

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ

ГИНЕКОЛОГИЯ

журнал для практикующих врачей



GYNECOLOGY

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

2020 | TOM 22 | № 6
VOL. 22 | No. 6

CONSILIUM
MEDICUM

Пусть легкими будут годы!

Анжелик® и Анжелик Микро®:

-  СПОСОБСТВУЮТ КУПИРОВАНИЮ ПРИЛИВОВ И СОХРАНЕНИЮ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ^{1,2}
-  ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОЗА³
-  ВОЗМОЖНОСТЬ РЕГУЛИРОВАТЬ ДОЗУ^{4,5}



Реклама

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит эстрадиола гемидриат, в пересчете на эстрадиол 1,000 мг, дроспиренон 2,000 мг. **Показания к применению:** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе с интактной маткой, не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов, при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза. **Противопоказания:** Беременность и период грудного вскармливания; кровотечение из влагалища неуточненной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность; острый артериальный тромбоз или тромбоз, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозы (в т.ч. тромбозы легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов, выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальному или венозному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III,

дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); состояния, предшествующие тромбозу (транзиторные ишемические атаки, стенокардия); нелеченная гиперплазия эндометрия; выраженная гипертриглицеридемия; порфирия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик®; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Применение с осторожностью:** заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, врожденная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкальциемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкальциемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкальциемии – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов

рецепторов ангиотензина II и гепарина. **Побочное действие:** К наиболее часто встречающимся побочным реакциям относятся: болезненность молочных желез (включая дискомфорт в молочных железах), кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе. Также часто отмечаются эмоциональная лабильность, депрессия, нервозность, головная боль, вздутие живота, тошнота, локальные отеки, астения, полип шейки матки, доброкачественные новообразования молочной железы, увеличение молочных желез, выделения из влагалища. **Способ применения и дозы:** Ежедневно следует принимать по одной таблетке. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку препарата Анжелик® (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако, если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения. **Регистрационный номер:** П N016029/01. Актуальная версия инструкции от 17.09.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

АНЖЕЛИК МИКРО (ANGELIQ® MICRO)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: дроспиренон (микронизированный) 0,250 мг, эстрадиола гемидриат (микронизированный) в пересчете на эстрадиол 0,500 мг. **Показания к применению:** Заместительная гормональная терапия для лечения vasomotorных симптомов средней и тяжелой степени, связанных с менопаузой, у женщин с неудаленной маткой. **Противопоказания:** Прием препарата Анжелик® Микро противопоказан при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний. Если какое-либо из данных состояний/заболеваний возникнет во время приема препарата Анжелик® Микро, то следует немедленно прекратить применение препарата. Беременность или период грудного вскармливания; кровотечение из влагалища неуточненной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоз глубоких вен (например, инфаркт миокарда, инсульт), стенокардия, тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозы (в т.ч. тромбозы легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III,

дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); надпочечниковая недостаточность; нелеченная гиперплазия эндометрия; порфирия; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик® Микро; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** Анжелик® Микро следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: наличие факторов риска развития тромбозов и тромбозов и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственников 1-й линии родства с тромбозами или злокачественными заболеваниями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперплазия эндометрия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевание желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхитальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкальциемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкальциемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкальциемии – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина. **Побочное действие:** К частым побочным реакциям относятся эмоциональная лабильность, боли в области эпигастрия и боли в животе, ощущение дискомфорта в животе, боль в молочной железе (включая дискомфорт в области молочной железы, болезненность сосков молочной железы), кровотечения из половых путей. Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения. **Способ применения и дозы:** По 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней (желательно в одно и то же время), без перерывов между упаковками. Подробная информация о способе применения и дозы содержится в инструкции по применению препарата. **Регистрационный номер:** ЛП-002845, актуальная версия инструкции от 04.07.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. М. А. Геворкян. Роль гормонотерапии в профилактике менопаузального метаболического синдрома, Акушерство, гинекология, репродукция 2009. 2. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Анжелик®. 4. Возможность индивидуального подбора терапии: Анжелик® – низкодозированная МГТ с дополнительными преимуществами, содержащая 1 мг эстрадиола / 2 мг дроспиренона; Анжелик® Микро – ультранизкодозированная МГТ, содержащая 0,5 мг эстрадиола / 0,25 мг дроспиренона. 5. Инструкция по применению лекарственного препарата Анжелик® Микро.

«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.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. журнал включен в базу данных ВИНИТИ РАН, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования, Scopus.

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

Кузмин 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

Вишляева 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

Краснопольский Владислав Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, Россия

Пестрикова Татьяна Юрьевна, д.м.н., профессор, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

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 №ФЦ77-63961.

Периодичность: 6 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 15 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29572.

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

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2020 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocor.ru

Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Агафонова

j.agafonova@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

n.timakova@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

s.ogneva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmpmp.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Исполнительный директор:

Звелина Батова

Научный редактор:

Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Ольга Мелентьева,

Мария Манзюк

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Тверской Печатный Двор»

170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



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 is included in the Peer-reviewed Scientific Publications List in which the main scientific data of dissertations for the degree of candidate of science, for the degree of doctor of science should be published. In accordance with the order of the Ministry of Education and Science of Russia dated December 28, 2018, the Journal was included in the All-Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI RAS) database, the Ulrich's Periodicals Directory reference system, WorldCat, the Scientific Electronic Library (elibrary.ru), the CyberLeninka electronic library, and the Directory of Open Access Journals (DOAJ). The Journal is indexed in the following databases: Russian Science Citation Index, Scopus.

Editor-in-Chief

Vera N. Prilepskaya,
M.D., Ph.D., Professor,
Kulakov National Medical
Research Center for Obstetrics,
Gynecology and Perinatology,
Moscow, Russia

Managing Editor

Andrey A. Kuzemin,
Ph.D., Kulakov National Medical
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 National Medical 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 National Medical 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

Vladislav I. Krasnopolsky, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences,
Moscow Regional Research Institute of Obstetrics
and Gynecology, Moscow, Russia

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

Tatyana E. Belokrinskaya, 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 №ФЦ77-63961.

Publication frequency: 6 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 15 000 copies.

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. 2020.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Agafonova
j.agafonova@omnidocor.ru
+7 [495] 098-03-59 [ext. 317]

Natalia Timakova
n.timakova@omnidocor.ru
+7 [495] 098-03-59 [ext. 328]

Svetlana Ogneva
s.ogneva@omnidocor.ru
+7 [495] 098-03-59 [ext. 329]

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

Address: 31c4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 [495] 098-03-59

Website: orscience.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Chief Executive:

Evelina Batova

Science Editor:

Elena Naumova

Literary editors-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Olga Melenteva,
Maria Manzyuk

Design and layout: Sergey Sirotnin

Printing House:

Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



ОБЗОРЫ

Нерегулярный менструальный цикл у женщин репродуктивного возраста как часть синдрома мегаполиса

Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева

Роль сурвивина в патогенезе наружного генитального эндометриоза, современные возможности применения

Е.В. Мишарина, М.И. Ярмолинская, Т.Э. Иващенко, Н.Ю. Андреева

Генитоуринарный менопаузальный синдром: современный подход к лечению

М.И. Мазитова, Р.Р. Мардиева

Антимюллеров гормон и его прогностическая значимость для оценки качества ооцитов

Н.В. Александрова

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике эпителиальных опухолей яичников

