 0,28 (0,14–0,59). А возобновление менструаций в большей степени наблюдалось в группе с агонистами – ОШ 1,48 (1,12–1,95). Фертильность же и 5-летняя выживаемость не отличались по группам [57].

Недавний анализ М. Lambertini и соавт. подтвердил безопасность и эффективность временной супрессии яичников во время ХТ. Данная стратегия подтверждает свою результативность в протекции яичников для последующей репродуктивной функции. Полученные данные позволяют рекомендовать эту стратегию у всех больных РМЖ, заинтересованных в сохранении функции яичников. Хотя стандартизированными методиками до сих пор остаются криопрезервация ооцитов и эмбрионов [39].

Таким образом, сделаны **выводы**: применение временной супрессии агонистами в дополнение к тамоксифену или ингибиторам ароматазы кандидатам для ХТ целесообразно при высоком риске рецидива РМЖ и для временной супрессии яичников во время ХТ у молодых пациенток с целью сохранения фертильности.

Сохранение овариальной функции у больных РМЖ, особенно у молодых пациенток, должно рассматриваться как одна из актуальных задач. Необходимо помнить, что беременность у данной категории больных возможна, безопасна и не должна обескураживать врача [49]. Международное проспективное исследование показало, что у больных с гормонально чувствительными опухолями, которым предстоит длительная 5–10-летняя гормональная терапия, возможно делать перерыв на беременность [58]. Возможность наступления бесплодия, индуцированного лечением, целесообразно обсуждать с пациентками, узнавать о планах ее и ее семьи и информировать о существующих на сегодняшний день стратегиях защиты яичников от агрессивного лечения. Криопрезервация ооцитов/эмбрионов является стандартной процедурой и должна обсуждаться прежде всего при заинтересованности в беременности. Временное выключение функции яичников – еще одна процедура, позволяющая сохранить овариальную функцию и возможность фертильности, хотя и не всеми поддерживаемая сегодня. Необходимы дальнейшие исследования о роли данной методики в отдельных группах, например с BRCA-мутациями [59] и у пациенток, ранее прошедших процедуру криопрезервации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta: American Cancer Society, 2015.
2. Johnson J-A, Tough S. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Delayed child-bearing. J Obstet Gynaecol Can 2012; 34 (1): 80–93.
3. Rosen A, Rodriguez-Wallberg KA, Rosenzweig L. Psychosocial distress in young cancer survivors. Semin Oncol Nurs 2009; 25 (4): 268–77.
4. Canada AL, Schover LR. The psychosocial impact of interrupted child-bearing in long-term female cancer survivors. Psychooncology 2012; 21 (2): 134–43.
5. Gorman JR, Bailey S, Pierce JP, Su HI. How do you feel about fertility and parenthood? The voices of young female cancer survivors. J Cancer Surviv Res Pract 2012; 6 (2): 200–9.
6. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22 (20): 4174–83.
7. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32 (11): 1151–6.
8. Senkus E, Gomez H, Dirix L et al. Attitudes of young patients with breast cancer toward fertility loss related to adjuvant systemic therapies. EORTC study 10002 BIG 3–98. Psychooncology 2014; 23 (2): 173–82.
9. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol 2006; 24 (18): 2917–31.

10. Loren AW, Mangu PB, Beck LN et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2013; 31 (19): 2500–10.
11. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015; 136: E359–386.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15- year survival: An overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687–717.
13. Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment. Cancer 2011; 116: 3102–11.
14. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. Hum Reprod Update 2008; 14: 543–52.
15. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Medicine 2016; 14 (1): 1. DOI: 10.1186/s12916-015-0545-7
16. Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. J Int Cancer 2011; 129 (5): 1225–36.
17. Azim Jr HA, Santoro L, Pavlidis N et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. Eur J Cancer 2011; 47 (1): 74–83.
18. Azim Jr HA, Kroman N, Paesmans M et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. J Clin Oncol 2013; 31 (1): 73–9.
19. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Cancer 1990; 65 (4): 847–50.
20. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer – a population-based cohort study from Sweden. PLoS Med 2006; 3 (9): e336.
21. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV et al. Birth outcome in women with breast cancer. Br J Cancer 2006; 94 (1): 142–6.
22. Azim HA, Metzger-Filho O, de Azambuja E et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01–01). Breast Cancer Res Treat 2012; 133 (1): 387–91.
23. De Sanctis V, Filippone FR, Alfò M et al. Impact of different treatment approaches on pregnancy outcomes in 99 women treated for Hodgkin lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84 (3): 755–61.
24. Winther JF, Olsen JH, Wu H et al. Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. J Clin Oncol 2012; 30 (1): 27–33.
25. Peccatori FA, Azim Jr HA, Orecchia R et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 (Suppl. 6): vi160–70.
26. Critchley HOD, Wallace WHB. Impact of cancer treatment on uterine function. J Natl Cancer Inst Monogr 2005; 34: 64–8.
27. Wallace WHB, Thompson L, Anderson RA. Guideline Development Group, Long term follow-up of survivors of childhood cancer: summary of updated SIGN guidance. BMJ 2013; 346: f1190.
28. Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. Hum Reprod 2003; 18 (1): 117–21.
29. Wallace WHB, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62 (3): 738–44.
30. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and “burnout”; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. Sci Transl Med 2013; 5 (185): 185ra62.
31. Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW et al. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3 (7): 556–67.
32. Meirou D, Raanani H, Maman E et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility – preservation treatment strategies. Fertil Steril 2014; 102 (2): 488–95.
33. Revelli A, Porcu E, Levi Setti PE et al. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? Gynecol Endocrinol 2013; 29 (11): 993–6.

34. Oktay K, Demirtas E, Son W-Y et al. In vitro maturation of germinal vesicle oocytes recovered after premature luteinizing hormone surge: description of a novel approach to fertility preservation. *Fertil Steril* 2008; 89 (1): 228.e19–22.
35. Cao Y-X, Chian R-C. Fertility preservation with immature and in vitro matured oocytes. *Semin Reprod Med* 2009; 27 (6): 456–64.
36. Prasath EB, Chan MLH, Wong WHW et al. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum Reprod* 2014; 29 (2): 276–8.
37. Lambertini M, Ginsburg ES, Partridge AH. Update on fertility preservation in young women undergoing breast cancer and ovarian cancer therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27 (1): 98–107.
38. Clowse MEB, Behera MA, Anders CK et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health* 2009; 18 (3): 311–9.
39. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol* 2015; 26 (12): 2408–19.
40. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015; 372 (10): 923–32.
41. Lambertini M, Boni L, Michelotti A et al. Ovarian suppression with triptorelin during adjuvant breast cancer chemotherapy and long-term ovarian function, pregnancies, and disease-free survival. A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314 (24): 2632–40.
42. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 2011; 306 (3): 269–76.
43. Solé M, Santaló J, Boada M et al. How does vitrification affect oocyte viability in oocyte donation cycles? A prospective study to compare outcomes achieved with fresh versus vitrified sibling oocytes. *Hum Reprod* 2013; 28 (8): 2087–92.
44. Fang Bai, Yunshu Lu, Kejin Wu et al. Protecting Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist on Chemotherapy-Induced Ovarian Damage in Premenopausal Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Care* 2017 (12): 48–52. DOI: 10.1159/000454983
45. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R et al; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): vi160–vi170.
46. Lambertini M, Del Mastro L, Viglietti G et al. Ovarian function suppression in premenopausal women with early-stage breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18: 4. DOI 10.1007/s11864-017-0442-8
47. Partridge AH. Chemotherapy in premenopausal breast cancer patients. *Breast Care* 2015; 10 (5): 307–10.
48. Poggio F, Levaggi A, Lambertini M. Chemotherapy-induced premature ovarian failure and its prevention in premenopausal breast cancer patients. *Expert Rev Quality Life Cancer Care* 2016; 1 (1): 5–7.
49. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH et al. Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). *Breast* 2016; 26: 87–99.
50. Lambertini M, Poggio F, Vaglica M et al. News on the medical treatment of young women with early-stage HER2-negative breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17 (12): 1643–55.
51. Del Mastro L, Rossi G, Lambertini M et al. New insights on the role of luteinizing hormone releasing hormone agonists in premenopausal early breast cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2016; 42: 18–23.
52. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on ovarian suppression. *J Clin Oncol* 2016; 34 (14): 1689–701.
53. Bellet M, Gray KP, Francis PA et al. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the suppression of ovarian function trial (SOFT): the SOFT-EST substudy. *J Clin Oncol* 2016; 34 (14): 1584–93.
54. Woodruff TK, Smith K, Gradishar W. Oncologists' role in patient fertility care: a call to action. *JAMA Oncol* 2016; 2 (2): 171–2.
55. Turner NH, Partridge A, Sanna G et al. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in young breast cancer patients: the benefit remains uncertain. *Ann Oncol* 2013; 24 (9): 2224–35.
56. Del Mastro L, Lambertini M. Temporary ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone agonist during chemotherapy for fertility preservation: toward the end of the debate? *Oncologist* 2015; 20 (11): 1233–5.
57. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015; 372 (10): 923–32.
58. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S et al. Pregnancy after breast cancer: are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast* 2015; 24 (3): 201–7.
59. Lambertini M, Del Mastro L. Fertility preservation in BRCA-mutated breast cancer patients. *Breast Cancer Manag* 2016; 5 (2): 61–8.
60. Tiong V, Rozita AM, Taib NA et al. Incidence of chemotherapy-induced ovarian failure in premenopausal women undergoing chemotherapy for breast cancer. *World J Surg* 2014; 38: 2288–96.
61. Ganz PA, Land SR, Geyer CE Jr et al. Menstrual history and quality-of-life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABPB-30 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1110–6.
62. Sivasubramaniam PG, Zhang BL et al. Breast cancer disparities: A multicenter comparison of tumor diagnosis, characteristics, and surgical treatment in China and the U.S. *Oncologist* 2015; 20: 1044–50.
63. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007; 334 (7586): 194.
64. Lawrenz B, Henes M, Neunhoeffer E et al. Pregnancy after successful cancer treatment: what needs to be considered? *Onkologie* 2012; 35 (3): 128–32.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5388-3669>

Морозова Ксения Владимировна – канд. мед. наук, ассистент, ГБУЗ ГКБ №40.
E-mail: morozovadk@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3732-0070>

Julia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5388-3669>

Kseniia V. Morozova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №40.
E-mail: morozovadk@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3732-0070>

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019

Морфологические изменения в маточных трубах у больных с внематочной беременностью

Г.П. Титова¹, М.М. Дамиров^{1,2}, И.В. Анчабадзе¹, А.А. Медведев¹¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉ damirov@inbox.ru

Аннотация

Актуальность. Внематочная беременность относится к ургентным состояниям, связанным с возможностью развития внутрибрюшного кровотечения и летального исхода для женщины. В последние годы отмечается значительное возрастание частоты данной патологии. Однако остаются малоизученными морфологические изменения маточных труб у больных с этим заболеванием.

Цель. Изучить морфологические изменения в маточных трубах при различных вариантах клинического течения у больных с внематочной беременностью.

Материалы и методы. Морфологическое исследование выполнено у 130 больных, оперированных по поводу внематочной беременности с использованием лапароскопического метода. Проведено комплексное морфологическое исследование маточных труб, удаленных во время операции.

Результаты и обсуждение. Приведены данные морфологических изменений в маточных трубах у больных с внематочной беременностью. Имплантация плодного яйца в маточной трубе приводила к значительным изменениям ее макро- и микроструктуры, которые были обусловлены инвазией ворсин хориона и касались всех слоев стенки трубы, отличаясь лишь глубиной проникновения и распространенностью. Наибольшие морфологические изменения в различных отделах трубы были обнаружены со стороны эндосальпинкса.

Заключение. Совокупность морфологических изменений в разных слоях трубы определяла картину хронического неспецифического продуктивного эндомиосальпингита с деформацией просвета, послуживших одной из основных причин развития данного заболевания.

Ключевые слова: внематочная беременность, лапароскопия, морфологическое исследование.

Для цитирования: Титова Г.П., Дамиров М.М., Анчабадзе И.В., Медведев А.А. Морфологические изменения в маточных трубах у больных с внематочной беременностью. Гинекология. 2019; 21 (6): 26–30. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190751

Original Article

Morphological changes in the fallopian tubes in patients with ectopic pregnancy

Galina P. Titova¹, Mihail M. Damirov^{1,2}, Irina V. Anchabadze¹, Alexandr A. Medvedev¹¹Skifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia;²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉ damirov@inbox.ru

Abstract

Relevance. Ectopic pregnancy is an urgent condition which may lead to intraabdominal hemorrhage and woman death. In recent years, the frequency of this pathology is significantly increasing. However, morphological changes in the fallopian tubes in patients with this disease remain understudied.

Aim. To study morphological changes in the fallopian tubes in patients with ectopic pregnancy with various variants of the clinical course.

Materials and methods. The morphological study included 130 patients who had laparoscopic surgery for ectopic pregnancy. Comprehensive morphological study of the fallopian tubes removed during surgery was conducted.

Results and discussion. The article presents the morphological changes in the fallopian tubes in patients with ectopic pregnancy. Implantation of a fertilized egg in the fallopian tube led to significant changes in its macro- and microstructure, which were due to invasion of the chorionic villi and involved all layers of the tube wall, differing only in depth and prevalence. The most pronounced morphological changes in various segments of the tube were revealed in the endosalpinx.

Conclusion. The combination of morphological changes in different layers of the tube is related to a chronic non-specific productive endomyosalpingitis with luminal deformation, which was one of the main causes of this disease development.

Key words: ectopic pregnancy, laparoscopy, morphological study.

For citation: Titova G.P., Damirov M.M., Anchabadze I.V., Medvedev A.A. Morphological changes in the fallopian tubes in patients with ectopic pregnancy. Gynecology. 2019; 21 (6): 26–30. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190751

Введение

Внематочная (эктопическая) беременность – одно из наиболее грозных гинекологических заболеваний, требующих оказания неотложной медицинской помощи [1–3]. Трубная локализация является наиболее частой формой этой патологии [4–7]. Внематочная беременность относится к ургентным состояниям, связанным с возможностью развития внутрибрюшного кровотечения и летального исхода для женщины [3, 8, 9]. Внематочная беременность занимает одно из ведущих мест в структуре материнской смертности, стоит на первом месте как причина внутрибрюшного кровотечения и на втором месте в структуре острых гинекологических заболеваний [5, 10–12]. Пациентки с данной патологией составляют 2–12,6% от общего числа женщин, госпитализируемых в гинекологические стационары [2, 10].

Частота внематочной беременности не имеет тенденции к снижению и в настоящее время в 2 раза превышает показатель 30-летней давности [2, 4, 6, 12]. Так, если в середине XX в. частота данной патологии составляла 4,2–9,9 больных на 1 тыс. беременных женщин, то в последние годы она возросла до 18,8 случаев на 1 тыс. беременностей [5, 6, 9, 13–15].

Самым достоверным методом диагностики трубной беременности является морфологическое исследование удаленного органа при его гистологическом исследовании [16–18]. Однако до настоящего времени остаются малоизученными морфологические изменения маточных труб у больных с трубной беременностью. Анализ этих результатов может позволить клиницистам разрабатывать дифференцированный подход к оптимальным методикам лече-

ния у больных с разными вариантами клинического течения данной патологии.

Цель настоящего исследования – изучение морфологических изменений в маточных трубах при разных вариантах клинического течения у больных с трубной беременностью.

Материалы и методы

Морфологическое исследование выполнено у 130 больных, перенесших оперативное лечение по поводу трубной беременности с использованием лапароскопического метода. Проведено детальное морфологическое исследование всех маточных труб, удаленных во время операции.

При выполнении лапароскопии была диагностирована локализация плодместилища в разных отделах маточной трубы (см. таблицу).

Отмечено, что в большинстве случаев (108 – 83,1%) плодное яйцо располагалось в ампулярном отделе трубы. У 19 (14,6%) больных она локализовалась в истмическом отделе, где отмечались синюшного цвета утолщение данного участка, выраженное истончение и напряжение стенки трубы. У 3 (2,3%) пациенток была диагностирована интерстициальная локализация плодместилища – выявлено синюшно-багрового цвета патологическое утолщение одного из углов матки до 3,0 см в диаметре. Интерстициальная локализация трубной беременности представляла определенные сложности для выполнения лапароскопической операции. Этим больным было произведено лапароскопическое удаление трубы с иссечением угла матки с помощью биполярного инструмента и/или лигирующего и пересекающего эндоскопического инструмента с ножом LigaSure (диаметром 5 мм) с обязательным прошиванием иссеченной зоны с наложением 2–3 викриловых швов.

Морфологическую диагностику маточных труб проводили в соответствии с общепринятыми критериями [16–18]. Патологоанатомическое заключение включало указание на отдел трубы, в котором произошла имплантация, стадию развития и форму нарушения беременности. Определение точного места эктопической имплантации плодного яйца нередко было затруднено при массивном кровоизлиянии в просвет трубы и выраженной геморрагической инфильтрации элементов трофобласта. В таких случаях детально исследовали те участки стенки трубы, которые были наиболее плотно спаяны с прилежащим свертком крови, где была наиболее высока вероятность обнаружения ворсин хориона.

Определение стадии развития трубной беременности проводили на основании результатов клинического обследования, данных наружного осмотра удаленной трубы и ее гистологического исследования. Выполняли гистологиче-

Локализация трубной беременности Tubal pregnancy localization		
Отдел трубы	Число больных	%
Ампулярный	108	83,1
Истмический	19	14,6
Интерстициальный	3	2,3
Всего	130	100

ское исследование всех отделов маточной трубы как в зоне имплантации плодного яйца, так и вне ее. Кусочки ткани фиксировали нейтральным формалином, заливали в парафин, а полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином по Ван-Гизону и MSB-реакции на фибрин [17–19].

Результаты и обсуждение

Имплантация плодного яйца в маточной трубе приводила к значительным изменениям ее макро- и микроструктуры, которые были обусловлены инвазией ворсин хориона, формирующейся гематомой, нарушениями микроциркуляции, сопутствующими воспалительными и дистрофическими процессами.

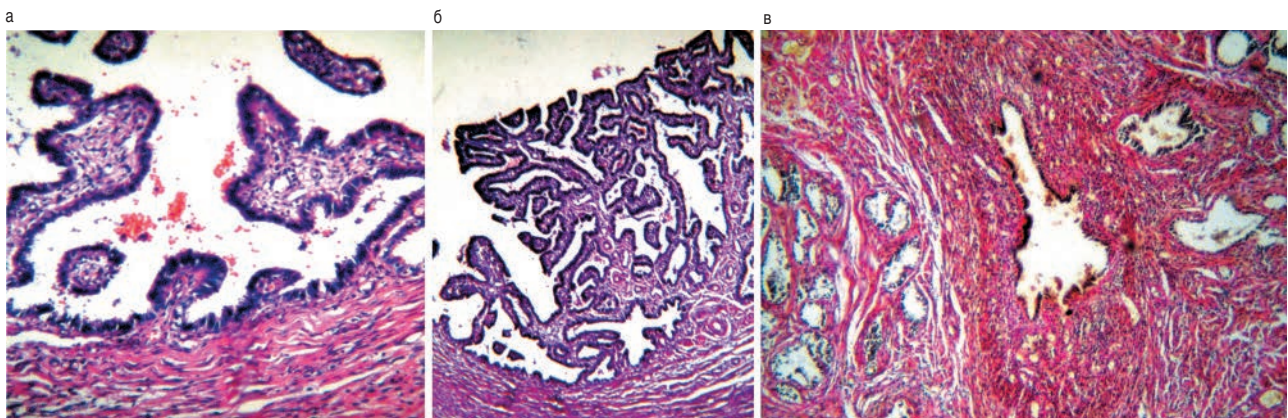
Макроскопической оценки подлежали маточные трубы, удаленные по поводу трубной беременности. Эти изменения касались зоны имплантации плодного яйца, нарушения целостности трубы и состояния трубы вне зоны имплантации. Макроскопически определяли локальное утолщение удаленных маточных труб, гиперемию и инъецирование серозного покрова с цианотичным оттенком над местом локализации плодного яйца, иногда определяли имбибицию тканей кровью на различном протяжении.

Макроскопические изменения маточных труб вне зоны имплантации состояли в укорочении трубы, диагностированных сращениях по серозному слою с формированием изгибов в виде «двустволок», выявлении обрывков спаек на серозном отделе.

Гистологическая картина трубной беременности характеризовалась наличием в расширенном пространстве трубы элементов плодного яйца, тканей трофобласта, сгустков крови. В ряде случаев ворсины хориона были связаны со складками слизистой оболочки, прорастая в стенку трубы, или располагались свободно в свежей или гемолизированной крови. В сравнении с маточной беременностью количество хориальных ворсин в эктопическом трофобласте было значительно уменьшено, причем большая часть из них была с явлениями гиалиноза. Хориальная ткань была незрелая, встречались плотные тяжи синцитио- и цитотрофобласта с лакунарными пространствами.

Рис. 1. Гистологические изменения эндосальпинкса в истмическом отделе маточной трубы: урежение, укорочение (а), сращение по верхушкам складок эндосальпинкса с формированием петлистей сети (б) и полной атрофией складок (в) с инвагинацией желез в миосальпинкс; а, б – окр. гематоксилином и эозином, в – окр. по Ван-Гизону; а – $\times 100$, б, в – $\times 34$.

Fig. 1. Histological changes of the endosalpinx in the isthmus segment of the fallopian tube: reduction, shortening (a), fusion along the tops of endosalpinx folds with forming the loop network (b) and complete atrophy of the folds (c) with invagination of the glands into the myosalpinx; a, b – hematoxylin-eosin staining, c – Van Gieson staining; a – $\times 100$, b, c – $\times 34$.



Гистологическое изучение серийных срезов маточной трубы вне зоны имплантации плодного яйца выявило изменения со стороны эндосальпинкса, миосальпинкса, серозного слоя и мезосальпинкса. Совокупность морфологических изменений в разных слоях трубы определяла картину хронического неспецифического продуктивного сальпингита.

Следует отметить, что морфологически наибольшие изменения в различных отделах трубы были обнаружены со стороны эндосальпинкса. Как правило, это были разной степени выраженности деформация и склероз складок эндосальпинкса, сужение просвета трубы, формирование железистых инвагинатов в мышечный слой и наличие дополнительных просветов трубы.

Для истмического отдела трубы был характерен хорошо выраженный мышечный циркулярный слой, выполняющий функцию сфинктера, и слабо выраженный слой слизистой оболочки с малочисленными уплощенными складками. В истмическом отделе трубы определяли как укорочение, так и гипертрофию складок эндосальпинкса со склерозом стромы, сращениями между верхушками складок, формирование петливой сети с щелевидными просветами между складками, а также атрофию складок эндосальпинкса с наличием инвагинатов желез с их кистозным расширением в миосальпинксе (рис. 1).

В случаях прогрессирования атрофических процессов в эндосальпинксе слизистая оболочка ампулярного отдела трубы приобретала вид коротких грубых складок со склерозом их стромы, гиалинозом стенок артериальных сосудов или подвергалась полной перестройке в виде подушкообразных утолщений с наличием разных по форме желез в толще. Это приводило к резкому сужению их просвета (рис. 2). В таких случаях деформированный щелевидный просвет трубы препятствовал прохождению оплодотворенной яйцеклетки.

Склеротически-деформирующие процессы эндосальпинкса сочетались с разными по характеру и степени выраженности изменениями в миосальпинксе. В ряде случаев это был заместительный склероз с атрофией мышечной ткани, в других, наоборот, отмечали утолщение стенки трубы за счет фрагментации и гипертрофии мышечных волокон в сочетании с межмышечным склерозом. Во всех случаях склеротических изменений в мышечном слое наблюдали признаки хронического воспаления. Они проявлялись в виде диффузной или периваскулярной лимфо-плазмноклеточной инфильтрации, распространяющейся на наружные отделы стенки, или сочетались с воспалением в строме складок эндосальпинкса (рис. 3).

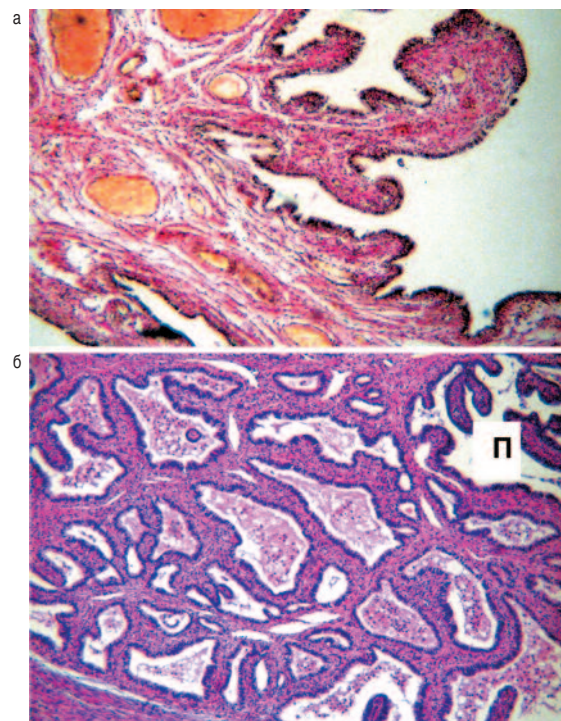
Последствия хронического воспаления в мышечном слое сопровождалось неравномерным распределением его волокон. Гипертрофированные участки чередовались с атрофичными, между ними располагались разной толщины соединительнотканые прослойки. На этом фоне диагностировали склероз части сосудов с циркулярным развитием соединительной ткани с замещением гладкомышечных элементов.

Преимущественно воспалительные изменения (в виде диффузной и крупноочаговой периваскулярной инфильтрации) были обнаружены в серозном слое трубы и фиброзно-жировой ткани мезосальпинкса. Как известно, в норме фимбриальный отдел трубы со стороны слизистой оболочки отличается хорошо выраженной складчатостью. В удаленных трубах нами были обнаружены деформирующие изменения складок эндосальпинкса при сохранении достаточно широкого просвета маточных труб. Морфологически дезорганизация эндосальпинкса проявлялась в виде огрубения, укорочения, уплощения складок, склероза их стромы, при сохранении или отсутствии признаков хронического воспаления в их соединительнотканной строме. На отдельных участках труб были видны древовидно ветвящиеся складки при полной или частичной атрофии их на других участках по периметру.

Наряду с морфологическими проявлениями хронического деформирующего эндо-миосальпингита были обна-

Рис. 2. Морфология слизистой оболочки ампулярного отдела маточной трубы: а – крупные, грубые складки эндосальпинкса, окр. по Ван-Гизону, $\times 100$; б – щелевидный просвет (П) трубы с короткими складками эндосальпинкса, подушкообразным утолщением слизистой оболочки с железами в толще, окр. гематоксилином и эозином, $\times 34$.

Fig. 2. Morphology of the mucous membrane of the ampulla segment of the fallopian tube: а – large, rough folds of the endosalpinx, Van Gieson staining, $\times 100$; б – slit-like lumen (P) of the tube with short folds of the endosalpinx, pincushion-like thickening of the mucous membrane with glands in the thickness, hematoxylin-eosin staining, $\times 34$.



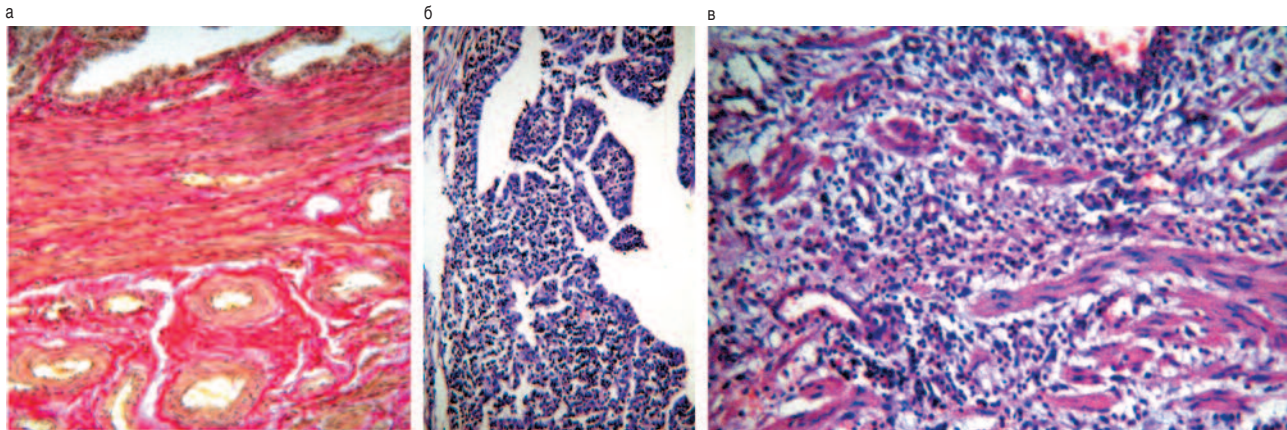
ружены разные по степени выраженности и распространенности признаки хронического перисальпингита. В одних случаях они сочетались с изменениями всех слоев стенки, в других – с изменениями эндосальпинкса, в третьих – носили изолированный характер. Сращения по серозно-мышечному слою отдельных участков трубы формировали нерасправляющиеся изгибы 90–180°, что на поперечных срезах приобретало вид «двустволки». Гистологически в зоне сращения отсутствовал слой мезотелия, а мышечные слои были разделены разной толщины прослойкой рыхлой соединительной ткани. Наряду с серозными сращениями труб определяли и другие морфологические изменения серозного слоя. Диагностировали реактивную гиперплазию мезотелия или его плоскоклеточную метаплазию, инвагинацию мезотелия в серозный слой с формированием инклюзионных микрокист, а также наличие коротких или широких фиброзных спаек. Следует заметить, что во всех случаях те или иные проявления перисальпингита сочетались с признаками хронического воспаления в серозном слое трубы, а иногда и распространялись на брыжейку трубы. Во всех случаях преобладали признаки периваскулярного воспаления в виде рыхлых или плотных лимфо-плазмноклеточных инфильтратов.

В 15% случаев развитие повторной трубной беременности определяли в контрлатеральной трубе. Морфологические изменения в этих трубах не отличались от таковых при первичной трубной беременности.

Изменения маточных труб в зоне имплантации плодного яйца были достаточно полиморфны по глубине распространенности цитотрофобластической инвазии, степени геморрагического пропитывания, гестационной перестройки стенок артерий и вен, развивающихся на фоне склеротических, деформирующих и воспалительных изменений всех слоев стенки трубы. Во всех случаях трубной беременности первоначально цитотрофобластическая ин-

Рис. 3. Морфологические изменения эндомиосальпинкса: а – истончение и заместительный склероз миосальпинкса, окр. по Ван-Гизону, $\times 100$; б – лимфо-плазмноклеточная воспалительная инфильтрация стромы отекающих ворсин эндосальпинкса, окр. гематоксилином и эозином, $\times 100$; в – разобщение мышечных волокон клетками воспалительного инфильтрата, окр. гематоксилином и эозином, $\times 250$.

Fig. 3. Morphological changes in the endomyosalpinx: a – thinning and replacement sclerosis of the myosalpinx, Van Gieson staining, $\times 100$; b – lympho-plasma cell inflammatory infiltration of the stroma of edematous villi of the endosalpinx, hematoxylin-eosin staining, $\times 100$; c – uncoupling of muscle fibers by cells of inflammatory infiltrate, hematoxylin-eosin staining, $\times 250$.



вазия захватывала эндосальпинкс, приводя к очаговому полному или циркулярному по всему периметру трубы разрушению складок слизистой оболочки (рис. 4, а). Такая же закономерность инвазии была отмечена и в миосальпинксе. В большей части наблюдений цитотрофобластическая инвазия миосальпинкса распространялась на всю толщу стенки, разобщая, разволокняя мышечные волокна или полностью лизируя их (рис. 4, б). В таких случаях только сохранившийся серозный слой, часто с массивным геморрагическим пропитыванием, поддерживал целостность трубы. Однако такая закономерность прослеживалась не везде. Часто цитотрофобластическая инвазия, захватывающая эндосальпинкс и внутренние слои миосальпинкса, сопровождалась гестационной перестройкой стенок кровеносных сосудов с цитотрофобластической инвазией в просвет сосудов, приводя к деструкции кровеносных сосудов и развитию разных по масштабу и распространенности внутристеночных кровоизлияний. В участки миосальпинкса мигрировали структуры цитотрофобласта, ворсы хориона (рис. 4, в, г). Часто внутристеночные кровоизлияния расслаивали мышечный или субсерозный слои трубы, приобретая вид муфтообразного циркулярного кровоизлияния. Разрывы стенки маточной трубы (вторичные) в этих случаях возникали на фоне сочетания как цитотрофобластической инвазии, так и кровоизлияний.

Изучение маточной трубы в случаях полного трубного аборта, как правило, не выявляло зон первичной имплантации или децидуальной перестройки эндосальпинкса. Под-

тверждением полного трубного аборта являлось обнаружение элементов плацентарной ткани в свертках крови, удаленной из брюшной полости. Отсутствие прямых и косвенных признаков беременности в маточной трубе можно объяснить лишь первоначальной имплантацией в пределах эндосальпинкса и регенерацией слизистой оболочки после выброса плодного яйца в брюшную полость. Об определенной давности полного аборта гистологически можно было судить по степени некротических изменений плацентарной ткани в свертках крови, удаленных из брюшной полости, а также процессов организации крови самих свертков.

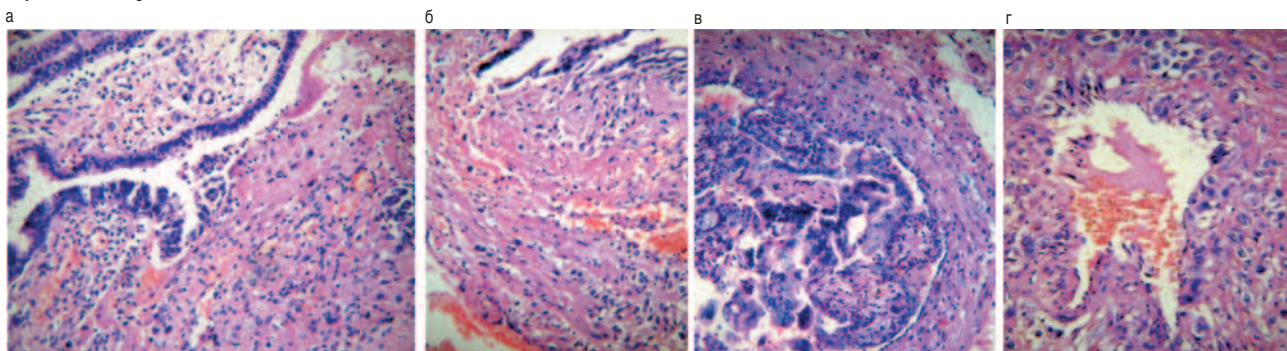
Заключительным этапом микроскопического исследования маточных труб являлось определение степени выраженности сосудисто-клеточной реакции, которая возникала в ответ на деструктивно-геморрагические осложнения в зоне роста ворсин хориона.

Постоянной формой местного тканевого ответа на эктопическую беременность являлась гистиоцитарно-макрофагальная и мастоцитарная реакция, на фоне которой нередко возникала картина экссудативного воспаления в связи с восходящим инфицированием поврежденной трубы патогенными или условно-патогенными микроорганизмами. Развитие и тяжесть воспалительного процесса зависели от глубины деструкции стенки трубы, степени некротических изменений плодного яйца, наличия перитубарной гематомы и давности заболевания.

При разрыве стенки трубы был характерен очаговый серозный сальпингит, тогда как при трубном аборте чаще

Рис. 4. Особенности морфологических изменений в маточной трубе в зоне имплантации плодного яйца: а – разрушение складки эндосальпинкса клетками цитотрофобласта; б – цитотрофобластическая инвазия миосальпинкса с полным замещением мышечных волокон; в – гигантские клетки цитотрофобласта в просвете вены; г – гестационная перестройка стенки вены; окр. гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Fig. 4. Features of morphological changes in the fallopian tube in the implantation zone of fertilized egg: a – destruction of the endosalpinx fold by cytotrophoblast cells; b – cytotrophoblastic invasion of the myosalpinx with complete replacement of muscle fibers; c – giant cells of the cytotrophoblast in the vein lumen; g – gestational restructuring of the vein wall; hematoxylin-eosin staining, $\times 100$.



возникал диффузный серозный эндосальпингит или серозно-фибринозный перисальпингит.

Таким образом, во всех случаях трубной беременности имплантация плодного яйца сопровождалась инвазией цитотрофобласта и синцитиотрофобласта и касалась всех слоев стенки, отличаясь лишь глубиной проникновения и распространенностью. Анатомо-морфологические особенности строения маточных труб, а главное, строение эндосальпинкса с отсутствием в нем цитогенной стромы обуславливало глубокую инвазию в миосальпинкс и субсерозные отделы трубы, создавая возможность разрыва стенки в этой зоне.

Морфологическое изучение маточных труб, удаленных по поводу трубной беременности, в большинстве наблюдений выявило наличие деформирующего продуктивного эндомиосальпингита с деформацией просвета, текущим хроническим воспалительным процессом с перисальпингитом, послуживших одной из основных причин развития данного заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Айламазян Э.К., Рябцева И.Т. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии. 2-е изд., доп. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Издательство НГМА, 2003.
[Aylamazyan E.K., Ryabtseva I.T. Emergency care in extreme conditions in gynecology. 2nd ed., Ext. Moscow: Medical book; Nizhny Novgorod: Publishing House NGMA, 2003 (in Russian).]
2. Кулаков В.И. Экстренная хирургическая помощь в гинекологии. В кн.: Прилепская В.Н. Поликлиническая гинекология (клинические лекции). М.: Медпресс-информ, 2006; с. 587–93.
[Kulakov V.I. Emergency surgical care in gynecology. In: Prilepskaya V.N. Outpatient gynecology (clinical lectures). Moscow: Medpress-inform, 2006; p. 587–93 (in Russian).]
3. Пирлман М., Титиналли Дж., Дин П. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии: диагностика и лечение. М.: БИНОМ; Лаборатория знаний, 2009.
[Pirlman M., Titinally J., Dean P. Emergency conditions in obstetrics and gynecology: diagnosis and treatment. Moscow: BINOM; Knowledge Laboratory, 2009 (in Russian).]
4. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Белоцерковцева Л.Д. Внематочная беременность. М.: Медицина, 2001.
[Strizhakov A.N., Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Belotserkovtseva L.D. Ectopic pregnancy. Moscow: Medicine, 2001 (in Russian).]
5. Дамиров М.М., Титова Г.П., Анчабадзе И.В., Медведев А.А. Внематочная беременность. М.: БИНОМ, 2019.
[Damirov M.M., Titova G.P., Anchabadze I.V., Medvedev A.A. Ectopic pregnancy. Moscow: BINOM, 2019 (in Russian).]
6. Селезнева Н.Д. Неотложная помощь в гинекологии. 2-е изд. М.: Медицина, 1986.
[Selezneva N.D. Emergency care in gynecology. 2nd ed. Moscow: Medicine, 1986 (in Russian).]
7. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. N Engl J Med 2009; 361 (4): 379–87.
8. Kulp JL, Barnhart KT. Ectopic pregnancy: diagnosis and management. Womens Health (Lond Engl) 2008; 4: 79–87.
9. Адамян Л.В. Внематочная (эктопическая) беременность: клинические рекомендации (Протокол лечения). М., 2017.
[Adamyan L.V. Ectopic (ectopic) pregnancy: clinical recommendations (treatment protocol). Moscow, 2017 (in Russian).]
10. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
[Kulakov V.I., Manukhin I.B., Savelyeva G.M. Gynecology: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian).]
11. Косаченко А.Ж. Современная концепция оказания помощи больным с острыми гинекологическими заболеваниями с учетом отдаленных результатов лечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005.
[Kosachenko A.Zh. Sovremennaya kontseptsia okazaniia pomoshchi bol'nym s ostrymi ginekologicheskimi zabolevaniyami s uchetom otdalennykh rezul'tatov lecheniia. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2005 (in Russian).]
12. Серов В.Н., Кира Е.Ф. Гинекология: руководство для врачей. М.: Литтерра, 2008.
[Sero V.N., Kira E.F. Gynecology: a guide for doctors. Moscow: Litterra, 2008 (in Russian).]
13. Айламазян Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы. Практическое руководство для врачей. 3-е изд., доп. М.: МЕД-пресс-информ, 2007.
[Aylamazyan E.K. Gynecology from puberty to postmenopause. A practical guide for doctors. 3rd ed., Ext. Moscow: MEDpress-inform, 2007 (in Russian).]
14. Баранов А.Н., Истомина Н.Г. Эктопическая беременность. Методические рекомендации. СПб.: Н-Л, 2010.
[Baranov A.N., Istomina N.G. Ectopic pregnancy. Guidelines. Saint Petersburg: N-L, 2010 (in Russian).]
15. Chandrasekhar C. Ectopic pregnancy: a pictorial review. Clin Imaging 2008; 32 (6): 468–73.
16. Кириченко А.К. Морфогенез цитотрофобластической инвазии при маточной и трубной беременности. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005.
[Kirichenko A.K. Morfogenez tsitotrofoblasticheskoi invazii pri matochnoi i trubnoi beremennosti. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2005 (in Russian).]
17. Серов В.Н., Звенигородский И.Н. Диагностика гинекологических заболеваний с курсом патологической анатомии. М.: БИНОМ; Лаборатория знаний, 2003.
[Sero V.N., Zvenigorodskiy I.N. Diagnosis of gynecological diseases with a course of pathological anatomy. Moscow: BINOM; Knowledge Laboratory, 2003 (in Russian).]
18. Хмельницкий О.К. Патология маточных труб. В кн.: Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. СПб.: СОТИС, 1994; с. 286–333.
[Khmel'nitskii O.K. Pathology of the fallopian tubes. In: Pathomorphological diagnosis of gynecological diseases. Saint Petersburg: SOTIS, 1994; p. 286–333 (in Russian).]
19. Лилли Р. Патологическая техника и практическая гистохимия. Пер. с англ. М.: Мир, 1969.
[Lilly R. Pathological technique and practical histochemistry. Translate from English. Moscow: Mir, 1969 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Титова Галина Павловна – д-р мед. наук, проф., глав. науч. сотр. отд. патологической анатомии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Дамиров Михаил Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. научным отд-нием острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», проф. каф. акушерства и гинекологии стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: damirov@inbox.ru

Анчабадзе Ирина Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Медведев Александр Александрович – зав. отд-нием острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Galina P. Titova – D. Sci. (Med.), Prof., Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine

Mikhail M. Damirov – D. Sci. (Med.), Prof., Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: damirov@inbox.ru

Irina V. Anchabadze – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine

Alexandr A. Medvedev – Department Head, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019

Метаболизм эстрогенов: почему так важно сохранять равновесие?

О.В. Якушевская^{✉1}, С.В. Юренева¹, А.Э. Протасова^{2–4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

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

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

✉aluckyone777@gmail.com

Аннотация

Цель. Провести анализ и систематизировать имеющуюся информацию относительно патогенетических механизмов гормонального канцерогенеза.

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. В настоящее время термин «эстрогены» достаточно часто употребляется в контексте гормонального канцерогенеза. По мнению большинства исследователей, осознание его тонкостей не должно укладываться в узкие рамки рецептор-опосредуемой пролиферации, индуцируемой эстрогенами в тканях-мишенях. Понятие «эстробиом» как совокупность всех механизмов, обеспечивающих реализацию эффектов эстрогенов, должно включать в себя не только сами гормоны и «родные» рецепторы, но и ферменты, участвующие в их синтезе, метаболиты эстрогенов, микробиоту кишечника, а также генетические и эпигенетические факторы.

Заключение. При анализе онкологического риска необходимо комплексно оценивать предрасполагающие факторы и гормонально-метаболические предпосылки развития неопластического процесса.

Ключевые слова: гормональный канцерогенез, эстрогены, метаболиты эстрогенов, рецепторы эстрогенов, микробиота.

Для цитирования: Якушевская О.В., Юренева С.В., Протасова А.Э. Метаболизм эстрогенов: почему так важно сохранять равновесие? Гинекология. 2019; 21 (6): 31–35. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190752

Review

Estrogen metabolism: why it's so crucial to keep the balance?

Oksana V. Yakushevskaya^{✉1}, Svetlana V. Yureneva¹, Anna E. Protasova^{2–4}

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

³Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

✉aluckyone777@gmail.com

Abstract

Aim. To analyze and systematize the available information on pathogenetic mechanisms of hormonal carcinogenesis.

Materials and methods. The review includes data from foreign articles published in PubMed and Medline and national works posted on elibrary.ru over the past 20 years.

Results. Currently, the term "estrogen" is often used in the context of hormonal carcinogenesis. According to most researchers, it should not fit into the narrow framework of receptor-mediated proliferation induced by estrogens in target tissues. The concept of "estrobiome" as a combination of all mechanisms providing the realization of estrogen effects should include not only hormones and "native" receptors themselves, but also the enzymes involved in their synthesis, estrogen metabolites, intestinal microbiota, as well as genetic and epigenetic factors.

Conclusions. When analyzing cancer risk, it is necessary to comprehensively assess contributing factors and hormonal-metabolic preconditions for neoplastic process.

Key words: carcinogenesis, estrogen, estrogen metabolites, estrogen receptors, microbiome.

For citation: Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V., Protasova A.E. Estrogen metabolism: why it's so crucial to keep the balance? Gynecology. 2019; 21 (6): 31–35. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190752

Гормоны являются частью многокомпонентной системы, реализующей межклеточные взаимодействия. Скорость синтеза и секреции гормона эндокринной железой, связь с транспортными белками плазмы, сосудистая проницаемость, а также скорость и направленность его метаболических превращений определяют уровень гормональной нагрузки. Женский организм в течение всей жизни находится в условиях «нагрузки» эстрогенами. Эстрогены, циркулирующие в плазме, представлены эстроном (Е1), эстрон сульфатом (Е1S), эстрадиолом (Е2) и эстриолом (Е3). Практически весь Е3 продуцируется плацентой во время беременности. Отдельно необходимо выделить эстерол (Е4), синтезирующийся в печени плода женщины во время беременности. Это эстроген обладает низким сродством к ядерным рецепторам эстрогенов (ЕR). Большинство авторов полагают, что Е4 может рассматриваться в качестве потенциального селективного модуля-

тора ER с возможным применением в клинической практике у женщин [1]. В яичниках продуцируется более 95% циркулирующего Е2 и 50% Е1. Остальная их часть конвертируется в периферических тканях (синцитиотрофобласт плаценты, фибробласт жировой ткани и кожи, остеобласты и хондроциты, нейроны, астроциты, мышечные клетки, молочная железа) [1]. Метаболическая активность эстрогенов имеет обратную зависимость от сродства гормона к глобулину, связывающему половые стероиды, и/или содержания альбумина. Основная часть Е2 связана с альбумином (60%) и глобулином, связывающим половые стероиды (38%). Приблизительно 2% Е2 находится в активном (несвязанном) состоянии. Эта форма диффундирует в клетки-мишени, где связывается с «родными» рецепторами и проводит сигнал геномным и негеномным путями.