Ю.В. Носова, А.Е. Солопова, Г.Н. Хабас

Эндометриоз и спаечный процесс: что мы знаем и что можем

С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, А.Д. Александрина, Д.Ю. Богунова, М.Н. Лесной

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Оценка экспрессии гликанов в эпителиальных структурах эндометрия как предиктивный фактор рецептивности эндометрия

М.М. Зиганшина, Н.В. Долгушина, Г.В. Куликowa, Н.М. Файзуллина, А.А. Довгань, Н.Ф. Абдурахманова, А.И. Щеголев, А.В. Асатурова, Г.Т. Сухих

Результаты лечения бесплодия с использованием методов ВРТ у больных, перенесших миомэктомию: факторы риска повторных неудачных программ ВРТ

И.Ф. Козаченко, В.Ю. Смольникова, Л.В. Адамян

Контрацепция: осведомленность и выбор молодых пользователей

Н.В. Аганезова, С.С. Аганезов, Т.В. Гугало

Современный подход к тактике ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени

Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова, Т.И. Костенко, И.А. Гриценко, С.Г. Шишиморова

Иммуноцитохимическая характеристика слизистой эндометрия у ВИЧ-инфицированных женщин

И.Н. Воробцова, Н.И. Тапилская, Е.С. Орлова, Н.Н. Рухляда, С.Н. Прошин, Р.И. Глушаков

Биоэлектрическая активность мозга у женщин со склерозирующим лихеном вульвы

В.В. Логинов, А.В. Вартанов, С.А. Фейгин, А.В. Соколова, И.А. Аполихина

Папилломавирусная инфекция и заболевания шейки матки у беременных женщин. Факторы риска социального статуса, репродуктивного и контрацептивного поведения

Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке

Значение локальной иммунокоррекции для оптимизации терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени онкогенного риска

И.Н. Кононова, Ю.Э. Доброхотова, Н.А. Шамакова, Е.Н. Карева, Г.Н. Чистякова

Результаты применения комбинации миоинозитола и D-хиринозитола в соотношении 5:1 у женщин с синдромом поликистозных яичников

Т.А. Обоскалова, А.В. Воронцова, М.А. Звычайный, К.Г. Гущина, М.М. Майтесян

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Беременность и роды при синдроме Шерешевского-Тернера, установленном в 12 лет

Е.С. Михайлин, Л.А. Иванова, М.М. Шило, И.В. Берлев

Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите

В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Л.Р. Токтар, Л.М. Михалева, П.А. Семенов, Р.Е. Орехов, Е.В. Лагутина, Е.С. Силантьева

ЛЕКЦИИ ЭКСПЕРТА

Контрацепция с фолатами и клиническая практика

В.Н. Прилепская, Л.Л. Бостанджян

В ПОМОЩЬ КЛИНИЦИСТУ

Подготовка к родам у ВПЧ-компрометированных женщин

Л.Р. Сакания, А.А. Гургүлия, И.М. Корсунская

Профилактика дисбиотических и воспалительных заболеваний влагалища и вульвы после хирургической коррекции генитального пролапса и стрессового недержания мочи

И.А. Лапина, Ю.Э. Доброхотова, В.В. Таранов, Т.Г. Чирвон

REVIEWS

Irregular menstrual cycle in women of reproductive age as part of metropolitan syndrome

Elena N. Andreeva, Ekaterina V. Sheremetyeva

The role of survivin in the pathogenesis of genital endometriosis, current application possibilities (literature review)

Elena V. Misharina, Maria I. Yarmolinskaya, Tatiana E. Ivashchenko, Nelly Yu. Andreyeva

Genitourinary syndrome of menopause: a modern approach to treatment

Madina I. Mazitova, Rezeda R. Mardieva

Anti-Müllerian hormone and its predictive value for assessing oocyte quality

Natalia V. Aleksandrova

Multiparametric MRI in differential diagnosis of epithelial ovarian tumors

Julia V. Nosova, Alina E. Solopova, Grigorii N. Khabas

Endometriosis and adhesion process: what we know and what we can

Svetlana O. Dubrovina, Yuliya D. Berlim, Anna D. Alexandrina, Diana U. Bogunova, Maxim N. Lesnoy

ORIGINAL ARTICLES

Evaluation of glycan expression in endometrial epithelial structures as a predictive factor for endometrial receptivity

Marina M. Ziganshina, Nataliya V. Dolgushina, Galina V. Kulikova, Nafisa M. Fayzullina, Alina A. Dovgan, Nigora F. Abdurakhmanova, Alexandr I. Shchegolev, Alexandra V. Asaturova, Gennady T. Sukhikh

Results of infertility treatment using ART methods in patients who underwent myomectomy: risk factors for repeated unsuccessful ART programs

Irena F. Kozachenko, Veronika Yu. Smolnikova, Leila V. Adamyan

Contraception: awareness and choice of young users

Natalia V. Aganezova, Sergey S. Aganezov, Tatiana V. Gugalov

Modern approach to tactics of management of patients with cervical intraepithelial neoplasia of easy degree

Liudmila V. Tkachenko, Nataliia I. Sviridova, Tatiana I. Kostenko, Irina A. Gritsenko, Svetlana G. Shishimorova

Immunocytochemical characteristic of the endometrial mucosa HIV-infected women

Irina N. Vorobtsova, Natalya I. Tapilskaya, Elena S. Orlova, Nikolay N. Rukhlyada, Sergei N. Proshin, Ruslan I. Glushakov

Bioelectric activity of the women's brain with vulvar lichen sclerosis

Victor V. Loginov, Alexander V. Vartanov, Semyon A. Feigin, Anastasia V. Sokolova, Inna A. Apolikhina

Papillomaviral infection and cervical diseases in pregnant women.

Risk factors of social status, reproductive and contraceptive behavior

Tamara N. Bebneva, Galina B. Dikke

The value of azoximer bromide for optimization of therapy for HPV-associated cervical precancerous diseases

Irina N. Kononova, Yuliya E. Dobrokhotova, Nadezhda A. Shmakova, Elena N. Kareva, Guzel N. Chistyakova

Results of treatment with myo-Inositol and D-chiro inositol combination in ratio 5:1 in women with polycystic ovary syndrome

Tatiana A. Oboskalova, Anna V. Vorontsova, Maksim A. Zvychainyi, Karina G. Gushchina, Marietta M. Maitiesian

CLINICAL CASES

Pregnancy and childbirth with Shereshevsky-Turner syndrome, established at 12 years of age

Evgeny S. Mikhaylin, Lada A. Ivanova, Mariya M. Shilo, Igor V. Berlev

The scattered puzzle effect: implantation disorders in chronic endometritis

Victor E. Radzinsky, Mekan R. Orazov, Liliia R. Toktar, Liudmila M. Mihaleva, Pavel A. Semenov, Roman E. Orehov, Elena V. Lagutina, Elena S. Silantyeva

EXPERT LECTURES

Folate contraception and clinical practice

Vera N. Prilepskaya, Lana L. Bostandzhian

IN AID OF THE CLINICIAN

Preparing for childbirth in HPV-compromised women

Luiza R. Sakania, Asida A. Gurgulija, Irina M. Korsunskaja

Prevention of dysbiotic and inflammatory diseases of the vagina and vulva after surgical correction of genital prolapse and stress urinary incontinence