Е2 является самым мощным из трех основных эстрогенов. Он связывается непосредственно со своим рецепто-

бренные (mERs). Кроме того, существуют их сплайсинговые варианты (подтипы). Классический путь активации ER основан на непосредственном их взаимодействии с лиганд-связывающим доменом. После активации ER связывается с эстроген-чувствительным элементом (estrogen response element – ERE) или альтернативным регуляторным элементом, локализованным в области промоторной части генов. ER могут изменять активность генов через другие транскрипционные элементы (Sp1, Jun, Fos, NFkB) без предварительного связывания ER с ERE [12]. Активация генов через ядерный путь передачи сигналов ER сопровождается образованием кинетически стабильных комплексов рецептор–кофактор и инициацией более устойчивого и длительного ответа. Мутации в ядерных рецепторах сопровождаются нарушениями гормональной регуляции и ассоциируются с развитием опухолей. В настоящее время выделено более 1 тыс. эстроген-чувствительных генов [13], которые характеризуются наличием специфических регуляторных элементов в области своих промоторов и, соответственно, могут быть активированы или подавлены эстрогенами.

Неклассический путь регуляции генетической транскрипции требует участия определенных коактиваторов (например, AP1, 2, activator protein, – регуляторный элемент транскрипционных факторов семейства Jun/Fos), без участия ДНК-связывающего домена ER [12].

Негеномные (быстрые) эффекты осуществляются независимо от транскрипционных генетических процессов и объясняются наличием mERs, которые в основном являются G-белковыми рецепторами (серпентиновые R). G-белки – универсальные посредники в передаче гормональных сигналов от рецепторов клеточной мембраны к эффекторным белкам, вызывающим конечный клеточный ответ (Gs стимулируют, Gi ингибируют аденилатциклазу). Варианты реакции аденилатциклазы на гормональную стимуляцию в опухолевой и предопухолевой ткани также разнообразны – от ее ослабления до развития гиперответа. Баланс в соотношении эстрогенных и антиэстрогенных свойств у целого ряда соединений с остаточной эстрогенной активностью может определяться цАМФ-зависимым фосфорилированием клеточных белков. Мембранные рецепторы обеспечивают быструю передачу сигнала также за счет активации каскада митоген-активируемых протеинкиназ [14]. Мутация генов, кодирующих α -субъединицы G-белков, нередко рассматривается как пусковой механизм опухолевого роста [15], что свидетельствует о разнообразии форм и способов вовлечения систем поддержания тканевой чувствительности к гормонам в процесс канцерогенеза.

После открытия ER β представления о сигнальных путях эстрогенов значительно изменились. Эффект эстрогенов часто проявляется как балансирующее действие между ER α и ER β , где ER α играет проактивную роль, а ER β имеет ингибирующую (подавляющую) функцию. Результаты многочисленных исследований позволили считать, что дисбаланс в экспрессии ER α /ER β является предпосылкой к прогрессии эстрогенозависимых опухолей [16]. ER могут оказывать влияние на свою собственную экспрессию, и подобная ауторегуляция, как полагают, способна приводить к накоплению этих рецепторов в ряде тканей-мишеней с последующей гиперреактивацией соответствующей сигнальной системы [17].

Таким образом, существует лигандзависимая (стероидергическая) и лиганднезависимая (пептидергическая) стимуляция ER. Исследования, которые затрагивают более осязаемые изменения генов рецепторов, в частности по типу делеций, до сих пор обсуждались в отношении уже сформировавшихся новообразований, а изучение аллельного полиморфизма тех же генов пока не дало статистически достоверных результатов. Нарушения регуляции на всех уровнях передачи сигнала от пептидных гормонов до ростовых факторов выявляются при неопластической трансформации значительно чаще, чем мутации генов.

Технология иммуногистохимического определения рецепторного статуса опухолей хорошо отработана и ши-

роко применяется в онкологической практике. Однако экспрессия рецепторов не должна относиться к шаблонным прогностическим маркерам, т.к. результаты некоторых исследований носят противоречивый характер. Например, как в опухолях, так и в неизменной ткани молочной железы может быть обнаружено от 3 до 5 изоформ ER β [18]. При немелкоклеточном раке легкого ER β выступают в качестве промотора роста опухоли [19]. Степень вовлечения эстрогенов в стромальные изменения, иммунологический ответ и механизмы метастазирования относятся к перспективным направлениям в изучении гормонального канцерогенеза.

Иммуногистохимический анализ неизменной ткани должен служить отправной точкой для решения вопроса о роли тканевой чувствительности к гормонам в развитии злокачественных новообразований [20]. В рамках обсуждения гормонального канцерогенеза следует отметить не только качественные изменения состояния стероидных рецепторов, но и количественные сдвиги. Число ER особенно важно в случае резких изменений концентрации лиганда. При длительном дефиците эстрогенов ER меняются «качественно», становясь более чувствительными к собственным гормонам, обеспечивая селективную активацию лишь определенных генов. Поддержание оптимальных уровней эстрогенов (состояние эу-эстрогемии) при своевременном начале МГТ позволяет сохранить функциональную плотность и чувствительность ER и, соответственно, получить максимальный протективный эффект в отношении общего метаболизма, костной ткани, сосудистой стенки, центральной нервной системы [21].

В настоящее время существует потребность в эстрогенах с благоприятным фармакологическим профилем (усиленный протективный эффект в отношении метаболизма и сердечно-сосудистой системы в период менопаузы и отсутствие стимулирующего канцерогенного влияния) [22, 23]. Появилась информация о разработке структурно новых эстрогенов (Иллинойский университет Урбан-Шампейн, США), которые активируют избирательные сигнальные пути ER и инициируют благоприятные плеiotропные эффекты со стороны тканей-мишеней. Посредством структурного изменения эстрогенных лигандов была уменьшена аффинность связывания с ядерными ER и сохранены основные химические и физические свойства эстрогенов. Автором был сформирован **Pathway Preferential Estrogens (PaPE)** – преимущественный путь эстрогенной стимуляции посредством передачи сигналов через мембранные ER. PaPE обеспечивает генетическую регуляцию клеточных и биологических процессов, не касающихся репродуктивных органов на модели животных. В будущем, после дополнительных исследований, эстрогены с мембранным преференциальным путем сигнализации перспективны для использования в качестве МГТ у постменопаузальных женщин [24].

Микробиом кишечника. Имеющиеся современные знания не позволяют найти объяснение, например, почему не у всех заядлых курильщиков развивается рак легких, не все пациенты с инфекционным гепатитом В в перспективе имеют злокачественные опухоли печени и не у всех женщин прогрессируют эстрогенозависимые онкологические заболевания. С разработкой новых научных инструментов растет интерес к установлению роли микробиома в развитии неопластического процесса. Число бактериальных клеток, живущих в нашем пищеварительном тракте, в 10 раз превосходит число клеток, из которых состоит наше тело. Соотношение, безусловно, впечатляющее. Однако возникает вопрос, какую роль они играют в нашей жизни? Инициальная колонизация человека происходит сразу после рождения. Большая часть бактериальной популяции остается существовать с человеком в течение всей жизни, только незначительная часть подвергается изменениям. Виром человека представлен стойкими колонизирующими популяциями вирусов, которые изучены пока недостаточно. Каждая анатомическая ниша характеризуется своей микробной композицией, эволюционирующей в течение

жизни, но амплитуда этих преобразований пока неизвестна. Отдельные микроорганизмы микробиома могут конкурировать и сотрудничать друг с другом, а их метаболитом характеризуется функциональной и генетической пластичностью [25, 26].

Метаболизм эстрогенов в определенной степени опосредован работой эстроболома – специфических колоний бактерий, отвечающих за уровни рециркулируемых эстрогенов. Метаболизм эстрогенов осуществляется в фекальном экстракте *ex vivo* и включает процессы восстановления, окисления, образование E2 из E1, а также эстрадиола 3-глюкуронида и E1 (из E2 и E13-S) и E3 (из 16 α -ОН-E1). Сокращение популяции специфических кишечных бактерий у человека, например при приеме антибактериальных препаратов, способствует увеличению экскреции конъюгированных эстрогенов с калом и снижению экскреции с мочой [25].

Наличие функционально отличных паттернов, влияющих на состав бактериальных сообществ кишечника, привело к необходимости проведения более широкой категоризации филогенетических энтеротипов. Генетические особенности и факторы окружающей среды определяют функциональное состояние микробиоты, соответственно, модулируют онкологические риски в первую очередь рака эндометрия (1-го типа), молочной железы (люминальные подтипы) и некоторых гистологических типов рака яичников [27].

Бактерии, живущие в человеческом организме, поглощают любые питательные вещества, попадающиеся им на пути (будь это пища, съеденная человеком, или лекарство, которое он принял). Но подобная пищевая «универсальность» может стать настоящей проблемой, если микроорганизмы метаболизируют лекарства в бесполезные или даже ядовитые вещества. Высокий метаболизм представителей микробиоты ассоциирован с высоким уровнем активности β -глюкуронидазы и, соответственно, с синтезом β -глюкуронида. Это определяет склонность к реабсорбции токсических субстанций, входящих в состав каловых масс, и повышению онкологических рисков. Создание и поддержание микробиоты с уменьшенной деконъюгационной активностью позволит снизить риски эстрогенопосредованного канцерогенеза [25].

Заключение

При обсуждении современных аспектов гормонального канцерогенеза, как правило, чаще подразумевается ситуация гиперстимуляции эстрогенами. В рамках неблагоприятного влияния эстрогенов принято выделять две основные концепции: промоторную (физиологическую) и генотоксическую. Их основные элементы – стимуляция пролиферации и генотоксическое/мутагенное повреждение ДНК клеток под влиянием гормона – способны комбинироваться между собой. Изучение качественных сдвигов в гормонообразовании является одним из важных этапов в развитии представлений о механизмах опухолевого роста, индуцированного гормонами и гормоноподобными факторами. Однако гормональный канцерогенез и события, к нему предрасполагающие, – несомненно, результат комплексных и многокомпонентных процессов.

В настоящее время в процесс реализации эстрогенного влияния вовлечены разные механизмы, при доминировании которых в определенных условиях возникают предпосылки к неопластическому процессу. Провести параллель между изменениями в нормальных тканях и их предрасположенностью к опухолевому росту пока не представляется возможным, и имеющиеся данные не позволяют сделать окончательных выводов. Поэтому определение явного фенотипического эквивалента измененной тканевой реакции на гормон, который стал бы специфическим диагностическим маркером, является приоритетным направлением в изучении гормонального канцерогенеза.

Анализируя каждую клиническую ситуацию, связанную с неопластическим процессом, необходимо понимать, что каждая опухоль имеет свою индивидуальную предысторию

и сценарий развития. Любая опухоль – это результат системных патологических перестроек организма. Многосторонняя оценка и соответствующее осознание полиэтиологического и многоступенчатого характера канцерогенеза позволят в будущем отойти от шаблонных представлений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Сметник В.П. Эстрогены: от синтеза до клинического применения. М.: Практическая медицина, 2012. [Smetnik V.P. Estrogens: from synthesis to clinical use. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2012 (in Russian).]
2. Barnes RB, Levrant SG. In: Treatment of the postmenopausal women. Basic and clinical aspects, 3d edn. By R.A.Lobo, 2007; p. 767–77.
3. Santen R, Song R, Zhang Z, Kumar R. Adaptive hypersensitivity to estrogen: mechanisms for superiority of aromatase inhibitors over selective estrogen receptor modulators for breast cancer treatment and prevention. *Endoc-Relat Cancer* 2003; 10: 111–30.
4. Hecker M, Park JW. Effects of atrazine on CYP19 gene expression and aromatase activity in testes and on plasma sex steroid concentrations of male African clawed frogs. *Toxicol (United States)* 2005; 86 (2): 273–80.
5. Yao J, Li Y, Chang M et al. Catechol estrogen 4-hydroxyequilenin is a substrate and an inhibitor of catechol-O-methyltransferase. *Chem Res Toxicol (United States)* 2003; 16 (5): 668–75.
6. Matthews CE, Fowke JH, Dai Q, Leon Bradlow H. Physical activity, body size, and estrogen metabolism in women. *Cancer Causes Control (Netherlands)* 2004; 15 (5): 473–81.
7. Lee JR, Zava D, Hopkins V. What your doctor may not tell you about breast cancer. How hormone balance may save your life. Warner Books, Inc., New York, NY, 2002.
8. Samavat H, Kurzer MS. Estrogen Metabolism and Breast Cancer. *Cancer Lett* 2015; 356: 231.
9. Lakhani NJ, Sarkar MA. 2-methoxyestradiol, a promising anticancer agent. *Pharmacother* 2003; 23: 165–72.
10. Lavigne JA, Goodman JE, Fonong T. The effects of catechol-O-methyltransferase inhibition on estrogen metabolite and oxidative DNA damage levels in estradiol-treated MCF-7 cells. *Cancer Res* 2017; 61: 488–94.
11. Arslan AA, Shore RE, Afanasyeva Y, Koenig KL. Circulating estrogen metabolites and risk for breast cancer in premenopausal women. *Can Epid Biom Prev* 2009; 18: 2273–9.
12. Bjornstrom L, Sjoberg M. Mechanisms of Estrogen Receptor Signaling: convergence of genomic and nongenomic action on target genes. *Mol Endocr* 2005; 19 (14): 833.
13. Weikum ER, Liu X, Ortlund EA. The nuclear receptor superfamily: A structural perspective. *Protein Sci* 2018; 27 (11): 1876–92. DOI: 10.1002/pro.3496
14. Safe S, Jin UH, Hedrick E et al. Minireview: role of orphan nuclear receptors in cancer and potential as drug targets. *Mol Endocrinol* 2014; 28 (2): 157–72.
15. Bezerra MG, Latronico AC, Fragoso MC. Endocrine tumors association to protein Gs α Gs α mutations. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49 (5): 784–90.
16. Shanle EK, Xu W. Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptors signaling: identification and mechanisms of action. *J Chem Res Tox* 2011; 24 (1): 6.
17. Berger C, Qian Y, Chen X. The p53-estrogen receptor loop in cancer. *Curr Mol Med* 2013; 13 (8): 1229–40.
18. Oh H, Eliassen AH, Beck AH et al. Breast cancer risk factors in relation to estrogen receptor, progesterone receptor, insulin-like growth factor-1 receptor, and Ki67 expression in normal breast tissue. *NPJ Breast Cancer* 2017; 3: 39.
19. Hsu LH, Chu NM, Kao SH. Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8): 1713.
20. Swishelm K. Concepts of immortalization in human mammary epithelial cells. *Prog Mol Subcell Biol* 2000; 24: 155–72.
21. Якушевская О.В. Менопауза – новый старт в женской судьбе. *Медицинский совет*. 2019; 7: 126–32.

- [Iakushevskaya O.V. Menopauza – novyi start v zhenskoi sud'be. *Medit-sinskii sovet*. 2019; 7: 126–32 (in Russian).]
22. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренева С.В. и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщин. *Клинические рекомендации*. М., 2016.
[Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Yureneva S.V. et al. *Menopause and menopause in women. Clinical recommendations*. Moscow, 2016 (in Russian).]
23. Юренева С.В., Ильина Л. М., Якушевская О.В. Менопаузальная гормональная терапия: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе. *Гинекология*. 2016; 18 (1): 24–9.
[Yureneva S.V., Ilyina L.M., Yakushevskaya O.V. *Menopausal hormone therapy in postmenopausal women: the quality of life today and in the long term*. *Gynecology*. 2016; 18 (1): 24–9 (in Russian).]
24. Madak-Erdogan et al. Design of pathway-preferential estrogens that provide beneficial metabolic and vascular effects without stimulating reproductive tissues. *Sci Signal*. Author manuscript; available in PMC 2016 June 07.
25. Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and Malignancy. *Cell Host & Microbe* 10. Elsevier Inc., 2011; p. 324.
26. Benson AK, Kelly SA. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *PNAS* 2010; 107 (44): 18933–8.
27. Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. MetaHIT Consortium. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174–80.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Якушевская Оксана Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: aluckyone777@gmail.com

Юренева Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПГ 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

Oksana V. Yakushevskaya – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: aluckyone777@gmail.com

Svetlana V. Yureneva – D. Sci. (Med.), Prof., 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 – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University, Mechnikov North-Western State Medical University, Almazov National Medical Research Center, Head of the Center of oncology of AVA-PETER. E-mail: protasova1966@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019

Фолликулярная жидкость и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы)

А.Г. Бурдули[✉], Н.А. Кициловская, Ю.В. Сухова, И.А. Ведихина, Т.Ю. Иванец, В.В. Чаговец, Н.Л. Стародубцева, В.Е. Франкевич

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

[✉]burdulianna@gmail.com

Аннотация

В обзоре представлены данные о метаболитах фолликулярной жидкости (ФЖ) с позиций репродуктивной медицины и их использовании с целью предикции исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Рассматриваются различные составляющие данной биологической среды (гормоны, липиды, мелатонин и др.) с оценкой их предиктивной значимости в прогнозировании эффективности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Приведены данные об экспериментальных направлениях в этой области и перспективах их использования в клинической практике. Подчеркивается необходимость расширения и интенсификации исследований в области анализа состава ФЖ вследствие растущей клинической потребности и нерешенности задачи повышения эффективности программ ВРТ.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных в последние годы.

Результаты. В качестве неинвазивных маркеров качества ооцитов/эмбрионов активно изучаются различные метаболиты ФЖ, учитывая установленный факт прямого влияния ее состава на рост и созревание ооцитов, а в последующем и на процесс фертилизации. Приведены данные об экспериментальных направлениях в этой области и перспективах их использования в клинической практике. Однако данные клинических исследований в отношении связи уровней различных метаболитов ФЖ и исходов программ ЭКО противоречивы.

Заключение. Необходимо расширение и интенсификация исследований в области поиска и применения надежных предикторов в прогнозировании исходов программ ВРТ вследствие больших экономических затрат на дорогостоящее лечение бесплодия методом ЭКО.

Ключевые слова: фолликулярная жидкость, программы вспомогательных репродуктивных технологий, стероидные гормоны, липиды, мелатонин, ооциты, эмбрионы.

Для цитирования: Бурдули А.Г., Кициловская Н.А., Сухова Ю.В. и др. Фолликулярная жидкость и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Гинекология. 2019; 21 (6): 36–40. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190663

Review

Follicular fluid and assisted reproductive technology programs outcomes (literature review)

Anna G. Burduli[✉], Natalia A. Kitsilovskaya, Yuliya V. Sukhova, Irina A. Vedikhina, Tatiana Y. Ivanets, Vitaliy V. Chagovets, Natalia L. Starodubtseva, Vladimir E. Frankevich

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

[✉]burdulianna@gmail.com

Abstract

The review presents data on metabolites in the follicular fluid (FF) from the perspective of reproductive medicine and their use in order to predict outcomes of assisted reproductive technology (ART) programs. It considers various components of this biological medium (hormones, lipids, melatonin, etc.) with an assessment of their predictive value in prognosis of the effectiveness of in vitro fertilization (IVF) programs. The data on experimental directions in this field and the prospects for their use in clinical practice are presented. The article emphasizes that the growing clinical need and the unsolved problem of increasing the effectiveness of ART programs determine the need for further studies of the FF composition.

Materials and methods. The review includes data related to this topic from foreign and Russian articles found in PubMed which were published in recent years.

Results. Given the established fact of a direct effect of FF composition on growth and maturation of oocytes, and further, on the fertilization process, various FF metabolites are actively investigated as non-invasive markers of quality of oocytes/embryos. The article provides data on the experimental directions in this field and the prospects for their use in clinical practice. However, clinical studies of a relation between various FF metabolites levels and outcomes of IVF programs are contradictory.

Conclusion. Owing large economic cost for treatment of infertility with IVF, there is need for expansion and intensification of studies to identify and use reliable predictors in prognosis of ART programs outcomes.

Key words: follicular fluid, assisted reproductive technology programs, steroid hormones, lipids, melatonin, oocytes, embryos.

For citation: Burduli A.G., Kitsilovskaya N.A., Sukhova Yu.V. et al. Follicular fluid and assisted reproductive technology programs outcomes (literature review). Gynecology. 2019; 21 (6): 36–40. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190663

Введение

Оценка качества ооцита – одна из ключевых задач эмбриологии в рамках программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), позволяющая произвести в последующем селекцию лучших эмбрионов с максимальным потенциалом к имплантации. Фолликулярная жидкость (ФЖ) является биологической средой, в которой происходят важные для последующей фертилизации этапы оогенеза. Успех процесса фертилизации во многом зависит от стадии развития ооцита, процесса созревания и роста яйцеклетки. Данные биологические феномены зависят от

сложных динамических взаимоотношений между развивающейся яйцеклеткой и ее микроокружением – ФЖ и структурными компонентами фолликула.

Состав ФЖ разнообразный и представлен стероидными гормонами, ферментами, электролитами, цитокинами, метаболитами, антиоксидантами. Данные вещества выступают в роли посредников, обеспечивающих взаимодействие клеток антральных фолликулов и ооцита. Данные обзора литературы представляют информацию о роли различных составляющих ФЖ в предикции качества ооцитов/эмбрионов и исходов программ ВРТ.

Синтез компонентов ФЖ

Структурными составляющими антрального фолликула являются базальная мембрана, а также два слоя клеток теки (внутренний и наружный) и клетки гранулезы внутренней выстилки фолликула, формирующие вместе с яйцеклеткой так называемый ооцит-кумуляный комплекс. Перечисленные компоненты фолликула, в частности ооцит-кумуляный комплекс, играют важную роль в созревании ооцита, обеспечивая транспорт ряда биологически активных веществ, сигнальных молекул и предшественников гормонов в развивающийся ооцит. Процессы как фолликулогенеза, так и оогенеза во многом зависят от формирования полости внутри фолликула, заполненной ФЖ [1]. Синтез ФЖ обеспечивается двумя источниками: транспортом из кровеносных сосудов, окружающих текальную ткань [2], и через ее выработку компонентами клетками гранулезы [3].

В состав ФЖ входят ряд гормонов, липиды, различные цитокины, ферменты, факторы роста (эпидермальный фактор роста), трансформирующий фактор роста α ; электролиты, активные формы кислорода и антиоксиданты, мелатонин [4]. Таким образом, помимо транспорта необходимых для оогенеза веществ ФЖ представляет собой уникальную среду, обеспечивающую диалог между различными клетками антрального фолликула.

Гормоны ФЖ

Среди важных параметров состава ФЖ изначально выделены уровни различных репродуктивных гормонов: фолликулостимулирующий, лютеинизирующий, гормон роста, хорионический гонадотропин человека, прогестерон, эстрадиол, различные фракции андрогенов. Гормональный профиль ФЖ (частично трансудата) зависит от состава плазмы, а также уровня секреции андрогенов, эстрадиола и прогестерона внутри фолликула (синтез гормонов осуществляется клетками гранулезы и теки), а также механизма интрафолликулярной обратной связи, регулирующей стероидогенез и обеспечивающей оптимальную среду для процесса оогенеза (описан пока только на животной модели) [5]. Однако в научной среде активно обсуждается вопрос выбора наилучшего способа анализа гормональных показателей с учетом возможности использования как иммунных методов [6], так и методов высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией.

Использование гормональных параметров в качестве предикторов исходов программ ВРТ активно обсуждается в течение трех последних десятилетий [7–10]. Одним из последних опубликованных исследований на эту тему является работа K. Walters и соавт. (2018 г.) [11], результаты которой показали, что уровни изученных стероидных гормонов (прогестерона, эстрадиола, эстрогена, дегидроэпиандростерона, андростендиона, тестостерона, дигидротестостерона, $3\alpha,5\alpha$ -андростендиола, $3\beta,5\alpha$ -андростендиола) в ФЖ и сыворотке крови после стимуляции суперовуляции не могут выступать в качестве предикторов исхода программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Авторы провели проспективное обсервационное когортное исследование образцов ФЖ и сыворотки крови женщин с использованием жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией: изучались уровни гормонов сыворотки крови до начала стимуляции и в день забора ооцитов, а также образцы ФЖ самого крупного антрального фолликула. Ведущим гормональным предиктором таких параметров, как число преовуляторных фолликулов, полученных/оплодотворенных ооцитов, blastocyst, являлся исходный уровень антимюллерова гормона (АМГ). Эстрадиол ФЖ – негативный предиктор только числа полученных ооцитов и blastocyst.

Изучение связи уровней АМГ ФЖ и качества ооцитов и последующего имплантационного потенциала полученных эмбрионов продолжается. Известно, что АМГ является важным регулятором развития фолликула и ключевым маркером овариального резерва, а также возможным индикатором качества ооцитов. Так в исследовании A. Kedem-Dickman и соавт. (2012 г.) [12] определены более высокие

уровни АМГ в ФЖ при получении незрелых ооцитов по сравнению с ооцитами на стадии МП. При изучении связи между концентрациями АМГ ФЖ и частотой фертилизации и образования blastocyst и исходов программ ВРТ получены противоречивые результаты [13]. Такие же неоднозначные данные опубликованы и для использования уровня прогестерона ФЖ как предиктора качества получаемых ооцитов, а также наступления беременности при проведении программ ЭКО, учитывая его важную роль в процессах оогенеза/эмбриогенеза, последующей имплантации и сохранения беременности.

Крайне важным для правильного обеспечения роста и развития фолликула является процесс стероидогенеза. В свою очередь, именно прогестерон является ведущим гормоном в преовуляторной ФЖ после пика лютеинизирующего гормона, и этот факт позволяет ряду исследователей предположить его влияние в ФЖ на качество ооцитов и их потенциал к оплодотворению [4], хотя механизм этого действия не установлен.

По данным метаанализа и систематического обзора 2019 г. о связи прогестерона ФЖ и исходов программ ВРТ [14], включившего в анализ 13 исследований и 1009 собранных образцов ФЖ, уровень прогестерона при успешной фертилизации был выше, чем при неудаче оплодотворения, как в циклах ЭКО (разница 33%; $p < 0,001$), так и при интрацитоплазматической инъекции сперматозоида – ИКСИ (34%; $p = 0,004$). Однако авторы указывают на различные методы измерения прогестерона в заявленных исследованиях и разные схемы стимуляции в программах ВРТ, поэтому использование прогестерона в качестве маркера качества ооцита пока не может быть рекомендовано.

В опубликованной работе Y. O'Brien и соавт. (2019 г.) [15] отметили, что в ходе проспективного когортного исследования с участием 88 женщин, проходящих лечение в рамках программ ЭКО, собрана ФЖ из первого аспирируемого фолликула с последующим отдельным культивированием полученного оплодотворенного ооцита. При сравнении уровней прогестерона и АМГ в 2 группах пациенток [1-я ($n = 23$) – успешное оплодотворение и культивирование до стадии blastocyst и 2-я ($n = 19$) – успешное оплодотворение и остановка дробления до этапа образования blastocyst], не отличающихся по клинико-анамнестическим параметрам [возрасту матери, индексу массы тела, акушерскому анамнезу, параметрам овариального резерва (число антральных фолликулов) и числу полученных ооцитов] и особенностям лечения (соотношение ЭКО/ИКСИ), концентрации данных гормонов в 1-й группе были значимо выше (прогестерон – $p = 0,013$; АМГ – $p = 0,007$). Учитывая число ооцитов, из которых в дальнейшем были получены blastocyst, а также концентрации изучаемых гормонов в ФЖ, установлена положительная предиктивная значимость для АМГ > 15 пмоль/л – 76,96%, а для прогестерона более 60 мг/мл – 90,99%. В 6 образцах ФЖ определены концентрации прогестерона более 60 мг/мл и АМГ > 15 пмоль/л, ооциты из данных фолликулов в 100% случаев достигли стадии blastocyst (положительная предиктивная значимость – 96,83%). Авторы рекомендуют сочетание анализа параметров ФЖ с рутинной морфологической оценкой для более точного определения имплантационного потенциала эмбриона.

Еще одной группой гормонов, широко представленных в ФЖ, являются андрогены, играющие важную роль в развитии фолликула. В отличие от других стероидных гормонов (эстрогены, прогестерон) не определено колебаний в уровнях тестостерона в зрелых фолликулах и отмечен его прогрессивный рост с увеличением фолликула [16]. Уровень тестостерона зрелых фолликулов выше у женщин с синдромом поликистозных яичников по сравнению с уровнем у женщин с мужским фактором бесплодия, а стимуляция суперовуляции у доноров ооцитов лишь незначительно увеличивает уровни тестостерона в ФЖ по сравнению с циклами без стимуляции [17].

В проспективном когортном исследовании M. Kushnir и соавт. (2016 г.) [10] определены концентрации 14 эндогенных стероидов (методом жидкостной хроматографии и

масс-спектрометрии) в ФЖ аспирированных фолликулов у 14 женщин с бесплодием в цикле стимуляции суперовуляции. В дальнейшем 10 аспирированных ооцитов были ассоциированы с живорождением, 12 – с ненаступлением беременности. Ведущим андрогеном, определенным в ФЖ, был андростендион. С живорождением были ассоциированы низкие уровни прегненолона, низкое соотношение андростендиона к дегидроэпиандростерону, тестостерона к дегидроэпиандростерону, высокие соотношения эстрадиола к тестостерону, эстрогена к андростендиону. В группе с ненаступившей беременностью в 4 из 12 образцов ФЖ общие концентрации андрогенов были в среднем выше, чем в группе с живорождением. Авторы объясняют полученные результаты повышенным потреблением предшественников, необходимых в процессе биосинтеза эстрогенов в фолликулах, ассоциированных с живорождением.

Еще одним стероидным гормоном, определяемым в ФЖ и играющим ключевую роль в процессах фолликуло/оогенеза, продукции АМГ, стероидогенеза, рецептивности эндометрия, является витамин D. Исследования связи витамина D как в сыворотке крови, так и в ФЖ, с исходами программ ВРТ противоречивы [18, 19].

По данным метаанализа 2014 г. [20], не обнаружено статистически значимой разницы при дефиците витамина D в сыворотке крови и при его нормальных значениях в плане наступления клинической беременности в программах ВРТ. По данным метаанализа 2016 г. [21], дефицит витамина D в сыворотке крови ассоциирован со снижением вероятности живорождения (относительный риск – ОР 0,76; 95% доверительный интервал – ДИ 0,61–0,93).

По данным метаанализа 2018 г. [22], включившего в себя и одно исследование с оценкой уровня витамина D в ФЖ, не определено связи дефицита витамина D и частоты наступления клинической беременности (ОР 0,91; 95% ДИ 0,77–1,07). Однако при анализе исследований с учетом оценки витамина D и в сыворотке крови его уровень был связан с живорождением (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58–0,90).

По данным исследования A. Shehadeh и соавт. (2019 г.) [23], основным объектом которого является исследование липидных компонентов ФЖ, производные витамина D накапливаются в ФЖ женщин с положительными исходами беременности.

Липиды ФЖ

Среди метаболитов ФЖ, активно изучаемых с развитием липидного анализа, ряд исследователей выделяют различные классы липидов, ассоциированные с процессом развития фолликула/ооцита. При разделении пациенток на 2 группы (по факту положительного и отрицательного исхода беременности) авторы отметили изменение соотношения различных классов: выраженное снижение уровней триглицеридов почти в 2 раза ($p < 0,001$), накопление мембранных липидов – фосфолипидов и сфинголипидов (10–50%; $p < 0,001$) и пониженные уровни эфиров холестерина в группе с положительным исходом беременности.

Среди активных метаболитов ФЖ также выделяют широко представленные в данной биологической среде липопротеины высокой плотности (ЛПВП). В исследовании R. Browne и соавт. (2009 г.) [24] проведен липидный анализ ФЖ 81 женщины, проходившей лечение в рамках программы ЭКО/ИКСИ. Оценивались морфологические параметры раннего эмбриогенеза, а также ЛПВП и жирорастворимые микронутриенты методом жидкостной хроматографии. Определены отрицательные корреляции между фрагментацией эмбрионов и следующими показателями липидного профиля: ЛПВП [холестерол] ($r = -0,47$, $p < 0,01$), α -токоферол ($r = -0,41$, $p < 0,01$), γ -токоферол ($r = -0,38$, $p < 0,05$) и β -криптоксантин ($r = -0,42$, $p < 0,01$). При проведении порядковой логистической регрессии авторы установили, что нормированное на γ -токоферол увеличение содержания β -криптоксантина на 0,1 мкмоль/л связано с 75% снижением вероятности повышенной фрагментации эмбрионов ($p = 0,010$). Таким образом, авторы продемонстрировали, что различные компоненты ЛПВП ФЖ, включая холесте-

рол, аполипопротеин A₁, а также микронутриенты, β -криптоксантин, γ -токоферол, могут выступать в качестве предикторов фрагментации эмбрионов в программах ВРТ.

Существенным ограничением интерпретации полученных результатов является отсутствие четких данных о том, чем является состав ЛПВП в ФЖ – отражением внутрифолликулярного синтеза или все же отражением процесса их образования вне фолликула. Также следует учитывать вероятность влияния данных липидных компонентов на развитие ооцита вне зависимости от механизмов внутрифолликулярного транспорта холестерина и фосфолипидов. Липопротеины оказывают важное влияние на состав внутрифолликулярного холестерина – предшественника в синтезе других стероидных гормонов, в том числе и прогестерона.

Еще одним подходом изучения связи метаболитов ФЖ и качества ооцитов/репродуктивных исходов является использование метаболомного анализа для поиска оптимальных биомаркеров в разных возрастных группах пациенток. При анализе липидного состава ФЖ у пациенток в программе ЭКО моложе ($n = 17$) и старше 35 лет ($n = 12$) F. Cordeiro и соавт. (2018 г.) [25] определены возрастассоциированные панели липидов. В данном проспективном исследовании использован метод времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией. Так, в группе женщин старше 35 лет в ФЖ представлены большие концентрации сфингомиелина, диацилглицерола, триацилглицерола. Диацилглицерол может оказывать стимулирующее апоптотическое действие на клетки гранулезы, влияя на процессы оогенеза [26]. В свою очередь высокое содержание сфингомиелина в ФЖ также описано у пациенток с синдромом поликистозных яичников по сравнению с пациентками без этого заболевания, это косвенно может указывать, что данный липид связан с неудовлетворительным качеством ооцита [27]. Высокое содержание глицеролипидов в ФЖ женщин позднего репродуктивного возраста может также быть связано с изменением качества ооцитов. Как показано в исследовании F. Cordeiro и соавт. (2018 г.) [25], триглицериды ассоциированы со снижением процессов созревания ооцитов, что приводит к уменьшению количества получаемых ооцитов на стадии МII. Подобные тенденции описаны и у пациенток с ожирением [28].

У пациенток раннего репродуктивного возраста определено более высокое содержание таких липидов, как фосфатидилхолин (метаболизм которого ассоциирован с дегенеративными процессами в ооците и способностью к фертилизации), фосфатидилглицерол, фосфатидилинозитол, фосфатидовая кислота, моногалактозилдиацилглицерол, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитолфосфат и дигалактозилдиацилглицерол. Последние четыре, по мнению авторов, связаны с усиленным метаболизмом фосфатидилинозитолфосфата, что с совместным действием фолликулостимулирующего гормона обеспечивает большее число полученных ооцитов.

В качестве неинвазивных маркеров качества ооцитов активно изучаются различные метаболиты ФЖ, выполняющие функцию антиоксидантов, учитывая установленный факт прямого влияния ее состава на рост и созревание ооцитов, а в последующем и на процесс фертилизации и качество эмбрионов. Среди таких антиоксидантов выделяют мелатонин – прямой акцептор свободных радикалов и регулятор транскрипции других ферментов-антиоксидантов [29], содержание которого в данной биологической среде выше, чем в сыворотке крови. Опубликованы данные, что мелатонин может выступать в качестве прямого модулятора качества ооцитов [30]. В исследовании J. Tong и соавт. (2017 г.) [31] проведена оценка связи концентрации мелатонина ФЖ в зависимости от ответа яичников на стимуляцию в рамках программы ЭКО/ИКСИ: число ооцитов, процент фертилизации, эмбрионов, достигших стадии бластоцисты и пригодных для переноса, были выше у пациенток с более высоким содержанием мелатонина. Авторы данного исследования и M. Zheng и соавт. (2017 г.) [32] при-

ходят к выводу, что мелатонин ФЖ ассоциирован с количественными и качественными характеристиками ооцитов и может быть использован для предикции исходов программ ВРТ и в качестве биохимического маркера овариального резерва.

Заключение

Таким образом, перечисленные метаболиты ФЖ, а также ряд других составляющих данной биологической среды (фетuin-B, фактор, ингибирующий лейкемию, прокинетицин-1, хуманин) [33–36] могут быть предложены в качестве неинвазивных маркеров качества ооцитов, учитывая установленный факт прямого влияния ее состава на рост и созревание ооцитов, а в последующем и на процесс фертилизации и качества эмбрионов. Однако требуется расширение исследований в области изучения ФЖ вследствие растущей клинической потребности и нерешенности задачи повышения эффективности программ ВРТ. Прогнозирование исходов программ ВРТ на этапе анализа состава ФЖ позволит существенно снизить экономические затраты при обнаружении оптимального маркера качества ооцита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Финансирование. Обзор опубликован в рамках Гранта Президента Российской Федерации для поддержки молодых ученых МК-5090.2018.7 «Изучение гормонального профиля в сыворотке крови и в фолликулярной жидкости пациенток в рамках программы ЭКО на основании использования иммуноферментного метода и метода масс-спектрометрии».

Funding. The review was published within the framework of the Grant of the President of the Russian Federation for the support of young scientists MK-5090.2018.7 “The study of a hormonal profile in the blood serum and follicular fluid of patients as part of the IVF program using the enzyme immunoassay and mass spectrometry”.

Литература/References

- Hennet M, Combelles C. The antral follicle: a microenvironment for oocyte differentiation. *Int J Dev Biol* 2012; 56: 819–31.
- Edwards R. Follicular fluid. *Reproduction* 1974; 37 (1): 189–219.
- Rodgers R, Irving-Rodgers H. Formation of the ovarian follicular antrum and follicular fluid. *Biol Reprod* 2010; 82: 1021–9.
- Basuino L, Silveira C. Human follicular fluid and effects on reproduction. *JBRA Assist Reprod* 2016; 20 (1): 38–40.
- Lebbe M, Taylor AE, Visser JA et al. The steroid metabolome in the isolated ovarian follicle and its response to androgen exposure and antagonism. *Endocrinology* 2017; 158: 1474–85.
- Handelsman D. Mass spectrometry, immunoassay and valid steroid measurements in reproductive medicine and science. *Hum Reprod* 2017; p. 1–4.
- De Sutter P, Dhont M, Vanluchene E et al. Correlations between follicular fluid steroid analysis and maturity and cytogenetic analysis of human oocytes that remained unfertilized after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1991; 55: 958–63.
- Rosen M, Zamah A, Shen S et al. The effect of follicular fluid hormones on oocyte recovery after ovarian stimulation: FSH level predicts oocyte recovery. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 35.
- Wen X, Li D, Tozer A et al. Estradiol, progesterone, testosterone profiles in human follicular fluid and cultured granulosa cells from luteinized pre-ovulatory follicles. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 117.
- Kushnir M, Naessen T, Wanggren K et al. Exploratory study of the association of steroid profiles in stimulated ovarian follicular fluid with outcomes of IVF treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 162: 126–33.
- Walters K, Eid S, Edwards M et al. Steroid profiles by liquid chromatography-mass spectrometry of matched serum and single dominant ovarian follicular fluid from women undergoing IVF. *Reproductive BioMedicine Online* 2018. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.10.006
- Kedem-Dickman A, Maman E, Yung Y et al. Anti-Müllerian hormone is highly expressed and secreted from cumulus granulosa cells of stimulated preovulatory immature and atretic oocytes. *Reprod BioMed Online* 2012; 24 (5): 540–6.
- Kim J, Lee J, Chang H et al. Anti-Müllerian hormone levels in the follicular fluid of the preovulatory follicle: a predictor for oocyte fertilization and quality of embryo. *J Korean Med Sci* 2014; 29 (9): 1266–70.
- Nagy B, Poto L, Farkas N et al. Follicular fluid progesterone level associated with fertilization outcome during in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online* 2019. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.12.045
- O'Brien Y et al. Anti-Müllerian hormone and progesterone levels in human follicular fluid are predictors of embryonic development. *Reprod Biol Endocrinol* 2019; 17 (1): 47. DOI: 10.1186/s12958-019-0492-9
- Emori M, Drapkin R. The hormonal composition of follicular fluid and its implications for ovarian cancer pathogenesis. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 60. DOI: 10.1186/1477-7827-12-60
- De los Santos M, Garcia-Laez V, Beltran-Torregrosa D et al. Hormonal and molecular characterization of follicular fluid, cumulus cells and oocytes from pre-ovulatory follicles in stimulated and unstimulated cycles. *Hum Reprod* 2012; 27: 1596–605.
- Polyzos N, Anckaert E, Guzman L et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2014; 29: 2032–40.
- Van de Vijver A, Drakopoulos P, Van Landuyt L et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates following frozen-thawed embryo transfer: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2016; 31: 1749–54.
- Vanni V, Vigano P, Somigliana E et al. Vitamin D and assisted reproduction technologies: current concepts. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 47.
- Lv S, Ji Y, Wang X et al. Serum vitamin D status and in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 1339–45.
- Zhao J, Huang X, Xu B et al. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16 (1).
- Shehadeh A et al. A shift in follicular fluid from triacylglycerols to membrane lipids is associated with positive pregnancy outcome. *FASEB J* 2019; fj201900318RR. DOI: 10.1096/fj.201900318RR
- Browne R, Bloom M, Shelly W et al. Follicular fluid high density lipoprotein-associated micronutrient levels are associated with embryo fragmentation during IVF. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26: 557.
- Cordeiro F, Montani D, Pilau E et al. Ovarian environment aging: follicular fluid lipidomic and related metabolic pathways. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35: 1385.
- Cataldi T, Cordeiro F, Costa Ldo V et al. Lipid profiling of follicular fluid from women undergoing IVF: young poor ovarian responders versus normal responders. *Hum Fertil* 2013; 16: 269–77.
- Cordeiro F, Cataldi T, do Vale Teixeira da Costa L et al. Follicular fluid lipid fingerprinting from women with PCOS and hyper response during IVF treatment. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32: 45–5.
- Ruebel M, Cotter M, Sims C et al. Obesity modulates inflammation and lipid metabolism oocyte gene expression: a single-cell transcriptome perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2029–38.
- Manchester L, Coto-Montes A, Boga J et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J Pineal Res* 2015; 59: 403–19.
- Reiter R, Tamura H, Tan D et al. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertil Steril* 2014; 102: 321–8.
- Tong J, Sheng S, Sun Y et al. Melatonin levels in follicular fluid as markers for IVF outcomes and predicting ovarian reserve. *Reproduction* 2017; 153 (4): 443–51.
- Zheng M, Tong J, Li W-P et al. Melatonin concentration in follicular fluid is correlated with antral follicle count (AFC) and in vitro fertilization (IVF) outcomes in women undergoing assisted reproductive technology (ART) procedures. *Gynecol Endocrinol* 2017; 34 (5): 446–50.
- Fang L, Hu X, Cui L et al. Serum and follicular fluid fetuin-B levels are correlated with fertilization rates in conventional IVF cycles. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36: 1101.
- Li Zewu et al. Leukaemia inhibitory factor in serum and follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome and its correlation with IVF outcome. *Reproductive BioMedicine Online* 2018; 36 (Issue 4): 483–9.

35. Alfaidy N, Baron Ch, Antoine Y et al. *Prokineticin 1 (PROK1) is a new biomarker of human oocyte competence: expression and hormonal regulation throughout late folliculogenesis*. *Biol Reprod* 2019; pii: ioz114.

36. Rao M, Zhou F, Tang L et al. *Follicular fluid humanin concentration is related to ovarian reserve markers and clinical pregnancy after IVF–ICSI: a pilot study*. *Reproductive BioMedicine Online* 2018. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.11.002

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бурдули Анна Георгиевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: burdulianna@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2849-5426>

Кициловская Наталья Алексеевна – специалист лаб. протеомики и метаболизма в репродукции человека в отд. системной биологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: kitsilovskiyana@gmail.com

Сухова Юлия Вячеславовна – врач клин. лабораторной диагностики клинко-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: j_bezzubenko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9657-5375>

Ведихина Ирина Александровна – биолог клинко-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: i_vedikhina@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0591-4325>

Иванец Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, зав. клинко-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: t_ivanets@oparina4.ru

Чаговец Виталий Викторович – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. протеомики и метаболизма репродукции человека отд. системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: vvchagovets@gmail.com

Стародубцева Наталья Леонидовна – канд. биол. наук, зав. лаб. протеомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_starodubtseva@oparina4.ru

Франкевич Владимир Евгеньевич – канд. физ.-мат. наук, рук. отд. системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_frankevich@oparina4.ru

Anna G. Burduli – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: burdulianna@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2849-5426>

Natalia A. Kitsilovskaya – specialist of the laboratory, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: kitsilovskiyana@gmail.com

Yuliya V. Sukhova – doctor for clinical laboratory, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: j_bezzubenko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9657-5375>

Irina A. Vedikhina – biologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: i_vedikhina@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0591-4325>

Tatiana Y. Ivanets – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: t_ivanets@oparina4.ru

Vitaliy V. Chagovets – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vvchagovets@gmail.com

Nataliia L. Starodubtseva – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_starodubtseva@oparina4.ru

Vladimir E. Frankevich – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_frankevich@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019

Ведение женщин в менопаузе с эндометриозом в анамнезе

Е.И. Ермакова[✉], С.В. Юренева

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

[✉]ermakova.health@mail.ru

Аннотация

Цель. Сформулировать позицию по ведению женщин в менопаузе с эндометриозом с точки зрения доказательной медицины.

Материалы и методы. Отечественные и зарубежные клинические рекомендации, позиция Международного общества по менопаузе (IMS), Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS).

Результаты. В статье приведены основные режимы и пути введения менопаузальной гормональной терапии и их преимущества. Освещена экспертная позиция по поводу ведения пациенток с эндометриозом в анамнезе в период хирургической и естественной менопаузы. Приведены сведения о распространенности и методах лечения постменопаузального эндометриоза.

Ключевые слова: менопауза, хирургическая менопауза, эстрогенный дефицит, климактерические расстройства, эндометриоз, постменопаузальный эндометриоз, менопаузальная гормональная терапия.