Irina A. Lapina, Julia E. Dobrokhotova, Vladislav V. Taranov, Tatiana G. Chirvon

Нерегулярный менструальный цикл у женщин репродуктивного возраста как часть синдрома мегаполиса

Е.Н. Андреева^{1,2}, Е.В. Шереметьева^{✉1}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России, Москва, Россия

✉s1981k@yandex.ru

Аннотация

Жизнь в современном мегаполисе – это не только интересная и насыщенная жизнь, но и источник многочисленных негативных последствий для жизни людей: неидеальная экологическая обстановка, особенности питания, нарушение сна и циркадных ритмов, изменение психологического статуса (стресс, депрессия, агрессия, апатия) и нарушения репродуктивного здоровья, особенно у женщин. По определению Всемирной организации здравоохранения, репродуктивное здоровье – это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней во всех сферах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов. Жизнь в большом городе для женщины репродуктивного периода нередко сопровождается нарушением менструальной и овуляторной функции, что можно отнести к симптомам синдрома мегаполиса. С 1980-х годов частота нарушений менструального цикла выросла более чем в 7 раз. Врач-клиницист, к которому первично обращается женщина репродуктивного периода с нерегулярным менструальным циклом, должен не только составить план обследования женщины и исключить наличие эндокринно-гинекологических нарушений, но и подробно собрать анамнез, включая физикальный статус (например, расчет индекса массы тела, анализ колебания массы тела), пищевые привычки, спортивный анамнез, прием лекарственных препаратов, первично оценить роль психосоматического фактора. Верный патогенетический подход в данной ситуации определит корректную терапевтическую тактику ведения женщины.

Ключевые слова: синдром мегаполиса, нарушения менструального цикла, стресс, циркадные ритмы, мелатонин, метафолин.

Для цитирования: Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Нерегулярный менструальный цикл у женщин репродуктивного возраста как часть синдрома мегаполиса. Гинекология. 2020; 22 (6): 6–10. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200487

Review

Irregular menstrual cycle in women of reproductive age as part of metropolitan syndrome

Elena N. Andreeva^{1,2}, Ekaterina V. Sheremetyeva^{✉1}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉s1981k@yandex.ru

Abstract

Life in a modern metropolis is not only an interesting and eventful life, but also a source of numerous features for human life: imperfect environmental conditions, dietary habits, sleep disturbances and circadian rhythms, changes in psychological status (stress, depression, aggression, apathy) and reproductive health problems, especially in women. As defined by the World Health Organization, reproductive health is a state of complete physical, mental and social well-being, and not simply the absence of disease in all areas related to the reproductive system, its functions and processes. Life in a big city for a woman of the reproductive period is often accompanied by a violation of the menstrual and ovulatory function, which can be attributed to the symptoms of the megalopolis syndrome. Since the 1980s, the frequency of menstrual irregularities has increased by more than 7 times. The doctor – clinician, to whom a woman of the reproductive period with an irregular menstrual cycle first turns, should not only draw up a plan for examining a woman and exclude the presence of endocrine-gynecological disorders, but also collect a detailed history, including physical status (for example, calculating body mass index, analyzing fluctuations weight), dietary habits, sports history, medication intake, first assess the role of the psychosomatic factor. The correct pathogenetic approach in this situation will determine the correct therapeutic tactics for managing a woman.

Key words: metropolis syndrome, menstrual irregularities, stress, circadian rhythms, melatonin, metapholin.

For citation: Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V. Irregular menstrual cycle in women of reproductive age as part of metropolitan syndrome. Gynecology. 2020; 22 (6): 6–10. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200487

Нерегулярный менструальный цикл (МЦ) является одним из частых проявлений гинекологических заболеваний у женщин. Несмотря на большие адаптационные возможности женского организма, в последние 30 лет отмечается неуклонный рост нарушений репродуктивной функции [1]. Е.А. Куксина в своем аналитическом обзоре (2016 г.) показала, что процент женщин с нарушением регулярности менструации с 1980 по 2016 г. увеличился в 7,3 раза и средний возраст женщин составляет 29,8 года [2]. Помимо планирования беременности в этом возрасте для женщины может быть актуально и обсуждение вопросов контрацепции. По статистике Всемирной организации здравоохранения до 40% женщин репродуктивного возраста по-прежнему считают, что их потребности в планировании семьи не удовлетворяются во время консультирования. Рекомендую контрацепцию, важно учитывать характеристики потенциального потребителя, базовый риск заболевания, возможные нежелательные ле-

карственные реакции различных препаратов, стоимость, доступность и предпочтения самой женщины. Было замечено, что девушки, проживающие в сельской местности, в 1,5 раза реже имеют нерегулярный МЦ по сравнению с городскими сверстницами [2]. Можно предположить, что это может быть связано с синдромом мегаполиса, которому подвержены городские жители чаще, чем проживающие в сельской местности, а также нарушением циркадных ритмов и снижением синтеза мелатонина у жителей больших городов [3].

Некоторые наши пациентки и их родственницы (мамы, бабушки, тетки) не считают проблемой и, следовательно, не обращаются за медицинским консультированием при нерегулярном МЦ и непланировании беременности. И задачей гинеколога во время консультирования является донести информацию, что регулярный МЦ является маркером физического и психического благополучия у женщин репродуктивного возраста. Согласно работе А. Lania и со-

авт., как правило, врач на приеме сразу назначает обследование женщине с жалобами на нерегулярный МЦ, не собирая анамнеза, и далее уже «лечит» ее нарушения, выявленные при обследовании (например, гормональные), опять же не влияя на патогенетический фактор этих нарушений [4]. Задачей клинициста, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, является охрана репродуктивного здоровья, которое включает в себя репродуктивные процессы, функции и систему на всех этапах жизни [5], даже в те периоды, когда наша пациентка не планирует беременность.

Многообразие нозологических форм нарушений МЦ (НМЦ) обусловлено его многоступенчатой регуляцией. НМЦ возможно вследствие как нарушения непосредственно работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, так и влияния на нее извне (например, стресс, нарушение пищевого поведения, некорректно используемая физическая нагрузка, нарушение циркадных ритмов вследствие посменной работы, например, и т.д.).

Основные причины нарушений регуляции репродуктивной системы из «негормональных» и «неорганических»: стрессовый фактор, колебания массы тела, нарушения пищевого поведения, физическая нагрузка без учета индивидуальных особенностей, прием лекарственных препаратов, оказывающих влияние на синтез, метаболизм, рецепцию и обратный захват нейротрансмиттеров и нейромодуляторов [4, 6].

Общепринятая терминология, к сожалению, не позволяет достичь взаимопонимания специалистов при диагностике и лечении заболеваний, которое в Международной классификации болезней 10-го пересмотра носит название «дисфункция яичников» (E28). Данный термин, по сути, является первичным диагнозом, который после осмотра, сбора анамнеза, дообследования будет отражать суть и причину НМЦ, а следовательно, каждая пациентка получит индивидуальный подход к своей проблеме.