Для цитирования: Ермакова Е.И., Юренева С.В. Ведение женщин в менопаузе с эндометриозом в анамнезе. Гинекология. 2019; 21 (6): 41–44. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190662

Review

Management of menopausal women with a history of endometriosis

Elena I. Ermakova[✉], Svetlana V. Yureneva

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

[✉]ermakova.health@mail.ru

Abstract

Aim. To formulate a position statement on the management of the menopause in women with a past history of endometriosis from the point of view of evidence-based medicine.

Materials and methods. Review of domestic and foreign literature, position of IMS and EMAS.

Results. The article describes the main modes and ways of introducing MHT and their advantages. The expert position on the management of patients with a history of endometriosis during surgical and natural menopause is highlighted. Information on the prevalence and methods of treatment of postmenopausal endometriosis is given.

Key words: menopause, surgical menopause, estrogen deficiency, menopausal disorders, endometriosis, postmenopausal endometriosis, menopausal hormone therapy.

For citation: Ermakova E.I., Yureneva S.V. Management of menopausal women with a history of endometriosis. Gynecology. 2019; 21 (6): 41–44. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190662

Менопаузальная гормональная терапия

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) включает широкий спектр препаратов и путей введения, используемых для коррекции менопаузальных симптомов.

Цель МГТ на современном этапе – частичное восполнение дефицита половых стероидов, купирование климактерических симптомов, улучшение качества жизни пациенток, обеспечение профилактики поздних обменных нарушений и сердечно-сосудистых осложнений [1].

Несмотря на доказанные преимущества и пользу гормонотерапии в отношении отдаленных последствий эстрогенного дефицита, все же препараты МГТ не должны назначаться при отсутствии четкого показания для ее применения [2, 3]. Показаниями для назначения МГТ являются [2–4]:

- вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна;
- симптомы генитоуринарного синдрома, сексуальная дисфункция;
- профилактика и лечение остеопороза;
- низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии, мышечные боли;
- преждевременная и ранняя менопауза;
- двусторонняя овариэктомия.

Существуют различные пути введения и режимы МГТ.

Пути введения: пероральный, трансдермальный, локальный. Трансдермальные эстрогены вследствие отсутствия первичного пассажа через печень не обладают неблагоприятным влиянием на метаболические процессы и не повышают образование протромботических факторов. Поэтому они предпочтительны для женщин с повышенным риском венозной тромбоэмболии, ожирением и заболева-

ниями печени. Локальный путь введения (эстриол интравагинально) предпочтителен при генитоуринарном синдроме и вагинальной атрофии.

Режимы и характеристики МГТ

- Монотерапия эстрогенами показана женщинам с удаленной маткой вне зависимости от фазы климактерия.

При этом необходимо учитывать показания к гистерэктомии и объем операции (тотальная или субтотальная). Монотерапию эстрогенами следует назначать женщинам, перенесшим тотальную гистерэктомию. Для этого используются препараты, содержащие 17β-эстрадиол, эстрадиола валерат, эстрадиола гемигидрат, эстриол. Пути введения: пероральный (таблетки) и парентеральный (накожный – гели, пластыри; вагинальный – таблетки, кремы, свечи, кольца; инъекционный); прерывистые курсы или непрерывный режим.

Монотерапия прогестагенами рекомендована только в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе для регуляции цикла, профилактики гиперпластических процессов эндометрия [2, 3, 5].

Используется микронизированный прогестерон (перорально или вагинально), дидрогестерон перорально. Возможно введение внутриматочной системы с левоноргестрелом, особенно у женщин в период менопаузального перехода, нуждающихся в контрацепции, и при наличии маточных кровотечений, не связанных с органической патологией матки.

- Комбинированная эстроген-гестагенная терапия в циклическом режиме с использованием двухфазных препаратов показана женщинам с интактной маткой в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе [2, 3, 5].

Следует информировать женщину о том, что препараты для МГТ не обладают контрацептивным эффектом.

- Монофазная комбинированная терапия в непрерывном режиме показана женщинам в постменопаузе с интактной маткой.

При рассмотрении вопроса о возможности использования пациенткой МГТ следует придерживаться так называемой временной гипотезы: начинать гормонотерапию в возрасте моложе 60 лет или при длительности постменопаузы менее 10 лет [2, 3].

Дозу препаратов рекомендовано титровать до самой низкой оптимальной и наиболее эффективной [2, 3, 6]. В Российской Федерации зарегистрированы пероральные препараты МГТ с включением стандартных (2 мг), низких (1 мг) и ультранизких (0,5 мг) доз эстрогена. Низкодозированные и ультранизкодозированные пероральные эстрогены столь же эффективны для лечения вазомоторных симптомов и имеют более благоприятный профиль побочных эффектов по сравнению со стандартными дозами гормонов. Низкодозированную МГТ (1 мг эстрадиола) можно назначать в ранней постменопаузе (спустя год после наступления менопаузы), а затем возможен переход на ультранизкодозированный режим (0,5 мг эстрадиола) при сохранении показаний к лечению [6].

В последних рекомендациях Международного общества по менопаузе (IMS) [2] указано, что данные о безопасности низко- и ультранизкодозированных режимов эстроген-прогестагенных препаратов обнадеживают, так как при их применении отмечается меньшее число случаев неблагоприятных событий, но необходимо дождаться результатов более крупных проспективных исследований.

При назначении препаратов МГТ задача врача – подобрать для каждой пациентки индивидуальный режим и путь введения препаратов с учетом выраженности симптомов, персонального и семейного анамнеза, результатов соответствующих исследований, предпочтений и ожиданий женщины [6].

Особое внимание в подборе МГТ и последующем наблюдении с целью минимизации и раннего выявления рисков и побочных явлений гормонотерапии следует уделять пациенткам с эндометриозом в анамнезе.

МГТ и эндометриоз

Эндометриоз – эстрогензависимое хроническое заболевание, при котором эндометриальные железы и строма обнаруживаются вне полости матки. По последним данным, более 80 млн женщин в мире страдают данным заболеванием [7]. Так как эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием, как правило, его рассматривают как проблему репродуктивного возраста, приводящую к синдрому хронической тазовой боли и бесплодию. В большинстве случаев симптомы и проявления данной патологии угасают с наступлением менопаузы.

Ведение женщин с эндометриозом в анамнезе требует особого подхода. Вопрос о назначении МГТ таким пациенткам вызывает много споров, поскольку гормонотерапия может активизировать остаточные очаги эндометриоза и вызвать рецидив заболевания или способствовать возникновению новых поражений [8]. Кроме того, надо учитывать риск малигнизации эндометриоидных гетеротопий без дополнительных воздействий или при участии МГТ.

С другой стороны, женщины с эндометриозом в анамнезе могут входить в группу особого риска в связи с долговременным состоянием эстрогенного дефицита вследствие повторяемых курсов аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона, депо прогестогенов или хирургических вмешательств. Повторные операции на яичниках приводят к повреждению и утрате функциональной ткани. Иногда при тяжелых формах заболевания в перименопаузе необходимо выполнение гистерэктомии и билатеральной овариэктомии, чтобы купировать симптомы и избежать дальнейших хирургических вмешательств. Борьба с эндометриозом подобными агрессивными методами поднимает волну новых проблем, связанных с климактерием. В связи с этим возни-

кает ряд вопросов: разумно ли назначать МГТ? К каким рискам она может привести? Какой тип МГТ надо предложить и когда начать лечение? Какие альтернативы МГТ должны быть предложены? Каким образом надо контролировать данных пациенток?

Согласно рекомендациям IMS [2] преждевременная (до 40 лет) и ранняя (40–45 лет) менопауза сопряжены с высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний, развития остеопороза, когнитивных расстройств, болезни Паркинсона и более высоким уровнем смертности. Поэтому молодым женщинам (до 45 лет) с климактерическими расстройствами должна быть рекомендована МГТ, по крайней мере до достижения среднего возраста естественной менопаузы [9]. Гормональная терапия должна быть рассмотрена и для женщин с эндометриозом в анамнезе в периоде естественной менопаузы, имеющих тяжелые климактерические расстройства [2, 9].

Самыми важными проблемами использования МГТ у данной категории пациенток являются риск развития рецидива эндометриоза и связанная с этим потенциальная необходимость хирургического вмешательства. На сегодняшний день в литературе описано множество случаев эндометриоза в менопаузе, особенно яичниковой и экстрагенитальной локализации (кишечник, мочевой пузырь, мочеточник, легкое, печень и кожа) [10]. Распространенность данной патологии среди женщин перимено- и постменопаузального возраста, согласно данным немногочисленных ретроспективных исследований, составляет 2–5% [7]. Так, Henriksens исследовал 1 тыс. пациенток старше 20 лет с эндометриозом, из которых 37 (3,7%) были менопаузального возраста [11]. В 1980 г. R. Punnonen и соавт. показали, что в исследуемой группе женщин с эндометриозом яичников частота постменопаузального эндометриоза в среднем составила 2,2%, а средняя продолжительность менопаузы до момента постановки диагноза – 7,3 года [7]. В 1984 г. та же исследовательская группа проанализировала историю болезни 801 женщины разных возрастных групп, которые имели оперативные вмешательства в анамнезе по разным гинекологическим причинам в период с 1969 по 1976 г. Показано, что 19% из них имели эндометриоз, а случаи данной патологии в постменопаузе наблюдались у 2,5% женщин [12]. В недавнем ретроспективном эпидемиологическом исследовании D. Naas и соавт. проанализировали 42 079 случаев хирургически подтвержденного эндометриоза в клиниках Германии. У 1074 (2,55%) женщин из этого числа выявлен постменопаузальный эндометриоз (возраст от 55 до 95 лет) [13].

Роль МГТ в развитии постменопаузального эндометриоза изучалась в рандомизированных клинических исследованиях. Fedele и соавт. на протяжении 12 мес исследовали 21 женщину с остаточными проявлениями эндометриоза после билатеральной овариэктомии с гистерэктомией или без нее. Пациентки с сохраненной маткой (n=10) получали циклическую МГТ: трансдермальный эстрадиол в дозировке 50 мкг 2 раза в неделю и медроксипрогестерона ацетат 10 мг в день 12 дней в месяц. Остальные пациентки постоянно получали тиболон (2,5 мг в день). После 12 мес терапии 4 (40%) пациентки из 1-й группы и 1 (9%) в группе тиболона отметили рецидив тазовой боли [7, 14].

В крупном рандомизированном исследовании R. Matorras и соавт. приняли участие 172 женщины, перенесшие двустороннюю аднексэктомию с гистерэктомией или без по поводу эндометриоза. Через 4 нед после операции 115 из них получали заместительную гормональную терапию (ЗГТ): трансдермальный эстрадиол 50 мкг 2 раза в неделю плюс микронизированный пероральный прогестерон 200 мг в день 14 дней в месяц. Контрольная группа (n=57) не получала ЗГТ и плацебо. Срок наблюдения составил 45 мес. Показано, что в группе ЗГТ отмечено 4 случая рецидива эндометриоза (0,91% в год), в группе без ЗГТ – 0. Кроме того, исследователи обратили внимание на то, что двусторонняя аднексэктомия без гистерэктомии, а также перитонеальные эндометриоидные инфильтраты более 3 см являются факторами риска развития рецидивов эндометриоза на фоне приема ЗГТ [15].

В другом рандомизированном исследовании 123 пациентки, перенесшие тотальную гистерэктомию с придатками по поводу эндометриоза, были разделены на 4 группы: 17 – контроль без ГГТ, 50 – принимали монотерапию эстрогенами, 16 – комбинированную эстроген-гестагенную терапию в циклическом режиме, 24 – комбинированную эстроген-гестагенную терапию в непрерывном режиме. В ходе наблюдения выявлено 4 (8%) случая рецидива эндометриоза только в группе, получавшей монотерапию эстрогенами [14].

На основании результатов рандомизированных исследований сформулированы ключевые положения рекомендаций Европейского общества по менопаузе и андропавузе (EMAS) и IMS относительно ведения пациенток с эндометриозом в анамнезе [2, 3, 14]:

1. МГТ показана женщинам с билатеральной аднексэктомией до среднего возраста менопаузы и должна рассматриваться у пациенток старшего возраста с тяжелыми вазомоторными симптомами.
2. Пациенткам с эндометриозом в анамнезе рекомендован непрерывный комбинированный режим МГТ вне зависимости от того, была ли произведена гистерэктомию или нет. Это поможет снизить риск рецидива заболевания и малигнизации оставшихся очагов эндометриоза.
3. Назначение препаратов, произведенных на основе трав, следует применять с осторожностью, поскольку их эффективность должным образом не изучена и они могут включать эстроген-подобные компоненты с непредсказуемым воздействием у таких пациенток.

Часто клиницисты откладывают назначение МГТ пациенткам, перенесшим операцию по поводу эндометриоза, на несколько месяцев. Однако в настоящее время не получено доказательств, поддерживающих это решение. Так, в ретроспективном исследовании T. Hickman и соавт. [16] участвовали 95 женщин, перенесших гистерэктомию и билатеральную овариэктомию, 60 из них получали МГТ в течение 6 нед после операции, а у 35 терапия откладывалась более чем на 6 нед. Показано, что тазовые боли возобновились в 4 (7%) и 7 (20%) случаях в 1 и 2-й группе соответственно. Таким образом, раннее начало МГТ после оперативной кастрации более благоприятно влияет на здоровье женщин.

На фоне приема МГТ пациентки с эндометриозом в анамнезе должны находиться под тщательным врачебным контролем для своевременного выявления рисков гормонотерапии и признаков рецидива заболевания. При появлении болевого синдрома препараты МГТ должны быть отменены, а пациентка дообследована [14, 17–19].

При верификации рецидива эндометриоза или новых очагов заболевания необходимо определить дальнейшую тактику ведения с учетом локализации, степени распространенности процесса и выраженности клинической картины [18].

Хирургическое лечение является 1-й линией терапии постменопаузального эндометриоза ввиду риска малигнизации [17, 19, 20].

Однако оперативное вмешательство предполагает определенные риски для старшей группы женщин ввиду наличия различной сопутствующей патологии, поэтому исследованы альтернативные методы лечения. Эстрогенная зависимость эндометриоза и участие ароматазы в локальном синтезе эстрогенов в эндометриоидной ткани обуславливают логику применения ингибиторов ароматазы [21]. Первое сообщение о применении ингибиторов ароматазы при эндометриозе появилось в 1998 г. (Такаута и соавт.), в нем говорилось об успешной терапии анастрозолом 57-летней женщины с рецидивом эндометриоза влагалища. Авторы отметили, что циркулирующий эстрадиол снизился на 50%, боль купировалась ко 2-му месяцу и размеры инфильтрата значительно уменьшились к 6-му месяцу терапии [21]. Затем появился целый ряд публикаций о применении ингибиторов ароматазы при постменопаузальном эндометриозе. Согласно литературным данным, летрозол и анастрозол не только купируют симптомы, но и уменьшают размеры очагов поражения. Однако применение подобных

препаратов ограничивает побочные эффекты: приливы, сухость во влагалище, артралгии, развитие остеопороза [22–24].

Риски малигнизации

Вопрос о возможной малигнизации очагов эндометриоза у женщин в постменопаузе продолжает активно обсуждаться. Priest и соавт. впервые указали на связь между эндометриоидной карциномой яичников и эндометриозом. Они обследовали 42 женщины с эндометриоидной карциномой яичников и обнаружили, что эндометриоз яичников присутствовал в 11 (26%) случаях. Таким образом, авторы предположили, что эндометриоз яичников имеет высокий потенциал малигнизации у женщин в постменопаузе, и имеющиеся очаги должны быть своевременно удалены хирургическим путем [25]. В 2002 г. проанализированы 25 случаев рака яичников и 21 случай экстраовариальной карциномы, возникших на фоне эндометриоза в постменопаузе. В ходе исследования выявлено, что рак яичников преобладал у пациенток в перименопаузе, а экстраовариальные карциномы – у женщин постменопаузального возраста [26, 27]. Наиболее распространенными гистологическими типами опухолей являлись: эндометриоидная и светлоклеточная карциномы [27–29].

Таким образом, вопрос возможного злокачественного перерождения постменопаузального эндометриоза приобретает особую актуальность. Клетки эндометриоза имеют общие черты со злокачественными клетками, они способны быстро пролиферировать и выживать во внеклеточной среде, а также метастазировать [30].

Установлено, что эндометриомы размером более 9 см в диаметре являются высоким фактором риска овариального рака у женщин в возрасте старше 45 лет [30].

Заключение

Итоговые рекомендации:

- МГТ требуется женщинам с преждевременной или ранней менопаузой до достижения среднего возраста наступления естественной менопаузы и должна быть рассмотрена для женщин старшей возрастной группы с тяжелыми климактерическими симптомами.
- Пациенткам с эндометриозом в анамнезе рекомендован непрерывный комбинированный режим МГТ вне зависимости от того, была ли произведена гистерэктомию или нет. Это поможет снизить риск рецидива заболевания и малигнизации оставшихся очагов эндометриоза.
- При наличии противопоказаний к МГТ должны быть рассмотрены альтернативные методы лечения (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата норадреналина).
- При появлении симптомов эндометриоза в менопаузе МГТ должна быть отменена, а пациентка дообследована.
- Основной метод лечения постменопаузального эндометриоза – хирургический. К пациентам, которым противопоказана операция, может быть применима консервативная терапия, в частности ингибиторы ароматазы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Юренева С.В., Ермакова Е.И. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами (обзор клинических рекомендаций). Проблемы репродукции. 2017; 5: 25–9.
[Iurenova S.V., Ermakova E.I. Vedenie zhenshchin s menopauzal'nymi rasstroistvami (obzor klinicheskikh rekomendatsii). Problemy reproduktcii. 2017; 5: 25–9 (in Russian).]
2. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016; 19 (2): 109–50.

3. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society NAMS. *Menopause. J North Am Menopause Soc* 2017; 24 (7).
4. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (11): 3975–4011.
5. Black A, Guibler E, Costescu D. Sogc clinical practice guideline. Canadian Contraception Consensus (Part 3 of 4): Chapter 7 – Intrauterine Contraception. No. 329. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; 38 (2): 182–222.
6. Юренева С.В., Ермакова Е.И. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. *Акушерство и гинекология*. 2018; 7: 32–9. [Yureneva S.V., Ermakova E.I. Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 7: 32–9 (in Russian).]
7. Streuli I, Gaitzsch H, Wenger JM, Petignat P. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. *Climacteric* 2017; 20 (2): 138–43.
8. Eid S, Loukas M, Tubbs RS. Clinical anatomy of pelvic pain in women: A Gynecological Perspective. *Clin Anat* 2019; 32 (1): 151–5. DOI: 10.1002/ca.23270
9. Tan DA, Almaria MJG. Postmenopausal endometriosis: drawing a clearer clinical picture. *Climacteric* 2018; 21 (3): 249–55. DOI: 10.1080/13697137.2018.1450855
10. Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1.
11. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010; 65: 161–6.
12. Umit Inceboz Endometriosis after menopause. *Womens Health* 2015; 11 (5): 711–5.
13. Moen MH, Rees M, Brincat M et al. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas* 2010; 67: 94–7.
14. Nikkanen V, Punnonen R. External endometriosis in 801 operated patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63 (8): 699–701.
15. Haas D, Chvatal R, Reichert B. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286 (3): 667–70.
16. Matorras R, Elorriaga MA, Pioan JI et al. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2002; 77 (2): 303–8.
17. Rattanachaiyanont M, Tanmahasamut P, Angsuwatthana S et al. Hormonal replacement therapy in surgical menopause with underlying endometriosis. *J Med Assoc Thai* 2005; 86 (8): 702–7.
18. Hickman TN, Namnoum AB, Hinton EL et al. Timing of ERT following hysterectomy with oophorectomy for endometriosis. *Obstet Gynecol* 2008; 91: 673–7.
19. Green-top guideline No. 24 RCOG. The investigation and management of endometriosis. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploadedfiles/GT24InvestigationEndometriosis2006.pdf>; January 2010.
20. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. <http://guidelines.endometriosis.org>; January 2010.
21. Bohrer J, Chen CC, Falcone T. Persistent bilateral ureteral obstruction secondary to endometriosis despite treatment with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2008; 90 (5): 2–9.
22. Sasson IE, Taylor HS. Aromatase inhibitor for treatment of a recurrent abdominal wall endometrioma in a postmenopausal woman. *Fertil Steril* 2009; 92 (3): 1170.
23. Stopeń R, Męczekalski B. Aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *Prz Menopauzalny* 2016; 15 (1): 43–7. DOI: 10.5114/pm.2016.58773
24. Abu Hashim H. Potential role of aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *Int J Womens Health* 2014; 6: 671–80. DOI: 10.2147/IJWH.S34684
25. Thomsen LH, Schnack TH, Buchardi K. Risk factors of epithelial ovarian carcinomas among women with endometriosis: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 761–78.
26. Herreros-Villanueva M, Chen CC, Tsai EM, Er TK. Endometriosis-associated ovarian cancer: What have we learned so far? *Clin Chim Acta* 2019; 493: 63–72. DOI: 10.1016/j.cca.2019.02.016
27. Barreta A, Sarian L, Ferracini AC et al. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: Population Characteristics and Prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28 (7): 1251–7. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001317
28. Ghafoor S, Lakhman Y, Park KJ, Petkovska I. Polypoid endometriosis: a mimic of malignancy. *Abdom Radiol (NY)* 2019. DOI: 10.1007/s00261-019-02143-8
29. Yoshino O, Minamisaka T, Ono Y et al. Three cases of clear-cell adenocarcinoma arising from endometrioma during hormonal treatments. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44 (9): 1850–8. DOI: 10.1111/jog.13702
30. Gandini S, Lazzaroni M, Peccatori FA et al. The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 134: 72–81. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.12.009

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ермакова Елена Ивановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», секретарь Российской ассоциации по менопаузе. E-mail: ermakova.health@mail.ru

Юренева Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>

Elena I. Ermakova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ermakova.health@mail.ru

Svetlana V. Yureneva – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019

Гигантская параовариальная киста у 16-летней пациентки: клиническое наблюдение

З.Х. Кумыкова[✉], З.К. Батырова, Д.А. Кругляк, Е.В. Уварова, В.Д. Чупрынин, Н.А. Буралкина, Л.С. Ежова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]zai-kumyikova@yandex.ru

Аннотация

В статье представлено редкое клиническое наблюдение параовариальной кисты гигантских размеров у девочки-подростка с лапароскопическим ее удалением. Наличие объемного образования брюшной полости у девочки-подростка требует мультидисциплинарного подхода с применением визуальных методов диагностики, предпочтительнее магнитно-резонансной томографии, с последующим участием опытной бригады высококвалифицированных специалистов с целью проведения «малоинвазивного» органосохраняющего лечения.

Ключевые слова: параовариальная киста, объемное образование придатков гигантских размеров, оперативная гинекология, подростки.

Для цитирования: Кумыкова З.Х., Батырова З.К., Кругляк Д.А. и др. Гигантская параовариальная киста у 16-летней пациентки: клиническое наблюдение. Гинекология. 2019; 21 (6): 45–47. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190704

Clinical Case

Giant paraovarial cyst in 16-years old adolescent: a case-report

Zaira Kh. Kumyikova[✉], Zalina K. Batyrova, Diana A. Kruglyak, Elena V. Uvarova, Vladimir D. Chuprynin, Natalia A. Buralkina, Larisa S. Ezhova
Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
[✉]zai-kumyikova@yandex.ru

Abstract

The article describe a rare clinical observation of a giant paraovarian cyst in a teenage girl with laparoscopic removal. The presence of giant cyst in the abdominal cavity in adolescent girls requires a multidisciplinary approach, taking into account visual diagnostic methods, preference for MRI, followed by the participation of experienced teams of highly qualified specialists in order to conduct a "minimally invasive" organ-preserving treatment.