За счет чего же выросла частота встречаемости синдрома НМЦ? Ответом на этот вопрос может быть увеличение процента женщин, проживающих в крупных городах, которые подвергаются различным влияниям среды: постоянный стрессовый фактор на работе, нарушение ритма «сон-бодрствование», хроническое недосыпание, работа в офисе («розовые воротнички»¹), нарушение пищевых привычек (соблюдение разных систем питания, например для снижения массы тела, отказ от некоторых продуктов питания, злоупотребление фастфудом) и т.д.

Нерегулярный МЦ – это не всегда следствие эндокринно-гинекологических заболеваний, это и влияние эпигенетических факторов на молодую женщину.

Одним из нарушений, входящих в синдром мегаполиса, можно назвать нарушение сна. По ряду работ было показано, что разные нарушения сна могут быть факторами риска дисфункции яичников. Частота патологий сна в больших городах встречается у каждого 3-го жителя [7]. Стресс – основной фактор риска этих нарушений. В исследовании X. Xing и соавт. (2020 г.) показали, что нарушение сна отрицательно воздействует на МЦ. Нерегулярный МЦ, обильные менструальные кровотечения, удлинение менструального кровотечения (≥ 7 дней), дисменорея и предменструальный синдром чаще встречаются у молодых женщин с нарушением сна, чем без них (все $p < 0,05$). Кроме того, плохое качество сна коррелировало с обильным менструальным кровотечением (отношение шансов 1,75, 95% доверительный интервал 1,12–2,72), бессонница была достоверно связана с нерегулярным МЦ (отношение шансов 1,36, 95% доверительный интервал – ДИ 1,02–1,80), сон ≤ 6 ч – с предменструальным синдромом [8]. При сборе анамнеза у

женщин с нерегулярным МЦ важно уточнять характер сна. Аналогичные результаты были получены при анализе возможной связи между характеристиками психического здоровья и длительности сна (отдельно или в комбинации) с нерегулярным МЦ. При обследовании более 4 тыс. женщин в возрасте 19–49 лет выявлено, что продолжительность сна ≤ 5 ч в день была в значительной степени связана с более высокими шансами НМЦ (задержка более 3 мес), а также с риском психологического стресса², депрессии или суицидальными мыслями, что, в свою очередь, увеличивало риск НМЦ. Это исследование предполагает положительную связь нарушений психологического и психического здоровья и короткой продолжительности сна с нерегулярным МЦ у молодых женщин [9]. Нарушение синтеза мелатонина у женщин с короткой продолжительностью сна может быть также фактором риска развития нарушения менструальной функции. Предшественником мелатонина является плазменный триптофан, который превращается в 5-гидрокси-триптофан, а затем в серотонин, данный процесс невозможен без достаточного количества фолатов в организме. Процесс биосинтеза мелатонина носит циркадный характер [10].

В последнее десятилетие возрастает интерес к физиологическим эффектам гормональной регуляции системы «сон-бодрствование», в частности к гормону эпифиза (шишковидной железы) мелатонину. Мелатонин является одним из ключевых медиаторов влияния эпифиза на эндокринную, иммунную и другие системы организма, включая регуляцию системы «сон-бодрствование». Исследования A. Brzezinski и соавт. показали, что мелатонин может изменять пульсирующую секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и регулировать фолликулогенез. Неоднократно в работах последних лет было показано, что этот гормон эпифиза участвует в поддержании нормального созревания фолликулов за счет повышенной концентрации (в 3 раза) в гранулезных клетках и фолликулярной жидкости (при сравнении с уровнями в крови) [11]. Мелатонин регулирует секрецию гонадотропных гормонов (ЛГ, фолликулостимулирующего гормона – ФСГ), а также пролактина в соответствии с суточным фотопериодом³ [12]. Согласно работе D. Roy, D. Belsham генная экспрессия и пульсирующая секреция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), который контролирует секрецию ЛГ и ФСГ, зависима от мелатонина и обладает цикличностью в 24 ч [13]. У женщин репродуктивного периода с высокой концентрацией мелатонина в сыворотке крови было отмечено подавление функции гипоталамуса (в рамках развития гипоталамической функциональной аменореи) с пониженным уровнем пульсирующей секреции ГнРГ и ЛГ, что, в свою очередь, влияет на весь процесс фолликулогенеза. У незрячих женщин уровень мелатонина был в течение дня выше, чем у зрячих, а базальный и пиковый уровни ЛГ и ФСГ в сравнении со зрячими – значительно ниже [11].

С начала 2000-х годов активно обсуждается влияние сна и его нарушений на овуляторную функцию. Овуляция – это тоже часть эндогенного циркадного ритма женщины, хроническая ановуляция может нарушать регулярность МЦ [14]. У медсестер, стюардесс, женщин со сменным графиком работы были отмечены более частые НМЦ и ненаступление беременности, связанные с синдром хронической ановуляции. НМЦ у этих женщин могут быть связаны с изменением пульсации и амплитуды ЛГ в результате нарушений циркадного ритма и нарушения сна [15], а также со «стрессом» гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Сон оказывает прямое супрессивное действие на секрецию ЛГ, способствуя в ночное время снижению уровня этого гонадотропного гормона у женщины репродуктивного воз-

¹«Розовые воротнички» (англ. pink-collars) – женщины, работающие в офисах. Рубашки форменной (служебной) одежды этой категории работников часто розового цвета, отсюда и название.

²Стресс (от англ. stress – нагрузка, напряжение; состояние повышенного напряжения) – совокупность неспецифических адаптационных (нормальных) реакций организма на воздействие различных неблагоприятных факторов-стрессоров (физических или психологических), нарушающих его гомеостаз, а также соответствующее состояние нервной системы организма (или организма в целом).

³Фотопериод – соотношение между темным и светлым временем суток.

раста в раннюю фолликулярную фазу МЦ. Так как женщины, работающие или учащиеся в ночное время, имеют более короткий и, как правило, поверхностный прерывистый сон, то дисфункция яичников может быть связана с нарушением выработки и амплитуды гонадотропных гормонов через влияние на ГнРГ [14]. В свою очередь, такие НМЦ могут быть фактором риска бесплодия, малого гестационного возраста и преждевременных родов [16].

Синдром мегаполиса, который часто сопровождает современную молодежь, негативно влияет на психическое и соматическое здоровье. Нарушение психологического статуса является одним из симптомов синдрома мегаполиса [17]. Нарушение циркадных ритмов и нарушение ритма менструаций (влияние на гипоталамо-гипофизарную ось) взаимосвязаны и взаимно влияют друг на друга. Нормализация циркадных ритмов и снижение уровня стрессов далеко не всегда легко исправить, это требует зачастую радикальных изменений в жизни женщины (смена работы, развод и т.д.), к которым большая часть женщин не готова и воспринимают такие рекомендации врача негативно и агрессивно.