Key words: paraovarial cyst, giant adnexal mass, operative gynecology, adolescents.

For citation: Kumyikova Z.Kh., Batyrova Z.K., Kruglyak D.A. et al. Giant paraovarial cyst in 16-years old adolescent: a case-report. Gynecology. 2019; 21 (6): 45–47. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190704

Параовариальные или паратубарные кисты составляют 5–20% всех объемных образований придатков матки. Могут развиваться в любой возрастной группе – от неонатального периода до менопаузы, однако наиболее часто встречаются в детском и подростковом возрасте (7,3%) [1]. Факторы риска развития параовариальных кист продолжают изучаться. Установлена взаимосвязь между ожирением и развитием параовариальных кист [2]. Предполагается роль параовариальных кист в развитии бесплодия и внематочной беременности в связи с нарушением подвижности и уменьшением просвета маточной трубы.

Параовариальные кисты необходимо дифференцировать от яичниковых образований в связи с тем, что они отличаются друг от друга как по клиническому течению, так и биологическим происхождением. Параовариальные кисты берут начало в широкой связке между маточной трубой и яичником. Термины «параовариальная» и «паратубарная киста» используют взаимозаменяемо в зависимости от их топографической близости к яичнику или маточной трубе. Они развиваются преимущественно из мезотелия, покрывающего брюшину, в 68% случаев, реже – из парамезонефральной ткани (Мюллеровы кисты) – в 30% и мезонефральных рудиментов (Вольфовы кисты) – 2% случаев.

Точная заболеваемость неизвестна в связи с их частым асимптомным присутствием. Параовариальные кисты обнаруживают у 15,7% пациенток, подвергающихся оперативной лапароскопии. Клиническая симптоматика развивается обычно при чрезмерно быстром росте образования, перекруте, разрыве, кровоизлиянии или малигнизации [3]. Увеличение размеров параовариальных кист в постпубертатном периоде и во время беременности предполагает гормональное влияние на динамику их роста, хотя прямой взаимосвязи в проведенных исследованиях доказано не

было. Случаи перекрута придатков матки при параовариальных кистах выше, чем при кистах яичников, – 2,1–16% против 2,3%. Поскольку параовариальные кисты не имеют самостоятельной «ножки», они перекручиваются вместе с яичником или маточной трубой или вместе с ними обоими. Перекрут придатков чаще происходит с правой стороны (3:1), в связи чем довольно часто ошибочно расценивается как аппендицит или почечная колика, и пациентка направляется в хирургический стационар. По мере увеличения размеров параовариальной кисты риск перекрута возрастает. Малигнизация в параовариальных кистах крайне редка, в мировой литературе описано лишь несколько случаев [4]. В то же время доброкачественные параовариальные новообразования в клинической практике не редкость. Встречаются следующие их гистологические типы: серозная цистаденома, папиллярная серозная цистаденома, серозная цистаденофиброма, муцинозная цистаденома и эндометриоидная цистаденома.

В 2016 г. учеными из Кореи описан случай паратубарной пограничной опухоли больших размеров (19 см) у 17-летней пациентки, оперативное лечение у которой проведено лапароскопическим методом и ограничилось цистэктомией, сальпингэктомией и клиновидной резекцией яичника на стороне поражения [5].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) – наиболее применимые методы визуальной диагностики параовариальных кист. При УЗИ параовариальные кисты обнаруживаются в виде анэхогенных однокамерных округлых или овальных образований. Более чем в 1/2 случаев параовариальные кисты ошибочно расцениваются как овариальные кисты либо принимаются за перитонеальные инклюзионные кисты (серозоцеле). Отличительными эхографическими особенностями параовариальных кист являются отсутствие фол-

ликулярной структуры, подвижность образования, разобщение с яичником во время пробы с нажатием вагинальным датчиком [6]. Признаками неоплазии считается наличие в параовариальной кисте перегородок и солидных включений, хотя и простые, по данным эхографических характеристик, параовариальные кисты могут оказаться цистаденомами (Korbin и соавт., 1998). Согласно консенсусу Society of Radiologists in Ultrasound кисты размером более 7 см обязательно подлежат дополнительному исследованию с помощью МРТ независимо от возраста пациентки [7].

К настоящему времени в доступной литературе представлены лишь 6 случаев гигантских параовариальных кист размером от 17 до 25 см у девочек-подростков [8–13], и только в одном из них выполнена лапароскопическая опе-

рация [13], остальные удалены в ходе лапаротомии, в 3 случаях с предварительной декомпрессией кисты [8, 11, 13].

Ниже представлено клиническое наблюдение гигантской параовариальной кисты у 16-летней пациентки, обратившейся на консультативный прием в поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» в сентябре 2019 г. Перед публикацией данного клинического случая получено информированное согласие законного представителя (матери) пациентки.

У пациентки своевременное менархе в 13 лет, менструальный цикл установился сразу, регулярный до августа 2019 г., через 28 дней, по 5 дней, менструации умеренные, безболезненные. Соматически не отягощена: перенесла ветряную оспу, острый гайморит, острую респираторную вирусную инфекцию. Семейный анамнез – без особенностей. С августа 2019 г. отметила увеличение размеров живота, задержку менструации (при отсутствии опыта половых контактов). Обратилась к гинекологу по месту жительства. По данным обследования (УЗИ и МРТ органов малого таза и брюшной полости) выявлено анэхогенное однокамерное кистозное образование размером 240×200×80 мм, занимающее малый таз и нижние отделы брюшной полости, с четкими, ровными контурами, тонкой капсулой, однородным жидкостным содержимым, по переднелевой поверхности опухоли на уровне верхней подвздошной ости прилежит левый яичник (рис. 1).

Клинико-лабораторные параметры, в том числе онкомаркеры (СА-125, α -фетопротеин, β -субъединица хорионического гонадотропина человека), в пределах нормативных значений. Консультирована онкологом по месту жительства, предположено наличие муцинозной цистаденомы гигантских размеров. Рекомендовано хирургическое лечение в гинекологическом стационаре. Обратилась для консультации в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» в сентябре 2019 г., госпитализирована в отделение гинекологии детского и юношеского возраста для оперативного лечения.

При физикальном осмотре пациентки обращало на себя внимание увеличение размеров живота до 25–26 нед беременности (рис. 2). При ректо-абдоминальном исследовании выявлено безболезненное объемное образование мягкой консистенции диаметром более 25 см, занимающее весь малый таз и нижний отдел брюшной полости. Массо-ростовые показатели девочки соответствовали 57 кг и 166 см.

Принимая во внимание данные лабораторных и инструментальных методов исследования, пациентке поведено хирургическое лечение – лапароскопия, удаление параовариальной кисты больших размеров слева со срочным гистологическим исследованием. При лапароскопии обнаружено образование 25×15 см с гладкой поверхностью, занимающее весь малый таз, гипо- и мезогастрий. С целью декомпрессии образование пунктировано с помощью иглы под контролем лапароскопа, содержимое аспирировано электроотсосом в количестве 3500 мл, пункционное отверстие зажато мягким кишечным зажимом. После уменьшения размеров кистозного образования произведена ревизия органов малого таза и брюшной полости. Выявлено, что образование исходит из левого мезосальпинкса. Левая маточная труба распластана на образовании, ампулярный отдел сво-

Рис. 1. МРТ, снимок: объемное образование, занимающее брюшную полость и малый таз.

Fig. 1. MRI, image: space-occupying mass in the abdominal cavity and small pelvis.

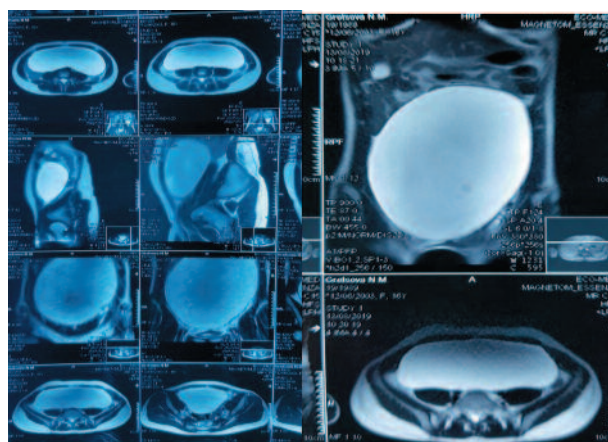


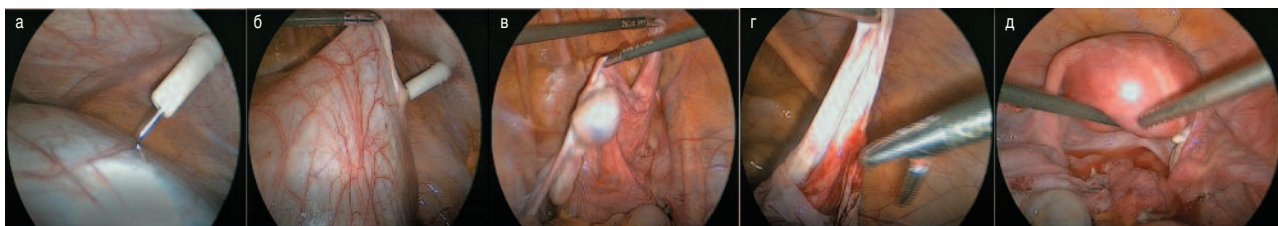
Рис. 2. Внешний вид пациентки перед оперативным вмешательством.

Fig. 2. The general appearance of the patient before surgery.



Рис. 3: а – лапароскопический вид объемного образования; б – эвакуация содержимого при помощи пункционной иглы; в – яичник и перерастянутый мезосальпинкс; г – вылущивание капсулы кисты; д – органы малого таза после проведенного оперативного лечения.

Fig. 3: a – laparoscopic view of space-occupying mass; b – removal of contents using a puncture needle; c – an ovary and a hyperinflated mesosalpinx; d – enucleating a cyst capsule; e – pelvic organs after surgical treatment.



боден, фимбрии выражены, левый яичник в форме песочных часов. Тело матки и правые придатки, органы брюшной полости без патологических изменений. В позадиматочном пространстве скудное количество свободной жидкости (взята на цитологическое исследование). Данные срочного гистологического исследования: параовариальная киста слева. После предварительной эндокоагуляции брюшина над образованием вскрыта, тупым и острым путем киста вылущена, капсула ее удалена через троакарное отверстие, ложе кисты коагулировано. Кровопотеря во время операции составила 50 мл (рис. 3).

Окончательное послеоперационное патологогистологическое заключение: парамезонефральная киста левого мезосальпинкса. В цитологических мазках перитонеальной жидкости атипические клетки не обнаружены.

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Пациентка выписана из стационара на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии. Масса тела при выписке составила 53 кг (при поступлении до оперативного вмешательства – 57 кг). При контрольном обследовании в динамике спустя 1 мес после операции не обнаружено каких-либо отклонений по данным клинического исследования и УЗИ.

Гигантские параовариальные кисты крайне редки у подростков. Предоперационная верификация этих образований чрезвычайно затруднена, несмотря на использование современных визуальных способов диагностики. Хирургическое удаление параовариальных кист с использованием лапароскопических технологий и участием опытной бригады высококвалифицированных специалистов должно быть «золотым стандартом» малоинвазивного органосохраняющего лечения у детей во избежание возможных разрушительных осложнений в будущем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кумыкова Заира Хасановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: zai-kumykova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7511-1432>

Батырова Залина Кимовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4997-6090>

Кругляк Диана Анатольевна – врач 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: diana.kruglyak@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1367-2530>

Уварова Елена Витальевна – д-р мед. наук, проф., зав. 2-м гинекологическим отделением (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова», президент Межрегиональной общественной организации «Объединение детских и подростковых гинекологов». E-mail: elena-uvarova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>

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

Буралкина Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. приемным отделением, ст. науч. сотр. хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_buralkina@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5109-6725>

Ежова Лариса Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: l_ezhova@oparina4.ru

Lumepamypa/References

1. Felipe JHJy, Alcantar AR, Franco RF. Adolescent with paraovarian cyst. Surgical treatment. *Cir Cir Engl Ed* 2017; 85: 535–8.
2. Dietrich JE, Adeyemi O, Hakim J et al. Paratubal cyst size correlates with obesity and dysregulation of the Wnt signalling pathway. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017; 30 (5): 571–7.
3. Kiseli M, Caglar GS, Cengiz SD et al. Clinical diagnosis and complications of paratubal cysts: review of the literature and report of uncommon presentations. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 1563–9.
4. Smorgick N, Herman A, Schneider D et al. Paraovarian cysts of neoplastic origin are underreported. *JSLs* 2009; 13: 22–6.
5. Lee S, Ahn KH, Park HT et al. Paratubal borderline malignancy: a case of a 17-year old adolescent female treated with laparoendoscopic single-site surgery and a review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016; 29 (1): 74–6.
6. Gupta A, Gupta P, Manaktala U et al. Clinical, radiological, and histopathological analysis of paraovarian cysts. *J Life Health* 2016; 7: 78–82.
7. Levine D, Brown DL, Andreotti RF et al. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2010; 256: 943–54.
8. Torres JP, Íñiguez RD. Giant paraovarian cyst in childhood – Case report. *Rev Chil Pediatr* 2015; 86: 117–20.
9. Letourneur B, Grandjean S, Richard P et al. Management of a giant paraovarian cyst. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34: 239–41.
10. Cevrioglu AS, Polat C, Fenkci V et al. Laparoscopic management following ultrasonographic-guided drainage in a patient with giant paraovarian cyst. *Surg Endosc* 2004; 18: 346.
11. Burnhill MS. Giant paraovarian cyst: report of a case. *Obstet Gynecol* 1965; 26: 275–6.
12. Mărginean CO, Mărginean C, Melit LE et al. An incidental diagnosis of a giant paraovarian cyst in a female teenager. A case report. *Medicine* 2018; 97: 48.
13. Kandil M, Sayyed T, Zakaria M. Laparoscopic trocar management of a giant paraovarian cyst: a case report. *F1000Research* 2013; 2: 29.

Zaira Kh. Kumykova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: zai-kumykova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7511-1432>

Zalina K. Batoryova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4997-6090>

Diana A. Kruglyak – doctor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: diana.kruglyak@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1367-2530>

Elena V. Uvarova – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: elena-uvarova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>

Vladimir D. Chuprynin – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru

Natalia A. Buralkina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_buralkina@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5109-6725>

Larisa S. Ezhova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: l_ezhova@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019

Витамин D как фактор повышения качества жизни у женщин после 50 лет (обзор литературы)

Т.Ю. Пестрикова[✉], Е.А. Юрасова, Т.П. Князева

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

[✉]typ50@rambler.ru

Аннотация

Актуальность. Здоровье населения является одним из ключевых факторов развития экономики и одновременно объективным показателем качества жизни. В настоящее время число женщин старше 50 лет прогрессивно увеличивается, а их растущая социальная включенность обусловит стремление к активному и здоровому долголетию. В этой связи политика общественного здоровья в стране должна идти по пути все более масштабного финансирования проектов здорового образа жизни, не концентрируя расходы только на медицинской помощи.

Цель. Проведение анализа литературных источников по целесообразности использования витамина D как фактора, повышающего качество жизни женщин в перименопаузальном периоде и менопаузе.

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 20 лет. В обзор включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. Изложен широкий спектр биологических свойств витамина D, участвующего в регуляции многих важных физиологических функций. Представлено негативное влияние дефицита витамина D не только на развитие онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, но и на усиление тяжести климактерического синдрома. Установлено, что использование препарата колекальциферола (витамина D₃) в сочетании с менопаузальной гормональной терапией способствует нормализации углеводного, липидного и фосфорно-кальциевого обменов, улучшению нейропсихического самочувствия пациенток, что позволяет активно применять колекальциферол в рутинной клинической практике при климактерическом синдроме.

Выводы. Многочисленные положительные эффекты колекальциферола (витамина D₃) позволяют использовать препарат как средство для повышения социальной адаптации, а следовательно, улучшения качества жизни.

Ключевые слова: колекальциферол (витамин D₃), климактерический синдром, перименопаузальный период, менопауза, социальная адаптация, качество жизни.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Князева Т.П. Витамин D как фактор повышения качества жизни у женщин после 50 лет (обзор литературы). Гинекология. 2019; 21 (6): 48–50. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190758

Review

Vitamin D as a factor for improving the quality of life in women after 50 years (literature review)

Tatyana Yu. Pestrikova[✉], Elena A. Yurasova, Tatyana P. Knyazeva

The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

Relevance. Public health is one of the key factors in the development of the economy and at the same time an objective indicator of quality of life. Currently, the number of women over 50 years old is progressively increasing, and their growing social inclusion will determine the desire for active and healthy longevity. In this regard, the public health policy in the country should follow the path of increasingly large-scale financing of projects of a healthy lifestyle, not concentrating expenses only on medical care.

Aim. Analysis of literature on the feasibility of using vitamin D as a factor that improves the quality of life of women in the perimenopausal period and in menopause.

Materials and methods. To write this review, we searched for domestic and foreign publications in Russian and international search engines (PubMed, eLIBRARY, etc.) over the past 20 years. The review included articles from peer-reviewed literature.

Results. The review outlines a wide range of biological properties of vitamin D involved in the regulation of many important physiological functions. The negative effect of vitamin D deficiency is presented not only on the development of cancer, cardiovascular diseases, but also on the increase in the severity of menopausal syndrome. It has been established that the use of colecalciferol (vitamin D₃) in combination with menopausal hormone therapy contributes to the normalization of carbohydrate, lipid and calcium phosphorus metabolism, improves the neuropsychic state of patients, which makes it possible to actively use colecalciferol in routine clinical practice in menopausal syndrome.

Conclusions. Numerous positive effects of colecalciferol (vitamin D₃) allow the use of the drug as a means to increase social adaptation, and, consequently, improve the quality of life.

Key words: colecalciferol (vitamin D₃), menopause, perimenopausal period, menopause, social adaptation, quality of life.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Knyazeva T.P. Vitamin D as a factor for improving the quality of life in women after 50 years (literature review). Gynecology. 2019; 21 (6): 48–50. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190758

Введение

Здоровье населения – один из ключевых факторов развития экономики и одновременно объективный показатель качества жизни. Проводимые в ряде стран исследования показали, что уровень экономического развития и расходы на здравоохранение играют, безусловно, важную роль в увеличении ожидаемой продолжительности жизни во всех рассмотренных странах. Тем не менее по мере экономического развития страны и улучшения показателей здоровья населения влияние инвестиций в здравоохранение на ожидаемую продолжительность жизни становится слабее, тогда как рост валового внутреннего продукта сам по себе увеличивает продолжительность жизни.

В настоящее время число женщин старше 50 лет прогрессивно увеличивается, а их растущая социальная включен-

ность обусловит стремление к активному и здоровому долголетию. В этой связи политика общественного здоровья в стране должна идти по пути все более масштабного финансирования проектов здорового образа жизни, не концентрируя расходы только на медицинской помощи [1–5].

Следовательно, особое внимание важно обращать на женщин, достигших перименопаузального периода и менопаузы, поскольку именно в данных периодах возрастает частота состояний, угрожающих жизни и долголетию. Поэтому одним из основных направлений врачебной деятельности для женщин старше 50 лет должна быть профилактика остеопороза, переломов шейки бедра, онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7].

Наблюдательные и эпидемиологические исследования последних лет показали, что смертность от онкологических,

сердечно-сосудистых заболеваний и диабета повышается с удаленностью региона проживания пациентов от экватора и что выживание при различных видах онкологических заболеваний выше летом, чем зимой [8]. Это вызвало предположение о наличии связи между данными заболеваниями и уровнем инсоляции, а также уровнем обеспеченности витамином D. Известно, что 25(OH)D гидроксилируются во многих клетках в активную форму 1,25(OH)₂D, которая действует локально, индуцируя клеточную дифференцировку и ангиогенез, подавляя инвазивный клеточный рост [9].

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови является лучшим индикатором для мониторинга статуса витамина D ввиду того, что это основная форма витамина D в циркуляции. Она имеет длительное время полужизни порядка 2–3 нед, отражает как поступление витамина D с пищей, нативными препаратами витамина D, так и синтезированного в коже под воздействием ультрафиолетового облучения [8].

Всемирная организация здравоохранения опубликовала в 2008 г. обзор на тему связи витамина D и злокачественных заболеваний, что стало инициатором нескольких исследований на эту тему [10]. К настоящему времени получены данные об увеличении риска рака молочной железы, толстого кишечника, простаты, эндометрия, яичников, пищевода, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почек, ходжкинской и неходжкинской лимфом на фоне дефицита витамина D [11, 12].

Все больше исследований показывают, что витамин D может играть определенную роль в профилактике и лечении сахарного диабета 1-го типа [13], нарушении толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности [14], сахарного диабета 2-го типа [8, 15].

По мнению ряда авторов, дефицит витамина D влияет на развитие гипертензии [8, 16], рассеянного склероза [17], ревматоидного артрита [18], острых респираторных заболеваний и острой респираторной вирусной инфекции [19], туберкулеза [20], воспалительных заболеваний кишечника [21, 22] и других заболеваний.

Редкое пребывание на солнце, снижение возможности синтеза витамина D в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей, применение солнцезащитных кремов, возрастная недостаточность лактазы, заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождаемые снижением всасывания витамина D, повышают риск дефицита витамина D у лиц старше 50 лет [8].

С учетом высокой частоты D-гиповитаминоза у женщин в периоде ранней постменопаузы и его неблагоприятного влияния на качество жизни в целом необходимы активное обследование и выявление недостаточности или дефицита витамина D при: избыточной массе тела или ожирении, депрессивных состояниях, снижении настроения, нарушениях углеводного обмена, психоэмоциональных и нейровегетативных проявлениях климактерического синдрома (КС).

У пациенток в периоде ранней постменопаузы с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями для достижения должного терапевтического эффекта и повышения социальной активности женщин необходимо восполнять дефицит витамина D, поскольку данное состояние оказывает негативное влияние на качество жизни женщин в постменопаузе. Поэтому терапия КС должна включать помимо препаратов менопаузальной гормональной терапии (МГТ) препараты, в состав которых входит витамин D. Назначение данной комбинированной терапии является эффективным и значимым при проявлениях повышенного утомления и заниженной оценки состояния своего здоровья, снижении жизненной активности, а также на фоне депрессии и тревожных переживаний [23, 24].

Витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов. Он естественным образом присутствует лишь в очень ограниченном количестве продуктов питания, а синтез в организме человека возможен только в определенных условиях, когда ультрафиолетовые лучи солнечного света попадают на кожу. Витамин D, получаемый из продуктов питания и в виде пищевых добавок, а также образующийся при пребывании на солнце, биологически инертен. Адекватные

уровни витамина D жизненно важны для правильной работы эндокринной системы не только в костной ткани, но и во всем организме [8].

Витамин D, или препарат Аквдетрим® (колекальциферол/витамин D₃), связывается со специфическим рецептором витамина D (VDR), который регулирует экспрессию многих генов, включая гены ионного канала TRPV6 (обеспечивает абсорбцию кальция в кишечнике). Кроме этого, взаимодействие витамина D с:

- CALB1 (кальбиндин) – обеспечивает транспорт кальция в кровеносное русло;
- BGLAP (остеокальцин) – обеспечивает минерализацию костной ткани и гомеостаз кальция;
- SPP1 (остеопонтин) – регулирует миграцию остеокластов;
- REN (ренин) – обеспечивает регуляцию артериального давления, являясь ключевым элементом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- IGFBR (связывающий белок инсулиноподобного фактора роста) – усиливает действие инсулиноподобного фактора роста;
- FGF-23 и FGFR-23 (фактор роста фибробластов 23) – регулируют уровни кальция, фосфат-аниона, процессы клеточного деления фибробластов;
- TGF-β1 (трансформирующий фактор роста β1) – регулирует процессы клеточного деления и дифференцировки остеобластов, хондроцитов, фибробластов и кератиноцитов;
- LRP2 (ЛПНП-рецептор-связанный белок 2) является посредником эндоцитоза липопротеидов низкой плотности;
- INSR (рецептор инсулина) – обеспечивает эффекты инсулина на любые типы клеток [25].

Кроме этого, витамин D участвует в функционировании иммунной системы путем модуляции уровней цитокинов и регулирует деление лимфоцитов Т-хелперов и дифференцировку В-лимфоцитов. В ряде исследований отмечено снижение заболеваемости инфекциями дыхательных путей на фоне приема витамина D. Помимо этого он обладает также антипролиферативным и продифференцирующим эффектами, которые обуславливают онкопротекторное действие витамина D [8, 25].

Клинические международные рекомендации по профилактике витамин D-дефицитных состояний, а также результаты ряда исследований свидетельствуют, что для поддержания оптимальных уровней витамина D в крови более 30 нг/мл необходим ежедневный прием более 1500–2000 МЕ/сут, а при ожирении и нарушениях метаболизма витамина D – более 6000–8000 МЕ/сут [26–28].

В Российской Федерации зарегистрированы лекарственные препараты витамина D в виде водных и масляных растворов. Для физиологического усвоения витамина D₃ в тонком кишечнике необходимо участие желчных кислот, наиболее полно оно происходит из растворов так называемых мицелл. Мицеллы – наночастицы с «жировой начинкой» (содержащей витамин D) и гидрофильной оболочкой, которая позволяет наночастицам равномерно распределяться по всему объему водного раствора, увеличивая всасывание и повышая биодоступность жирорастворимых витаминов A, D, E, K. Именно за счет образования мицелл и происходит «солюбилизация» витамина D.

Водный мицеллярный раствор колекальциферола (Аквдетрим®) поступает в готовой для всасывания форме, обеспечивает хорошую степень всасывания витамина D в тонком кишечнике с минимальной зависимостью от состава диеты, приема лекарственных препаратов, состояния печени.

В исследованиях Т.В. Ячинской установлено, что у пациенток с КС на фоне комбинированной терапии МГТ в сочетании с колекальциферолом (Аквдетрим®) отмечен достоверно более выраженный терапевтический эффект в отношении снижения частоты судорог икроножных мышц ($p < 0,001$), сонливости ($p < 0,001$), мышечно-суставных болей ($p < 0,01$) и настроения ($p < 0,05$). Доказано положительное влияние на липидный и фосфорно-кальциевый обмен. Получен статистически значимый эффект, свидетельствующий о снижении уровня общего холестерина ($p < 0,05$), липопро-

теидов низкой плотности ($p < 0,05$), коэффициента атерогенности ($p < 0,001$). Кроме этого, положительный эффект комбинированной терапии заключался в повышении уровня липопротеидов высокой плотности ($p < 0,001$), общего кальция ($p < 0,001$), ионизированного кальция ($p < 0,001$) и фосфора ($p < 0,001$). Доказана эффективность своевременной коррекции D-гиповитаминоза при применении МГТ у пациенток с КС, поскольку на фоне проводимой терапии произошла нормализация основных показателей углеводного обмена (С-пептид, глюкоза и гликозилированный гемоглобин; $p < 0,001$) и статистически достоверное снижение уровня паратиреоидного гормона ($p < 0,001$) [24, 29, 30].

Заключение

Таким образом, представленный литературный обзор показал, что дефицит D-гормона (чаще обозначаемый как дефицит витамина D), обладающего широким спектром биологических свойств и участвующего в регуляции многих важных физиологических функций, также имеет негативные последствия и лежит в основе ряда патологических состояний и заболеваний у женщин постменопаузального периода. В последнее время ряд публикаций подчеркивает важную роль витамина D (D-гормона) в многочисленных физиологических функциях [31, 32].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Андреев Е., Школьников В. Связь между уровнями смертности и экономического развития в России и ее регионах. Демографическое обозрение. 2018; 1: 6–24. <https://demreview.hse.ru/article/view/7707/8548> [Andreev E., Shkol'nikov V. Sviaz' mezhdu urovniami smertnosti i ekonomicheskogo razvitiia v Rossii i ee regionakh. Demograficheskoe obozrenie. 2018; 1: 6–24. <https://demreview.hse.ru/article/view/7707/8548> (in Russian).]
2. Bradley EH, Sipsma H, Taylor LA. American health care paradox – high spending on health care and poor health. QJM: An Int J Med 2017; 1: 61–5. DOI: 10.1093/qjmed/hcw187
3. Heuvel van den W, Olariu M. How important are health care expenditures for life expectancy? A comparative European analysis. J Am Med Dir Assoc 2017; 18 (3): 9–12. [https://www.jamda.com/article/S1525-8610\(16\)30559-X/pdf](https://www.jamda.com/article/S1525-8610(16)30559-X/pdf)
4. McCullough MJ, Leider JP. Associations between county wealth, health and social services spending, and health outcomes. Am J Prevent Med 2017; 53 (5): 592–8. DOI: 10.1016/j.amepre.2017.05.005
5. Barthold D, Nandi A, Mendoza Rodriguez J, Heymann J. Analyzing whether countries are equally efficient at improving longevity for men and women. Am J Public Health 2014; 104 (11): 9–2163. DOI: 10.2105/AJPH.2013.301494
6. Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Витамин D и его роль в формировании постменопаузальных расстройств (обзор литературы). Гинекология. 2015; 17 (4): 19–22. [Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Vitamin D and its role in the formation of postmenopausal diseases (a literature review). Gynecology. 2015; 17 (4): 19–22 (in Russian).]
7. Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Оценка эффективности комплексного подхода к лечению менопаузальных симптомов у женщин периода ранней постменопаузы на фоне дефицита витамина D. Мед. алфавит. 2017; 4 (37): 6–10. [Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Otsenka effektivnosti kompleksnogo podkhoda k lecheniiu menopauzal'nykh simptomov u zhenshchin perioda rannei postmenopauzy na fone defitsita vitamina D. Med. alfavit. 2017; 4 (37): 6–10 (in Russian).]
8. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. М., 2015. [Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Clinical recommendations. Moscow, 2015 (in Russian).]
9. Bischoff-Ferrari HA, Burckhardt P, Quack-Loetscher K et al. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN) 2012. <http://www.iccid.org/p142000804.html>

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

Князева Татьяна Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: k_t_2002@mail.ru

10. IARC Working Group on Vitamin D: Vitamin D and Cancer. Report number 5. Geneva, Switzerland, WHO Press, 2008.
11. Peterlik M, Boonen S, Cross HS, Lamberg-Allardt C. Vitamin D and Calcium Insufficiency-Related Chronic Diseases: an Emerging World-Wide Public Health Problem. J Environ Res Public Health 2009; 6: 2585–607.
12. Grant WB, Mohr SF. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. Ann Epidemiol 2009; 19: 446–54.
13. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet 2001; 358: 1500–3.
14. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am J Clin Nutr 2004; 79: 820–5.
15. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2006; 29: 650–6.
16. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W et al. Ultraviolet B and blood pressure. Lancet 1998; 352: 709–10.
17. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Dis 2013; 6 (2): 81–116. DOI: 10.1177/1756285612473513
18. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum 2004; 50: 72–7.
19. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Int Med 2009; 169 (4): 384–90.
20. Ralph AP, Lucas RM, Norval M. Vitamin D and solar ultraviolet radiation in the risk and treatment of tuberculosis. Lancet Infect Dis 2013; 13 (1): 77–88. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70275-X
21. Ghaly S, Lawrence I. The role of vitamin D in gastrointestinal inflammation. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2014; p. 1–15.
22. Wöbke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. Front Physiol. 2014; 5: 244. DOI: 10.3389/fphys.2014.00244. eCollection 2014.
23. Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику, профилактику и лечение дефицита витамина D у женщин в постменопаузе (обзор литературы). [Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Sovremennye vzglyady na etiologiiu, patogenez, diagnostiku, profilaktiku i lechenie defitsita vitamina D u zhenshchin v postmenopauze (obzor literatury) (in Russian).]
24. Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Колекальциферол как необходимый компонент комплексного лечения климактерического синдрома на фоне дефицита витамина D. Рус. мед. журн. 2017; 15: 1112–5. [Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Kolekal'tsiferol kak neobkhodimyi komponent kompleksnogo lecheniia klimaktericheskogo sindroma na fone defitsita vitamina D. Rus. med. zhurn. 2017; 15: 1112–5 (in Russian).]
25. Инструкция по использованию препарата Аквадетрим. https://yandex.ru/health/pills/product/akvadetrin5060?utm_source=yandex&utm_medium=search&utm_campaign=yandexsearchster&utm_content=wizarddrugs&saas_webreqid=15768090476021871777860347650600439700125-vla1-2589 [Instruktsiia po ispol'zovaniiu preparata Akvadetrin. https://yandex.ru/health/pills/product/akvadetrin5060?utm_source=yandex&utm_medium=search&utm_campaign=yandexsearchster&utm_content=wizarddrugs&saas_webreqid=15768090476021871777860347650600439700125-vla1-2589 (in Russian).]
26. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (7): 1911–30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011.
27. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. Rev Osteoporos Metab Miner 2011; 3 (1): 53–64.
28. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Curr Med Res Opin 2013; 29 (4): 305–13. DOI: 10.1185/030077995.2013.766162
29. Ячинская Т.В. Менопаузальная гормональная терапия и витамин D у женщин в постменопаузе: качество жизни сегодня и завтра. Дальневосточный мед. журн. 2017; 3: 28–31. [Yachinskaya T.V. Menopauzal'naia gormonal'naia terapiia i vitamin D u zhenshchin v postmenopauze: kachestvo zhizni segodnia i zavtra. Dal'nevostochnyi med. zhurn. 2017; 3: 28–31 (in Russian).]
30. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Князева Т.П., Шматкова А.С. Целесообразность использования витамина-гормона D с профилактической и лечебной целью (обзор литературы). Рус. мед. журн. 2018; 11: 126–31. [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Knyazeva T.P., Shmatkova A.S. Tselesoobraznost' ispol'zovaniia vitamina-gormona D s profilakticheskoi i lechebnoi tsel'iu (obzor literatury). Rus. med. zhurn. 2018; 11: 126–31 (in Russian).]
31. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. Nutrients 2013; 5: 111–48.
32. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2008; 94: 1: 26–34.

Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., The Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru

Elena A. Yurasova – D. Sci. (Med.), Prof., The Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Tatyana P. Knyazeva – Cand. Sci. (Med.), The Far Eastern State Medical University. E-mail: k_t_2002@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019

Особенности амбулаторного и стационарного лечения пациенток с эндометриозом

Т.А. Обоскалова[✉], Е.Ю. Глухов, И.И. Астрыхина

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Екатеринбург, Россия

[✉]oboskalova.tat@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Эндометриоз (N80) наиболее часто проявляется тазовой болью и бесплодием, аденомиоз характеризуется аномальными маточными кровотечениями. В настоящее время парадигма терапевтического подхода к лечению эндометриоза пересмотрена в сторону смещения оперативного лечения на 2-ю линию терапии, способом лечения 1-й линии определены медикаментозные средства: агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов, прогестагены, ингибиторы ароматазы.

Цель. Сравнение клинико-anamnestических характеристик и лечебных мероприятий у женщин, находящихся на амбулаторном лечении и прошедших этап стационара с выполнением хирургического вмешательства.

Материалы и методы. Изучены клинико-anamnestические и морфологические характеристики в 2 группах женщин: 1-я группа (n=27) получала медикаментозную терапию, 2-я группа (n=28) подвергнута хирургическому вмешательству.

Результаты и обсуждение. 25,9% пациенток 1-й группы были рекомендованы микродозированные комбинированные оральные контрацептивы с диеногестом в качестве прогестагенного компонента, монотерапия диеногестом – 44,4% пациенток, 22,2% получали гидрогестерон в пролонгированном режиме. Во 2-й группе при оперативном вмешательстве обнаружено 39 очагов эндометриоза, изолированных и в комбинации различных локусов: 30,8% составили кисты яичников, 10,2% – очаги на крестцово-маточных связках, 23,1% – на брюшине малого таза. Хирургический доступ определялся экстренностью вмешательства, предполагаемой локализацией очагов эндометриоза, сочетанием эндометриоза с другой патологией внутренних гениталий, 82,1% операций выполнены лапароскопическим доступом.

Выводы. Выбор терапевтического метода зависит от выраженности симптомов, степени тяжести эндометриоза, возраста и репродуктивных планов женщины. При выборе хирургического лечения следует руководствоваться не только необходимостью как можно более радикального удаления очагов эндометриоза, но продумывать хирургический доступ для минимизации дискомфорта и обеспечения достойного качества жизни после операции. Предложена трехэтапная модель ведения больных эндометриозом, включающая оценку эффективности проведенного лечения и необходимости разработки программы реабилитации.

Ключевые слова: эндометриоз, прогестагены, хирургическое лечение.

Для цитирования: Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Астрыхина И.И. Особенности амбулаторного и стационарного лечения пациенток с эндометриозом. Гинекология. 2019; 21 (6): 51–56. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190757

Review

Features of ambulatory and stationary treatment of patients with endometriosis

Tat'iana A. Oboskalova[✉], Evgenii Yu. Gluhov, Irina I. Astryuhina

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Ekaterinburg, Russia

[✉]oboskalova.tat@yandex.ru

Abstract

Background. Most common clinical manifestations of endometriosis (N80) include pelvic pain and infertility, while adenomyosis is associated with abnormal uterine bleeding. At present, approach to the treatment of endometriosis has been revised towards shifting surgery to the second-line therapy; medications are considered as the first-line therapy: gonadotropin releasing hormone agonists, progestogens, aromatase inhibitors.

Aim. Comparison of clinical and anamnestic characteristics and therapeutic procedures in women who were treated on an outpatient basis and those who were hospitalized and underwent surgical intervention.

Materials and methods. Clinical-anamnestic and morphological characteristics were studied in two groups of women: 1st group (n=27) received drug therapy, 2nd group (n=28) underwent surgical intervention.

Results and discussion. In the 1st group, 25.9% of patients received microdosed combined oral contraceptives which contain dienogest as a progestogen component, 44.4% of patients received monotherapy with dienogest, and 22.2% of patients received hydrogesterone in a prolonged mode. In the 2nd group, 39 foci of endometriosis, isolated and in a combination of various loci, were revealed during surgery, of which 30.8% were foci on the sacro-uterine ligaments, 23.1% were on the pelvis peritoneum. Surgical approach was determined by the urgency of intervention, an exact localization of endometriosis foci, a comorbidity of endometriosis with another pathology of the internal genitalia, 82.1% of surgery were performed by laparoscopic approach.

Conclusions. The choice of treatment method depends on the severity of symptoms, the severity of endometriosis, the woman age and her reproductive intentions. When choosing a surgical treatment, one should be guided not only by the need for the most radical removal of endometriosis foci, but also should consider a surgical approach to minimize discomfort and provide a good quality of life after surgery. A three-stage model for the management of patients with endometriosis is proposed, which includes an assessment of treatment effectiveness and the need to develop a rehabilitation program.

Key words: endometriosis, progestogens, surgical treatment.

For citation: Oboskalova T.A., Gluhov E.Yu., Astryuhina I.I. Features of ambulatory and stationary treatment of patients with endometriosis. Gynecology. 2019; 21 (6): 51–56. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190757

Актуальность

Эндометриоз (N80) представляет собой патологический процесс, характеризующийся ростом и развитием ткани, идентичной по структуре и функциям эндометрию за пределами границ его нормальной локализации в полости матки [1]. Эндометриоз является эктопией и сходен по своим морфологическим и патогенетическим характеристикам с опухолями, воспалением, патологическими регенераторными процессами [2]. В популяции женщин репродуктивного воз-

раста он регистрируется с частотой 15%, а среди женщин, страдающих бесплодием, до 50% [2]. Данная нозологическая форма остается одной из актуальных и недостаточно изученных тем в гинекологии: не ясны этиологические факторы и механизмы возникновения и прогрессирования заболевания, существующие методы диагностики не всегда отражают степень поражения тканей и верификацию очагов [2, 3].

В настоящее время ученые склоняются к представлению о патогенезе эндометриоза как о процессе, с одной сто-

роны, обусловленном повреждением клеток эпителия брюшины воспалительными агентами, эндо- и экзотоксинами, которые запускают процессы апоптоза, одновременно стимулируется процесс метоплазии эктопических клеток эндометрия, попавших в брюшную полость с менструальной кровью. Метоплазированные клетки приобретают способность к адгезии, имплантации в брюшину и становятся основой эндометриозного очага, прогрессирующего в условиях активного ангиогенеза. С другой стороны, речь идет о метоплазии нормальных клеток эндометрия в патологические под влиянием генетических и эпигенетических факторов [4].

На сегодняшний день предложено более 30 различных классификаций эндометриоза, но ни одна из них не является полной, поэтому следует пользоваться той, которая больше подходит к конкретному клиническому случаю, или применять сразу несколько классификаций [5].

Наиболее частыми проявлениями эндометриоза являются тазовая боль и бесплодие, аденомиоз характеризуется аномальными маточными кровотечениями [1, 3, 5].

Наружный эндометриоз и аденомиоз имеют общие генетические аспекты, в частности выявлены идентичные полиморфизмы в гене циклооксигеназы-2, участвующей в пролиферативных и опухолевых процессах и индуцирующей продукцию простагландина E_2 (PGE_2). Усиленные сокращения матки, ишемия миометрия и эндометрия создают условия для воспалительного повреждения базальной мембраны эндометрия и способствуют ее инвагинации в миометрий. Вслед за этим включаются механизмы нарушения процессов пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза и экспрессии маточных протеиназ, которые составляют суть патогенеза аденомиоза [3].

Дисменорея является распространенным гинекологическим заболеванием и делится на первичную и вторичную [3]. Вторичную аменорею связывают с наличием эндометриоза, но и первичная аменорея, возникающая в периоде пубертата или раннем репродуктивном периоде, с большой вероятностью может быть обусловлена наружным эндометриозом и аденомиозом [3]. Хроническая тазовая боль при эндометриозе встречается в 26–90% случаев и сохраняется или возвращается даже после адекватной терапии [3, 5]. Механизмы связанной с эндометриозом боли сложны. Известно, что не существует четкой корреляции между степенью распространенности эндометриоза и интенсивностью боли, но при ректовагинальном эндометриозе тяжесть болевого синдрома прямо пропорциональна глубине инвазии эндометриоидных очагов в ткани [4, 6].

В генезе возникновения тазовой боли в перименструальный период большая роль отводится PGF_2 -альфа и PGE_2 . В ряде исследований показано, что для дисменореи характерно также значительное повышение внутриматочного давления, увеличение частоты и дисрегуляция маточных сокращений. Сильные маточные сокращения приводят к ишемии миометрия, что усугубляет боль [3].

В формировании и восприятии болевой симптоматики важную роль играют нервные окончания в виде адренергических и холинергических волокон, количество и плотность которых увеличены в очагах эндометриоза, что приводит к их аномальной функциональности, повышению возбудимости [4]. Нейроны синтезируют регуляторные белки нервной ткани – нейротрофины, которые действуют локально в месте высвобождения, а также стимулируют разветвление дендритов и рост аксонов в направлении клеточных мишеней. Эти процессы называются «арборизация» и «спрутинг» [7]. В работах Е.А. Коган и соавт. (2014 г.), установлено, что морфологическим субстратом соматогенной боли при эндометриозе кишечника является его распространение в межмышечном пространстве. Авторы обнаружили эндометриоидные клетки, располагавшиеся периневрально, интраганглиально, пери- и интраваскулярно, что является предпосылкой для развития нейропатической боли [1].

Бесплодие при эндометриозе обусловлено такими факторами, как нарушение транспортной функции маточных

труб, функциональная неполноценность эндометрия, нарушение функциональных взаимосвязей в системе гипоталамус – гипофиз – яичники, развитие аутоиммунных реакций, активность стволовых клеток [8]. Частота бесплодия при эндометриозе в 3–4 раза выше, чем в общей популяции женщин, но и наступившая беременность прерывается в 10–50% случаев уже в I триместре, что говорит о глубоких нарушениях репродуктивной системы при этом заболевании [9].

Эндометриоз может сочетаться с другими пролиферативными заболеваниями женской половой сферы. Установлено, что эндометриоз и миома матки имеют сходные и даже идентичные группы генов пролиферации, онкогенеза и онкосупрессии, факторов роста, ангиогенеза, клеточного матрикса и адгезии, половых гормонов, цитокинов, микроРНК. Однако значительное число генов при эндометриозе и миоме матки существенно отличаются, что указывает на различие молекулярных механизмов этих заболеваний. Миома и эндометриоз берут начало из мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и имеют общие гены, но действие других генетических и эпигенетических факторов, контролирующих дифференцировку МСК, изменяет метаболические пути, что приводит к развитию отличающихся друг от друга патологических процессов [10].

Отсутствие точных представлений об этиологии, сложность патогенеза эндометриоза, различные по виду, длительности и локализации клинические проявления, дифференциация задач лечения в зависимости от возраста, репродуктивных планов и сопутствующей патологии обуславливают трудности терапии эндометриоза [8].

В настоящее время парадигма терапевтического подхода к лечению эндометриоза пересмотрена в сторону смещения оперативного лечения на 2-ю линию терапии, способом лечения 1-й линии определены медикаментозные средства: агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (аГнРГ), прогестагены, ингибиторы ароматазы [8, 11–13]. Однако изменились представления и о медикаментозной терапии. В недалеком прошлом было признано, что основой патогенетической терапии эндометриоза является уменьшение влияния эстрогенов на эндометриоидные очаги за счет блокирования их продукции яичниками, что достигалось применением аГнРГ [14]. В настоящее время показано, что препарат должен воздействовать непосредственно на очаг эндометриоза за счет антиэстрогенного, антипролиферативного, проапоптозного эффекта, купировать боль; такими эффектами обладают прогестагены [14]. Терапию прогестагенами рекомендуется проводить в непрерывном режиме и в дозах, на фоне которых развивается аменорея. Для лечения эндометриоза используются пероральные и парентеральные прогестагены: медроксипрогестерона ацетат, дидрогестерон, диногест, внутриматочная система с левоноргестрелом. Дидрогестерон (производное прогестерона – ретропрогестерон – относится к прогестагенам III поколения) при пероральном применении селективно воздействует на эндометрий [13]. Диногест оказывает антипролиферативное, антиангиогенное, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие [14]. На фоне диногеста происходит незначительное ингибирование уровня фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона и умеренное снижение продукции эстрадиола. На фоне длительного применения диногеста уменьшаются частота и интенсивность тазовой боли. Обильные менструальные кровотечения купируются, но менструальная функция нарушается: у одних женщин наступает аменорея, у других сохраняются циклические или ациклические необильные кровянистые выделения [14].

В качестве терапии 2-й линии лечения эндометриоза предусмотрено назначение аГнРГ при лечении тяжелых и инфильтративных форм эндометриоза. Назначение ингибиторов ароматазы рекомендуется ограниченно, преимущественно для лечения женщин в постменопаузе [8, 9, 13].