В современной литературе активно обсуждается вопрос о положительной роли фолатов в регуляции синтеза мелатонина. Предшественником мелатонина является аминокислота L-триптофан (предшественник серотонина). Следует отметить, что фолаты принимают активное участие в обмене серотонина – естественного антидепрессанта для головного мозга [18]. Авторы проводят параллель с гипергомоцистеинемией (ГГ) – одним из механизмов нейротоксического и депрессивного воздействия на головной мозг. Гипергомоцистеинемия снижает S-аденозилметионин-зависимый синтез катехоламинов, а именно допамина, норадреналина, адреналина и серотонина (5-НТ). Дефицит фолатов провоцирует повышение гомоцистеина, что, в свою очередь, приводит к получению нестабильной нейротоксической продукции – гомоцистеиновой кислоты и цистеинсульфиновой кислоты, которые действуют как агонисты рецептора N-метил-D-аспартата и оказывают нейротоксическое действие на дофаминергические нейроны, что может привести к развитию симптомов депрессии. В настоящее время фолаты в литературе называют «естественными» антидепрессантами [18]. Повышенное потребление пищи, богатой фолатами, является малоэффективным способом повысить уровень фолатов по сравнению с потреблением фолиевой кислоты или обогащенной ею пищи. Биодоступность фолатов из продуктов питания – 85%, причем при термической обработке в ходе приготовления пищи большая часть фолатов разрушается (вследствие особенностей метаболизма фолатов при приготовлении пищи, особенностей соматического статуса человека, мутации генов и т.д.), а биодоступность фолатов из «таблетки» – 100% [19–21]. Левомефолат кальция – стабильная форма естественной формы фолатов, присутствующих в продуктах питания (например, фруктах и овощах), и доминирующей фолатов, обнаруживаемых в норме в циркулирующей крови. После приема левомефолат кальция быстро всасывается и, диссоциируясь на L5-метил-тетрагидрофолат и кальций, включается в фолатный пул организма. В отличие от фолиевой кислоты, L5-метил-тетрагидрофолат не нуждается в метаболизации, для того чтобы стать биологически активным. Он используется организмом в неизменном виде, независимо от генетических вариантов фолатпревращающих ферментов, которые контролируют активацию фолиевой кислоты. На совещании консультативного комитета продуктов питания и лекарственных средств Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 2003 г. сделано предположение, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК) могут служить обоснованным способом доставки фолатных добавок у женщин детородного возраста [18].

Хронический стресс как неотъемлемый компонент синдрома мегаполиса встречается чаще у женщин (29%), в основном у молодых женщин в возрасте от 18 до 24 лет, по данным ВЦИОМ (2019 г.) [22]. Стресс-зависимые НМЦ

представляют собой группу заболеваний/состояний, возникающих в результате стрессогенного воздействия и связанных с нарушением ритма менструаций или симптомами, ассоциированными с МЦ [21]. В большинстве исследований последних десятилетий понятия «стресс-провоцирующая», «стресс-зависимая» и «гипоталамическая аменорея» являются синонимами, а «гипоталамическая» периодически заменяется термином «психогенная аменорея», в возникновении которой основная роль отводится нарушениям работы центральной нервной системы. Стрессовое воздействие, реализуясь через гипоталамо-гипофизарную систему, приводит к нарушению образования доминантного фолликула и, как следствие, формированию ановуляторного цикла [21]. Помимо аменореи стресс-зависимые НМЦ могут быть в виде аномальных маточных кровотечений, соматических и эмоционально-окрашенных циклических расстройств (предменструальный синдром и предменструальное дисфорическое расстройство). Важно отметить, что стрессовые факторы, связанные с НМЦ, необязательно должны носить катастрофический характер (угроза жизни, смерть близкого человека и пр.). Дистресс может быть связан и со значимыми психогенными факторами, которые относятся к повседневной жизни (быт, учеба, работа) или семейной жизни [21]. Поскольку такого рода стрессовые факторы сопровождают нашу повседневную жизнь, особенно при проживании в больших городах, частота стресс-зависимых НМЦ выросла за последние десятилетия. Девушки, получающие высшее профессиональное образование, в 4 раза чаще страдают НМЦ, связанными со стрессовым фактором [23, 24]. При этом коррекция психических расстройств и нарушений, включая психотерапевтические методы, согласно исследованию S. Verga и соавт., у пациенток с функциональной гипоталамической аменореей оказывается эффективной в 87,5% в отношении стабилизации как эмоционального и психологического статуса женщины, так и гормональных показателей [25]. Однако в реальной жизни и практике существует сложность найти и получить качественную медицинскую помощь в объеме консультирования психоневролога (психиатра) и/или клинического психолога. Одной из причин можно выделить, что данный вид консультации не входит в стандарты обязательного медицинского страхования (т.е. финансово затратно для пациентов), пациенты (и врачи) не знают, куда обращаться, данный вид помощи временно отсроченный. То есть патогенетическое лечение, как правило, невозможно получить быстро, а при нерегулярном МЦ и наличии половой жизни существует риск наступления незапланированной беременности. «Терапевтические» мысли в таких ситуациях могут быть следующими:

- использование гестагенных препаратов (до момента компенсации основной причины) в циклическом режиме (при аменорее – если гестагеновая проба была положительная);
- назначение эстроген-гестагенных препаратов (биоидентичные эстрогены + гестаген);
- назначение КОК при необходимости контрацепции (запрос самой пациентки).

Следовательно, гинекологу в реальной клинической практике женщине, нуждающейся в контрацепции, проживающей в большом городе, испытывающей постоянный стресс, имеющей предменструальный синдром, необходимо проводить консультирование по выбору метода контрацепции, и здесь первой линией будут КОК. Социальный джетлаг может нарушать работу супрахиазматического ядра гипоталамуса, которое регулирует циркадные ритмы, управляет выделением мелатонина в эпифизе и синхронизирует работу «биологических часов» организма.

Нарушение пищевого поведения – частая проблема у жителей больших городов, которая может приводить к избыточной массе тела и ожирению. Масса тела женщины в репродуктивном периоде – это не только фактор, который заботит женщину с эстетической точки зрения, но и параметр, который оценивает акушер-гинеколог как возможный триггер НМЦ. Следует обратить внимание на крупный

обзор 2020 г., в котором авторы подчеркнули, что само по себе беспокойство и озабоченность своим весом могут лежать в основе и быть независимым фактором риска НМЦ и формирования в будущем функциональной гипоталамической аменореи [24]. Ожирение у женщин репродуктивного возраста сопровождается высокой частотой ановуляции, синдромом гиперандрогении, НМЦ, патологией эндометрия, бесплодием. Избыточная масса тела оказывает отрицательное влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, нарушает ритм и соотношение гонадотропных гормонов, снижает интенсивность фолликулогенеза и провоцирует снижение уровня прогестерона [25, 26]. Не только недостаток или дефицит массы тела может сопровождаться микронутриентным дефицитом, но и избыточная масса тела и ожирение. Избыточная масса тела или ожирение – это заболевание, которое может сопровождаться выраженными микронутриентными дефицитами, например фолатным, и недостаточностью витамина D [27, 28]. В исследование L. Shen и соавт. были включены 200 женщин репродуктивного возраста с различными НМЦ («длинный», «скудный», «кровомазня» в середине цикла, альгоменорея), 116 из которых принимали 400 мкг фолатов в сутки. Каждая 3-я женщина сообщает о восстановлении регулярного МЦ на фоне компенсации фолатного статуса [23]. Добавление фолатов к основному лечению НМЦ способствует восстановлению регулярного МЦ [24].