В вопросе об оперативном лечении эндометриоза установлено, что хирургическое вмешательство должно носить

Таблица 1. Заболевания женской половой сферы в анамнезе больных эндометриозом
Table 1. Female genital diseases in a medical history of patients with endometriosis

Нозологические формы	Абс.	%
Воспалительные заболевания органов малого таза	5	18,5
Воспалительные заболевания нижнего этажа половых путей	7	25,9
Кисты яичников	5	18,5
Миома матки	1	3,7
Заболевания шейки матки	9	33,3
Аномальные маточные кровотечения	10	37,1
Синдром поликистозных яичников	4	14,8
Олигоменорея	6	22,2
Эндометриоз	14	51,8
Бесплодие	4	14,8
Апоплексия яичников	1	3,7
Осложнения после аборт	1	3,7

Таблица 2. Локализация очагов эндометриоза, выявленная при хирургическом вмешательстве
Table 2. Localization of endometriosis foci revealed during surgery

Локализация очагов эндометриоза	Абс.	%
Киста яичника	12	30,8
Маточные трубы	1	2,6
Широкая связка матки	3	7,7
Крестцово-маточные связки	4	10,2
Брюшина дугласова пространства	2	5,1
Брюшина малого таза	9	23,1
Ретроцервикальный инфильтрат	2	5,1
Миометрий (аденомиоз)	6	15,4
Всего	39	100

оздоровительный характер, а не ограничиваться диагностической целью [8, 12, 13]. Выполнение оперативного вмешательства рекомендуется при хронической тазовой боли, не купирующейся с помощью консервативной терапии, эндометриозных кистах или бесплодии, поражении соседних органов. При выявлении поражения смежных органов малого таза и необходимости расширения объема операции целесообразно привлечение к операции хирургов других специальностей. Оптимальным хирургическим доступом признана лапароскопия, однако сложность оперативных вмешательств предполагает, что они должны выполняться в специализированном стационаре 3–4-го уровня [8, 15].

Относительно пациенток, страдающих бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, определен функциональный подход на этапе первого хирургического вмешательства, заключающийся в максимально бережном отношении к овариальному резерву, нецелесообразности повторных операций, своевременном применении вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) [8]. Рекомендуется с целью сохранения репродуктивной функции при выполнении радикального оперативного вмешательства удалять все эндометриозные инфильтраты в малом тазу и брюшной полости, но обязательно сохранять матку, даже в случае необходимости проведения аднексэктомии, что позволяет в последующем использовать BPT [8, 13].

Несмотря на систематизированную на настоящее время информацию об оказании медицинской помощи при эндометриозе, диагностический процесс и лечебные мероприятия зачастую существенно разнятся в различных клиниках. Мнения врачей амбулаторного и стационарного звена относительно терапевтических подходов иногда диаметрально противоположны.

Рекомендуется проведение лапароскопии при подозрении на наружный генитальный эндометриоз, наличии объ-

емных образований яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, сочетании с доброкачественными заболеваниями матки (миомой). Лапароскопия позволяет провести прямую визуализацию, в том числе очагов на брюшине малого таза, удалить эндометриозные поражения и получить гистологическое подтверждение диагноза, а также провести миомэктомию при наличии показаний [13].

Цель работы – сравнение клинико-анамнестических характеристик и лечебных мероприятий у женщин, находящихся на амбулаторном лечении и прошедших этап стационара с выполнением хирургического вмешательства.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки взяты пациентки, находившиеся на лечении у врача гинеколога-эндокринолога в поликлинике МАУ «Городская клиническая больница №40» Екатеринбурга в период 2017–2018 гг. (1-я группа, n=27) и пациентки гинекологического отделения этой же больницы, лечившиеся с января по сентябрь 2019 г. (2-я группа, n=28). Данное подразделение принимает и плановых, и неотложных пациентов. Материалом послужили карты амбулаторного и стационарного пациента, операционные журналы.

Результаты исследования

В группе женщин, обратившихся на амбулаторный прием, медиана возраста составила 34,0 года (от 18 до 51 года), в возрасте моложе 24 лет были 3 пациентки (11,1%), 25–34 года – 11 (40,7%), 35–44 года – 12 (44,4%), 45–54 года – 1 (3,7%), более 55 лет – 0. У 11,1% пациенток менструации начались в 16 лет, у 3,7% менструации на момент обращения за медицинской помощью исследования не установились, у 18,5% становление цикла произошло в течение 1-го года. У 85,2% пациенток продолжительность цикла была в пределах 24–35 дней, длительность менструации у 88,9% составила 3–7 дней, свыше 7 дней менструации были у 11,1% пациенток. 70,4% женщины указывали на болезненные менструации с начала менархе в течение первых 1–2 дней, применяли преимущественно нестероидные противовоспалительные препараты. 29,6% женщин указывали на симптомы предменструального синдрома различной степени выраженности. 59,2% пациенток характеризовали менструальную кровопотерю как обильную и очень обильную. Начали половую жизнь до 18 лет 55,6%, а 5 (18,5%) пациенток были девственницами. В браке состояли 66,7% женщин. У 37,0% беременностей не было, 11,1% имели в анамнезе искусственные и самопроизвольные прерывания беременности, у 51,9% пациенток от 2 до 6 беременностей закончились родами и аборт. В анамнезе имелись указания на широкий спектр соматической патологии. Заболевания желудочно-кишечного тракта отмечали 25,9% женщин, мочевыводящих путей – 22,2%, уха, горла, носа – 25,9%, у 7,4% была анемия, травмы конечностей – у 18,5%. Заболевания женской половой сферы представлены в табл. 1.

По поводу имевшихся гинекологических заболеваний пациентки подвергались различным инвазивным вмешательствам на органах малого таза. Гистероскопия была выполнена 7 (25,9%) женщинам, причем 6 (22,2%) из них сделано лечебно-диагностическое выскабливание полости матки и только 1 (3,7%) – аспирация эндометрия, операции на яичниках – 3 (11,1%), аппендэктомия – 1 (3,7%), лапароскопия – 4 (14,8%), кесарево сечение – 5 (18,5%). На момент обращения на прием 51,8% пациенток не использовали контрацепцию вообще, 14,8% указывали на контрацепцию прерванным половым актом и 25,9% – презервативами, и только 7,4% применяли эффективную гормональную контрацепцию, хотя в анамнезе 74,1% указывают на использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и вагинального кольца.

При обращении пациентки предъявляли жалобы на аномальные маточные кровотечения, тазовую боль и бесплодие. Обильные менструальные кровотечения отмечали

Таблица 3. Хирургический доступ при операциях по поводу генитального эндометриоза
Table 3. Surgical approach in surgery for genital endometriosis

Хирургический доступ при эндометриозе	Экстренные операции		Плановые операции		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лапаротомный	0	0	2	11,1	2	7,2
Лапароскопический	9	90,0	14	77,8	23	82,1
Влагалищный	0	0	2	11,1	2	7,2
Влагалищный, дополненный лапароскопией	1	10,0	0	0	1	3,6
Всего	10	100,0	18	100	28	100,0

25,9% пациенток, менометроррагии – 18,5%, длительные мажущие кровянистые выделения до и/или после менструации 18,5%.

На отсутствие болевого синдрома указывали 29,6% женщин, остальные отмечали различной интенсивности боль по визуально-аналоговой шкале от 6 до 10 баллов, начинавшуюся за 2–5 дней до начала менструации, проходящую на 3–4-й день менструации, но для купирования боли требовался прием анальгетиков и спазмолитиков.

По данным УЗИ выявлен комплекс отклонений от нормальной анатомии органов малого таза. У 14,8% выявлена гиперплазия эндометрия, у 62,9% – аденомиоз с поражением миометрия от 1/3 до всей толщи мышцы матки до серозы, функциональные кисты яичников – 22,2%, эндометриозидные кисты яичников – 18,5%, у 33,3% эндометриозидные очаги в клетчатке малого таза, ретроцервикальной области, у 14,8% женщин обнаружены косвенные признаки спаечного процесса в малом тазу.

На основании данных клинического и аппаратного обследования диагноз эндометриоза установлен у всех женщин. Как правило, фиксировалось несколько локализаций эндометриозидного процесса: 66,7% составил аденомиоз, эндометриозидные кисты – 22,2%, эндометриоз клетчаточных пространств таза – 62,9%, эндометриоз шейки матки – 18,5%. Эндометриозу сопутствовали в 51,8% случаев цервицит и вагинит, аномальные маточные кровотечения – 25,9%, гиперплазия эндометрия – 11,1%, доброкачественная дисплазия молочной железы – 33,3%.

Учитывая разнообразие клинических проявлений эндометриоза, высокую коморбидность по соматической и гинекологической патологии, лечение назначалось с учетом персонализированного подхода. 25,9% женщин были рекомендованы микродозированные КОК с диеногестом в качестве прогестагенного компонента. Монотерапия диеногестом назначена 44,4% пациенток, 22,2% получали дидрогестерон в пролонгированном режиме. 25,9% было предложено оперативное лечение.

Большинство женщин (12–44,4%) получали диеногест не менее 6 мес. Ациклические скудные кровянистые выделения продолжительностью 4–10 дней отмечали 5 женщин, у 2 были прорывные обильные кровотечения, купирующиеся приемом транексамовой кислоты, у остальных сразу наступила аменорея. Уменьшение болевого синдрома уже к концу 1-го месяца приема отмечали все женщины, купирование боли через 3 мес терапии наступило у 9 пациенток. У 3 слабый болевой синдром сохранялся на протяжении всего курса терапии, но не доставлял беспокойства женщинам.

В группе женщин, перенесших оперативное вмешательство, медиана возраста составила 34,5 года (от 25 до 55 лет), моложе 24 лет пациенток в этой группе не было, в возрасте 25–34 года – 14 (50,0%), 35–44 года – 7 (25,0%), 45–54 – 6 (21,4%), более 55 лет – 1 (3,6%) пациентка.

Всего обнаружено 39 очагов эндометриоза, изолированных и в комбинации различных локусов. Структура локусов эндометриоза представлена в табл. 2.

Хирургический доступ определялся экстренностью вмешательства, предполагаемой локализацией очагов эндометриоза, сочетанием эндометриоза с другой патологией внутренних гениталий (табл. 3).

Таблица 4. Виды оперативных вмешательств при эндометриозе
Table 4. Types of surgical interventions for endometriosis

Виды оперативных вмешательств при эндометриозе	Абс.	%
Радиоволновая и аргон-плазменная коагуляция очагов эндометриоза	9	19,2
Энуклеация кист яичников	13	27,7
Иссечение инфильтрированных очагов	8	17,0
Овариозэктомия	4	8,5
Сальпингоэктомия	8	17,0
Гистерэктомия	5	10,6
Всего	47	100

Общий объем оперативных вмешательств из всех видов доступа составил 47 вариантов и зависел от распространенности очагов эндометриоза, их локализации, возраста женщины, ее репродуктивных планов (табл. 4).

В неотложном порядке поступили 10 (35,7%) женщин, в 5 случаях имел место разрыв эндометриозидной кисты, в 2 – острые воспалительные заболевания органов малого таза с развитием пельвиоперитонита, 1 случай – геморрагический вариант апоплексии яичника, 1 – нарушение питания миоматозного узла, 1 – подозрение на внематочную беременность. В этих ситуациях исходно диагноз эндометриоза не стоял, предположение об эндометриозидном характере патологии возникало только на этапе поступления в клинику, проведения физикального исследования и УЗИ в приемном отделении. 9 неотложных операций выполнены лапароскопическим доступом (90%), в 1 случае сделана лапароскопически дополненная влагалищная гистерэктомия в связи с наличием миомы матки больших размеров с нарушением питания миоматозного узла. У 19 (64,3%) женщин операции проведены в плановом порядке: в 7 случаях (38,9% от плановых больных) операции выполнялись по поводу диагностированных ранее эндометриозидных кист яичников, в 5 (27,8%) – в связи с бесплодием. У 4 (22,2%) пациенток показанием для операции явилось наличие миомы матки больших размеров, у 2 (11,1%) – аденомиоза 3–4-й степени. 77,8% плановых операций сделаны лапароскопическим доступом, в 2 случаях сочетания эндометриоза и миомы матки тотальная гистерэктомия выполнена путем лапаротомии, при наличии аденомиоза 3–4-й степени оптимальным для гистерэктомии выбран вагинальный доступ.

Макроскопически во всех случаях кист яичников в полости кисты выявлялся детрит коричневого цвета, удаленные матки на разрезе с множеством эндометриозидных ходов и очагами аденомиоза диаметром до 20 мм. Морфологическое подтверждение эндометриоза получено во всех случаях удаления органов или их части, как яичников, так и матки. В 6 (21,4%) случаях коагуляции очагов эндометриоза, располагающихся на брюшине малого таза, морфологического подтверждения нет, как нет указания на биопсию очагов эндометриоза перед их коагуляцией.

После хирургического лечения пациентки направлены в амбулаторное звено акушерско-гинекологической службы. Рекомендации о длительной терапии диеногестом даны 8

женщинам, аГнРГ – 2, 5 пациенткам, планировавшим беременность, рекомендовано начать прегравидарную подготовку на фоне применения дидрогестерона с 5 по 25-й день цикла, 13 пациенткам после удаления кист яичников и гистерэктомии гормональная терапия не рекомендована.

Обсуждение результатов

Проведенный клинико-анамнестический анализ пациенток с эндометриозом различной локализации показал, что клинические проявления эндометриоза в виде перименструальной боли (70,4%) и обильных аномальных маточных кровотечений (59,2%) имеются у пациенток с самого начала менструальной функции, требуют применения обезболивающих средств, однако пациентки нередко воспринимают эти проявления как вариант нормы и обращаются за медицинской помощью через 3–5 и более лет после появления симптомов. У 14,8% женщин эндометриоз выявлен в связи с началом обследования по поводу бесплодия. Отсутствие своевременной диагностики и адекватного лечения приводило к возникновению ситуаций, потребовавших оказания неотложной гинекологической оперативной помощи, вследствие разрыва эндометриодных кист яичника, нагноения их с развитием перитонита. В таких случаях выполнение органосберегающих вмешательств было невозможно и заканчивалось удалением внутренних половых органов, иногда в объеме гистерэктомии, что лишало женщину возможности реализации репродуктивной функции в будущем.

Факторами, способствующими прогрессированию эндометриоза, у обследованного контингента могло быть крайне редкое использование гормональной контрацепции, прогестагенный компонент которой препятствует пролиферативным процессам эктопичного эндометрия. Внутриматочные вмешательства в виде выскабливания слизистой полости матки и хирургического аборта могли спровоцировать начало эндометриодного процесса.

Федеральными клиническими рекомендациями 2016 г. рекомендуется проведение лапароскопии при подозрении на наружный генитальный эндометриоз, наличии объемных образований яичников по данным УЗИ органов малого таза, сочетании с доброкачественными заболеваниями матки (миомой). Лапароскопия позволяет провести прямую визуализацию, в том числе очагов на брюшине малого таза, удалить эндометриодные поражения и получить гистологическое подтверждение диагноза, а также провести миомэктомию при наличии показаний [1].

Пациенткам, вошедшим в исследуемую группу, 90% неотложных операций и 77,8% плановых выполнены лапароскопическим доступом в соответствии с клиническими рекомендациями. Однако отсутствие указания на биопсию очагов эндометриоза в случаях применения аблационных методик следует считать определенным недостатком, так как в этих случаях отсутствует морфологическая верификация диагноза. Оправданным является выбор гистерэктомии в случаях сочетания эндометриоза с миомой матки, наличия аденомиоза тяжелой степени на фоне отсутствия эффекта от консервативного лечения. Вагинальная гистерэктомия позволяет минимизировать дискомфорт в послеоперационном периоде, а лапароскопическое дополнение способствует визуализации и санации очагов эндометриоза на брюшине малого таза.

Нам представляется, что лечение эндометриоза должно состоять из 3 этапов:

- I этап – интенсивное лечение выявленных очагов консервативными (3–6 мес) или хирургическими методами.
- II этап – оценка эффективности терапии, переносимости препаратов, оценка и корректировка репродуктивных планов женщины через 3–6 мес. Продолжение консервативной терапии с возможным изменением препаратов и схем лечения или переход к хирургическим методам.
- III этап – реабилитация после купирования клинической картины и/или удаления патологических очагов. Этот этап носит особенно персонализированный характер, так как определяется множеством факторов: возрастом,

репродуктивными планами, необходимостью контрацепции или прегравидарной подготовки, соматической и гинекологической патологией, переносимостью терапии и ее приемлемостью, целесообразностью менопаузальной гормональной терапии.

Выводы:

1. Для постановки диагноза эндометриоза следует придерживаться четкого алгоритма, включающего тщательный сбор анамнеза, проведение квалифицированного физического обследования и современных лабораторных и аппаратных методов.
2. Выбор терапевтического метода зависит от выраженности симптомов, степени тяжести эндометриоза, возраста и репродуктивных планов женщины.
3. При выборе хирургического лечения следует руководствоваться не только необходимостью как можно более радикального удаления очагов эндометриоза, но и продумывать хирургический доступ для минимизации дискомфорта и обеспечения достойного качества жизни после операции.
4. Пациентки с эндометриозом подлежат очень длительному диспансерному наблюдению, в том числе в период постменопаузы, с ежегодной оценкой динамики заболевания с целью внесения корректив в терапию и профилактику рецидивов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Демур Т.А. и др. Морфологический субстрат и патогенетические механизмы синдрома тазовой боли при эндометриозе. *Архив патологии.* 2014; 6: 37–43. [Kogan E.A., Paramonova N.B., Demura T.A. et al. Morfologicheskii substrat i patogeneticheskie mekhanizmy sindroma tazovoi boli pri endometriozе. *Arkhiv patologii.* 2014; 6: 37–43 (in Russian).]
2. Коган Е.А., Аكوпова Е.О., Унанян А.Л. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений. *Пространство и время.* 2017; 1 (27): 251–9. [Kogan E.A., Akopova E.O., Unanian A.L. Besplodie pri endometriozе: kratkii ocherk sovremennykh predstavlenii. *Prostranstvo i vremia.* 2017; 1 (27): 251–9 (in Russian).]
3. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Никонен А.Д. и др. Дисменорея, эндометриоз, аденомиоз: клинико-патогенетические взаимоотношения. *Гинекология.* 2018; 20 (1): 9–15. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.9-15 [Unanian A.L., Sidorova I.S., Nikonets A.D. et al. Dysmenorrhea, endometriosis, adenomyosis: clinical and pathogenetic relationships. *Gynecology.* 2018; 20 (1): 9–15. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.9-15 (in Russian).]
4. Баранов В.С. Эндометриоз как проблема системной генетики. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2013; 15 (1): 71–8. [Baranov V.S. Endometrioz kak problema sistemnoi genetiki. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2013; 15 (1): 71–8 (in Russian).]
5. Айламазян Э.К., Ярмолинская М.И., Молотков А.С. и др. Классификация эндометриоза. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2017; 66 (2): 77–92. [Ailamazian E.K., Iarmolinskaia M.I., Molotkov A.S. et al. Klassifikatsii endometriozа. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2017; 66 (2): 77–92 (in Russian).]
6. Dai Y, Ling JH, Lang JH et al. Anatomical distribution of pelvic deep infiltrating endometriosis and its relationship with pain symptoms. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125 (2): 209–13.
7. Шевелева Т.С., Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В. и др. Инновационный подход в оценке роли нейрогенеза, ангиогенеза и лимфангиогенеза в патогенезе наружного генитального эндометриоза. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* 2017; 1: 40–5. [Sheveleva T.S., Bezhenar' V.F., Komlichenko E.V. i dr. Innovatsionnyi podkhod v otsenke roli neurogeneza, angiogeneza i limfangiogeneza v patogeneze naruzhnogo genital'nogo endometriozа. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga.* 2017; 1: 40–5. (in Russian).]
8. Коган И.Ю., Геркулов Д.А., Гзян А.М. Консервативные тенденции в стратегии преодоления бесплодия у пациенток с гениталь-

- ным эндометриозом. Эффективная фармакотерапия. 2015; 19: 16–22.
[Kogan I.Iu., Gerkulov D.A., Gzgian A.M. Konservativnye tendentsii v strategii preodoleniia besplodiia u patsientok s genital'nyim endometrio-
zom. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015; 19: 16–22. (in Russian).]
9. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Беженарь В.Ф. и др. Комбини-
рованная терапия распространенных форм генитального эндо-
метриоза с применением ингибиторов ароматазы. Журн. аку-
шерства и женских болезней. 2013; 62 (1): 64–70.
[Iarmolinskaia M.I., Molotkov A.S., Bezhenar' V.F. i dr. Kombinirovan-
naia terapiia rasprostranennykh form genital'nogo endometrioza s pri-
meneniiem ingibitorov aromatazy. Zhurn. akusherstva i zhenskikh bolez-
nei. 2013; 62 (1): 64–70 (in Russian).]
 10. Баранов В.С. Эндометриоз и миома матки с позиции системной
генетики. Журн. акушерства и женских болезней. 2016; 55: 71–8.
[Baranov V.S. Endometriozi i mioma matki s pozitsii sistemoi genetiki.
Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. 2016; 55: 71–8 (in Russian).]
 11. Dunselman GA, Vimeulen N, Becker C et al. ESHRE guideline: manage-
ment of women with endometriosis. Hum Reprod 2014; 86 (3): 400–12.
 12. Endometriosis and infertility: a committee opinion. Fertil Steril 2012;
98 (3): 591–8.
 13. Эндометриоз. Клинические рекомендации. ID: KP259. 2016. Об-
щество по репродуктивной медицине и хирургии; Российская ассо-
циация гинекологов-эндоскопистов; Российская ассоциация по эн-
дометриозу; Российская ассоциация эндокринологов; Российское
общество акушеров-гинекологов.
[Endometriozi. Klinicheskie rekomendatsii. ID: KP259. 2016. Obshche-
stvo po reproduktivnoi meditsine i khirurgii; Rossiiskaia assotsiatsiia
ginekologov-endoskopistov; Rossiiskaia assotsiatsiia po endometriozi;
Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov; Rossiiskoe obshchestvo akus-
herov-ginekologov (in Russian).]
 14. Ярмолинская М.И., Фролова М.С., Андреева Н.Ю. Опыт длитель-
ного применения диногеста у больных наружным генитальным
эндометриозом. Журн. акушерства и женских болезней. 2016; 65
(Спецвып.): 78–9.
[Iarmolinskaia M.I., Frolova M.S., Andreeva N.Iu. Opyt dlitel'nogo pri-
meneniia dienogesta u bol'nykh naruzhnym genital'nyim endometrio-
zom. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. 2016; 65 (Spetsvyp.): 78–9 (in
Russian).]
 15. Сахаутдинова И.В., Мустафина Г.Т., Хабибуллина Р.Н. и
др. Современные методы диагностики и лечения эндомет-
риоза яичников. Мед. вестн. Башкортостана. 2015; 10 (1):
113–7.
[Sakhaudinova I.V., Mustafina G.T., Khabibullina R.N. i dr. Sovremen-
nye metody diagnostiki i lecheniia endometrioza iaichnikov. Med. vestn.
Bashkortostana. 2015; 10 (1): 113–7. (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Обоскалова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и
гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru

Глухов Евгений Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО УГМУ

Астриухина Ирина Игоревна – ординатор каф. акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО УГМУ

Tat'iana A. Oboskalova – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University.
E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru

Evgenii Yu. Gluhov – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University

Irina I. Astryuhina – Medical Resident, Ural State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019