Молодые женщины, следуя «идеалам красоты», в последние десятилетия все больше стремятся к систематическим занятиям разными видами спорта. Регулярное применение больших тренировочных нагрузок, недостаточное соблюдение принципа постепенности в повышении их объема и интенсивности могут приводить, особенно у молодых женщин, к неблагоприятным изменениям, прежде всего к нарушениям менструальной и овуляторной функции. Физические упражнения не оказывают негативного влияния на репродуктивную функцию; вредно нарушение энергетического баланса в организме – недостаток энергии, определяемый как разность между потреблением энергии с пищей и ее расходом при выполнении физических упражнений [29]. В начале 1990-х годов Американской ассоциацией спортивной медицины был сформирован симптомокомплекс «женская спортивная триада» – синдром, включающий нарушения пищевого поведения, НМЦ и снижение минеральной плотности костной ткани, главным патогенетическим триггером которого служит нарушение энергетического баланса [30]. Самыми опасными видами физической нагрузки для МЦ принято считать балет, гимнастику, длительные марафоны, рекреационный спорт (гольф, теннис, хоккей с шайбой, водное поло, волейбол, сквош, кегельбан, футбол, конный спорт и т.д.) [4]. Во время консультирования женщины с НМЦ необходимо собирать анамнез по занятиям физической нагрузкой.

Таким образом, актуальность изучения этиологии и патогенеза НМЦ у женщин репродуктивного возраста очевидна. В настоящее время отсутствуют единые подходы к обследованию и лечению таких пациенток, неадекватная терапия может приводить к появлению комплекса гинекологических осложнений, соматических психологических проблем. Врач-клиницист, к которому первично обращается женщина репродуктивного периода с НМЦ, должен не только составить план обследования женщины, но, самое главное, – подробно собрать анамнез, провести общий и гинекологический осмотр (включая расчет индекса массы тела), уточнить пищевые привычки, спортивный анамнез, спросить о приеме лекарственных препаратов (в том числе биологически активных добавок, витаминов), проанализировать связь НМЦ с эпигенетическими факторами жизни женщины. Благодаря комплексному осмотру, опросу, обследованию женщины репродуктивного периода с НМЦ возможен рациональный подход в рамках терапевтической тактики.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках анализа литературы по указанной теме сотрудниками

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Баисова Б.И. и др. Гинекология. Учебник. Под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. 4-е изд., перераб. и доп. 2011. [Baisova B.I. et al. Gynecology. Textbook. Ed. G.M. Savelyeva, V.G. Breusenko. 4th ed., rev. and add. 2011 (in Russian).]
2. Кукушина Е.А. Анализ заболеваемости женщин в России на основе статистических данных. 2016. [Kuksina E.A. Analysis of the incidence of women in Russia based on statistical data. 2016 (in Russian).]
3. Olcese JM. Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 85. DOI: 10.3389/fendo.2020.00085
4. Lania A, Gianotti L, Gagliardi I et al. Functional hypothalamic and drug-induced amenorrhea: an overview. *J Endocrinol Invest* 2019; 42: 1001–10. DOI: 10.1007/s40618-019-01013-w
5. Эл. ресурс: https://www.who.int/topics/reproductive_health/ru/ [Available from: https://www.who.int/topics/reproductive_health/ru/ (in Russian).]
6. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Gynecology: National Guidelines. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, I.B. Manukhin. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian).]
7. Эл. ресурс: <https://iz.ru/879607/2019-05-19/ekspert-nazval-chislostradaiushchikh-ot-bessonnicy-rossiian> [Available from: <https://iz.ru/879607/2019-05-19/ekspert-nazval-chislostradaiushchikh-ot-bessonnicy-rossiian> (in Russian).]
8. Xing X, Xue P, Li SX et al. Sleep disturbance is associated with an increased risk of menstrual problems in female Chinese university students. *Sleep Breath* 2020. DOI: 10.1007/s11325-020-02105-1
9. Kim T, Nam GE, Han B et al. Associations of mental health and sleep duration with menstrual cycle irregularity: a population-based study. *Arch Womens Ment Health* 2018; 21 (6): 619–26. DOI: 10.1007/s00737-018-0872-8
10. Датиева В.К., Ляшенко Е.А., Левин О.С. Применение мелатонина при нарушении сна. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015; 1. <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-melatonina-pri-narushenii-sna> [Datieva V.K., Liashenko E.A., Levin O.S. Primeneniye melatonina pri narushenii sna. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2015; 1. <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-melatonina-pri-narushenii-sna> (in Russian).]
11. Панопорт С.И. Мелатонин: перспективы применения в клинике. 2014. [Rapoport S.I. Melatonin: clinical perspectives. 2014 (in Russian).]
12. Diaz Lopez B, Diaz Rodriguez E, Urquijo C et al. Melatonin influences on the neuroendocrinereproductive axis. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1057: 337–64.
13. Roy D, Belsham DD. Melatonin receptor activation regulates GnRH gene expression and secretion in GT1-7 GnRH neurons: signal transduction mechanisms. *J Biol Chem* 2002; 277: 251–8.
14. Baker FC, Driver HS. Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. *Sleep Medicine* 2007; 8 (6): 613–22. DOI: 10.1016/j.sleep.2006.09.011
15. Baumgartner A, Dietzel M, Saletu B et al. Influence of partial sleep deprivation on the secretion of thyrotropin, thyroid hormones, growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and estradiol in healthy young women. *Psychiatry Res* 1993; 48: 153–78.
16. Axelsson G, Rylander R, Molin I. Outcome of pregnancy in relation to irregular and inconvenient work schedules. *Br J Ind Med* 1989; 46: 393–8.
17. Эл. ресурс: <https://fancy-journal.com/fancy-body/health/2098-sindrom-megapolisametody-lecheniya> [Available from: <https://fancy-journal.com/fancy-body/health/2098-sindrom-megapolisametody-lecheniya> (in Russian).]
18. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С. Акне – болезнь цивилизации. Проблемы репродукции. 2020; 26 (1): 6–12. DOI: 10.17116/repro2020260116

- [Andreeva E.N., Sheremet'yeva E.V., Grigoryan O.R., Absatarova Yu.S. Acne is a disease of civilization. *Reproduction problems*. 2020; 26 (1): 6–12. DOI: 10.17116 / repro2020260116 (in Russian).]
19. Caffrey A, McNulty H, Irwin RE et al. Maternal folate nutrition and offspring health: evidence and current controversies. *Proceed Nutr Soc* 2018; 2018: 1–13. DOI: 10.1017/S0029665118002689
20. Pfeiffer CM, Rogers LM, Bailey LB, Gregory JF 3rd. Absorption of folate from fortified cereal-grain products and of supplemental folate consumed with or without food determined by using a duallabel stable-isotope protocol. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1388–97.
21. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. *Folate. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington (DC): National Academy Press (US), 1998; p. 196–305.
22. Эл. ресурс: <https://www.rbc.ru/society/09/10/2019/5d9d973c9a7947139963d682> [Available from: <https://www.rbc.ru/society/09/10/2019/5d9d973c9a7947139963d682> (in Russian).]
23. Jukic AMZ, Upton K, Harmon QE, Baird DD. Increasing serum 25-hydroxyvitamin D is associated with reduced odds of long menstrual cycles in a cross-sectional study of African American women. *Fertil Steril* 2016; 106 (1): 172–9.
24. Rance NE, Dacks AP, Mittelman-Smith MA et al. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: A novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol* 2013; 34 (3): 211–27.
25. Jukic AMZ, Wilcox AJ, McConaughey DR et al. 25-Hydroxyvitamin D and Long Menstrual Cycles in a Prospective Cohort Study. *Epidemiology* 2018; 29 (3): 388–96.
26. Bae J, Park S, Kwon JW. Factors associated with menstrual cycle irregularity and menopause. *BMC Womens Health* 2018; 18 (1): 36. DOI: 10.1186/s12905-018-0528-x
27. Бондарева Е.Ю., Шапкина Л.А., Мухомина А.Г., Морозова А.М. Нарушения менструального цикла в сочетании с инсулинорезистентностью у девушек-подростков. *Проблемы эндокринологии*. 2008; 54 (5): 7–11. DOI: 10.14341/probl20085457-12 [Bondareva E.Yu., Shapkina L.A., Mukhotina A.G., Morozova A.M. Menstrual irregularities in combination with insulin resistance in adolescent girls. *Endocrinology problems*. 2008; 54 (5): 7–11. DOI: 10.14341 / probl20085457-12 (in Russian).]
28. Johnson J, Whitaker AH. Adolescent smoking, weight changes, and binge-purge behavior: associations with secondary amenorrhea. *Am J Public Health* 1992; 82 (1): 47–54. DOI: 10.2105/ajph.82.1.47
29. Marquez S, Molinero O. Energy availability, menstrual dys-function and bone health in sports: an overview of the female athlete triad. *Nutr Hosp* 2013; 28 (4): 1010–7. DOI: 10.3305/nh.2013.28.4.6542
30. Loucks AB, Verdun M, Heath EM. Low energy availability, not stress of exercise, alters LH pulsatility in exercising women. *J Appl Physiol* 1998; 84 (1): 37–46. DOI: 10.1152/jappl.1998.84.1.37
31. Бриль Ю. Клинические аспекты нарушений энергетического баланса при физических нагрузках. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019; 59 (1): 4–9. [Bril' Yu. Klinicheskie aspekty narushenii energeticheskogo balansa pri fizicheskikh nagruzkakh. *Problemy zdorov'ia i ekologii*. 2019; 59 (1): 4–9 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Андреева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. Института репродуктивной медицины, зам. дир., зав. отд-нием эндокринной гинекологии, проф. каф. эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-8425-0020

Шереметьева Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, отд-ние эндокринной гинекологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: s1981k@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7177-0254

Elena N. Andreeva – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-8425-0020

Ekaterina V. Sheremet'yeva – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: s1981k@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7177-0254

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Роль сурвивина в патогенезе наружного генитального эндометриоза, современные возможности применения

Е.В. Мишарина^{✉1}, М.И. Ярмолинская^{1,2}, Т.Э. Иващенко¹, Н.Ю. Андреева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉ mishellena@gmail.com

Аннотация

В структуре гинекологических заболеваний генитальный эндометриоз занимает третье место, а его частота имеет тенденцию к увеличению. Эндометриоз встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста, у 35–50% пациенток с бесплодием и у 70–80% женщин с хроническими тазовыми болями. Частота самопроизвольного прерывания беременности при эндометриозе колеблется от 10 до 50%. Заслуживает внимания тот факт, что задержка с постановкой диагноза и началом лечения составляет от 5 до 10 лет. Недостатки хирургического лечения заключаются в высокой частоте рецидивов (до 50% через 5 лет от начала лечения). Гормональные методы лечения являются эффективными, но и они имеют серьезные побочные эффекты, которые ограничивают их долгосрочное применение. Естественно, что большая практическая и социальная значимость генитального эндометриоза индуцировала многочисленные исследования, посвященные изучению этиологии и патогенеза, которые, однако, до настоящего времени окончательно не выяснены. Широкая распространенность генитального эндометриоза диктует необходимость поиска и разработки новых эффективных методов диагностики и лечения. В статье представлены данные о сурвивине, который является одним из членов семейства ингибиторов апоптоза, кодируемых геном BIRC5. Сурвивин принимает участие в патогенезе эндометриоза и может быть одним из ранних маркеров заболевания. Апоптоз представляет собой важный последний этап, который определяет судьбу клетки. Принимая во внимание последние разработки в поисках таргетной терапии эндометриоза, антагонисты белков ингибитора апоптоза, в том числе сурвивин, рассматривают в качестве потенциальной мишени. Влияние на процессы программируемой гибели клеток может быть достаточно перспективным направлением в терапии эндометриоза. Цель данного обзора литературы – оценить значение экспрессии сурвивина в патогенезе и диагностике эндометриоза. Проанализировано 43 источника литературы (отечественных и зарубежных) с использованием различных баз данных (PubMed, PubMed central, Google Scholar, UpToDate).

Ключевые слова: эндометриоз, сурвивин, апоптоз.

Для цитирования: Мишарина Е.В., Ярмолинская М.И., Иващенко Т.Э., Андреева Н.Ю. Роль сурвивина в патогенезе наружного генитального эндометриоза, современные возможности применения. Гинекология. 2020; 22 (6): 11–15. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200486

Review

The role of survivin in the pathogenesis of genital endometriosis, current application possibilities (literature review)

Elena V. Misharina^{✉1}, Maria I. Yarmolinskaya^{1,2}, Tatiana E. Ivashchenko¹, Nelly Yu. Andreyeva¹

¹Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

✉ mishellena@gmail.com

Abstract

In the structure of gynecological diseases, genital endometriosis takes the third place, and its frequency tends to increase. Endometriosis occurs in 5–10% of women of reproductive age, in 35–50% of patients with infertility and in 70–80% of women with chronic pelvic pain. The frequency of spontaneous abortion in endometriosis ranges from 10 to 50%. Noteworthy is the fact that the delay in diagnosing and starting treatment is 5 to 10 years. The disadvantages of surgical treatment are the high relapse rate (up to 50% after 5 years from the start of treatment). Hormonal treatments are effective, but they also have serious side effects that limit them in the long run. Naturally, the great practical and social importance of genital endometriosis induced numerous studies on the etiology and pathogenesis, which, however, have not yet been fully elucidated. The widespread prevalence of genital endometriosis necessitates the search and development of new effective methods of diagnosis and treatment. The article presents data on survivin, which is one of the members of the family of apoptosis inhibitors encoded by the BIRC5 gene. Survivin is involved in the pathogenesis of endometriosis and may be one of the early markers of the disease. Apoptosis is an important last step that determines the fate of the cell. Given recent developments in the search for targeted therapy for endometriosis, antagonists of apoptosis inhibitor proteins, including survivin, are considered as a potential target. Influence on the processes of programmed cell death can be a rather promising direction in the treatment of endometriosis. The purpose of this review is to evaluate the significance of surviving expression in the pathogenesis and diagnosis of endometriosis. 43 literature sources (domestic and foreign) were analyzed using various database (PubMed, PubMed central, Google Scholar, UpToDate).

Key words: endometriosis, survivin, apoptosis.

For citation: Misharina E.V., Yarmolinskaya M.I., Ivashchenko T.E., Andreyeva N.Yu. The role of survivin in the pathogenesis of genital endometriosis, current application possibilities (literature review). Gynecology. 2020; 22 (6): 11–15. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200486

Генитальный эндометриоз – это мультифакторное заболевание, развитие которого определяется как наличием наследственной предрасположенности, так и разнообразными неблагоприятными эндогенными и экзогенными повреждающими факторами. Результаты многочисленных исследований в области иммунологии, генетики, эндокринологии и гистологии наружного генитального эндометриоза (НГЭ) существенно расширили представления в отношении происхождения и генеза патологического процесса, однако до недавнего времени их результаты не позволяли обосновать принципиально новые подходы к ранней диагностике, профилактике, лечению и мо-

ниторингу данного заболевания. Генитальный эндометриоз имеет хроническое, прогрессирующее и рецидивирующее течение, служит одной из самых частых причин болевого синдрома, проявляется тазовой болью, дисменореей, диспареунией, нередко приводит к бесплодию. Частота бесплодия у женщин с НГЭ, независимо от локализации, примерно в 3–4 раза превышает популяционный уровень, а частота самопроизвольного прерывания беременности колеблется от 10 до 50% [1].

Естественно, что большая практическая и социальная значимость генитального эндометриоза индуцировала многочисленные исследования, посвященные изучению

этиологии и патогенеза, которые, однако, до настоящего времени окончательно не выяснены.

Принято считать, что развитие и прогрессирование эндометриоза связано с нарушениями равновесия между пролиферацией клеток, ангиогенезом и апоптозом [1]. Важную роль в патогенезе эндометриоза играет апоптоз. Апоптоз – это форма запрограммированной клеточной гибели, которая приводит к элиминации клеток без воспалительного ответа. Процесс апоптоза можно условно разделить на три фазы: сигнальную (индукторную), эффекторную и деградиционную (фаза деструкции). Выделяются два основных пути сигнальной фазы апоптоза: рецепторзависимый (внешний) сигнальный путь с участием рецепторов гибели клетки и митохондриальный (собственный) путь. Для поддержания гомеостаза регуляция апоптоза осуществляется PI3K/AKT/mTOR (внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа, киназы AKT и mTOR, англ. *alpha serine/threonine-protein kinase*) и NF- κ B (нуклеарный фактор κ B – универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоз и клеточный цикл) – сигнальными путями либо путем протеин-протеинового взаимодействия или транскрипционного контроля за ингибиторами апоптоза [2]. Ключевым событием митохондриального пути апоптоза является повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий (*mitochondrial outer membrane permeabilization* – MOMP). Существенную роль в повышении MOMP играют апоптотические Bcl-2-белки – Bax и Bak. Они встраиваются в наружную мембрану митохондрий и олигомеризуются [2].

Предполагается, что у здоровых женщин клетки эндометрия при их эктопической локализации не выживают именно вследствие процесса их запрограммированной гибели и влияния микроокружения. Клетки не фиксируются к внеклеточному матриксу, подвергаясь апоптозу, поскольку получают необходимые сигналы от своих рецепторов адгезии, способствующие элиминации участков ткани [3]. При сниженном апоптозе клетки эндометрия могут выживать и имплантироваться, что ведет к развитию эндометриоза. Существует множество различий в эутопическом эндометрии у здоровых женщин и пациенток с эндометриозом, включая интенсивность апоптотических изменений, рецептивность к половым гормонам, активность циклооксигеназ и др. [4, 5]. Эти различия могут быть объяснены как прямым влиянием различных паракринных факторов [6], так и первоначальными изменениями эутопического эндометрия [7]. Одним из таких изменений, возможно, влияющих на возникновение и развитие заболевания, является регуляция апоптоза [8]. Данные литературы свидетельствуют о том, что апоптоз поддерживает клеточный гомеостаз во время менструального цикла, участвуя в элиминации клеток функционального слоя эндометрия [9, 10]. Сниженная восприимчивость ткани эндометрия к апоптозу может способствовать развитию эндометриоза [11]. В исследовании H. Gebel и соавт. [8] получены данные, в которых показатели апоптоза ниже в эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом по сравнению с контрольной группой фертильных женщин. Это различие вызвано прежде всего значительным снижением апоптоза в поздней секреторной и ранней пролиферативной фазах менструального цикла у женщин с эндометриозом. Результаты исследования пациенток с эндометриозом показали, что спонтанный апоптоз в клетках гетеротопий всегда менее выражен, чем апоптоз в эутопической ткани у одной и той же пациентки, независимо от фазы менструального цикла. Принято считать, что в эндометрии пациенток с эндометриозом III/IV стадии по классификации Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) наблюдалась тенденция к меньшему самопроизвольному апоптозу, чем в эндометрии у больных с I/II стадией заболевания, что указывает на возможную связь между распространенностью заболевания и подверженностью запрограммированной клеточной гибели. Однако различия между двумя группами па-

циентов статистически не значимы [8]. Можно предположить, что если снижение апоптоза способствует выживанию вне полости матки клеток эндометрия и их имплантации, то может иметь место обратная корреляция между уровнем апоптоза и тяжестью заболевания. W. Dmowski и соавт. [11] проанализировали индекс апоптоза в соответствии со стадией эндометриоза и обнаружили, что существует тенденция к снижению апоптоза с увеличением стадии заболевания. В этом исследовании статистически значимых различий также не выявлено. Остается неясным, является ли аномальный апоптоз в эутопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом первичным по происхождению или вторичным после возникновения заболевания. Однако в других исследованиях, несмотря на сниженные показатели апоптоза в гетеротопиях, не продемонстрировано различий между выраженностью апоптоза в эндометрии женщин с эндометриозом и без него [12, 13].

Выраженность апоптоза имеет отрицательную корреляцию с концентрацией эстрадиола в сыворотке крови в пролиферативную фазу менструального цикла [14]. Учитывая циклический характер апоптоза в нормальном эндометрии, вероятно, эстрогены и прогестерон могут регулировать сигналы, которые приводят к апоптозу в клетках ткани. Следовательно, гиперэстрогения и нарушение рецептивности эндометрия к прогестерону, характерные для эндометриоза, способствуют снижению апоптоза и создают необходимые условия для формирования и прогрессирования гетеротопий [15].

Принято считать, что основной причиной нарушений процессов апоптоза при эндометриозе являются:

- Повышение экспрессии антиапоптотических белков Bcl-2 и снижение экспрессии проапоптотических белков Bax.
- Инактивация посредством мутаций гена p-53 – опухолевого супрессорного гена, кодирующего проапоптотический белок TP53.
- Повышение содержания растворимой формы Fas-лиганда (sFasL) и интерлейкина-8 в перитонеальной жидкости больных эндометриозом.
- Повышение уровня металлопротеиназ, циклооксигеназы и проангиогенных факторов в перитонеальной жидкости
- Индукция апоптоза Т-лимфоцитов и натуральных киллерных (NK)-клеток при НГЭ.

Экспрессия sFasL на клетках эндометрия приводит к индукции апоптоза Т-лимфоцитами, препятствуя иммунозависимой клеточной гибели эндометриоидных клеток. Кроме того, интерлейкин-8 обладает свойством хемотаксанта, способствуя миграции клеток эндометрия и стимулируя процессы ангиогенеза во вновь образующихся очагах эктопического эндометрия.

Неспособность клеток эндометрия передавать сигнал (сигнальная фаза) или их непосредственная способность избегать запрограммированной гибели связаны с повышенной экспрессией антиапоптотических факторов, к которым относится семейство ингибиторов белков апоптоза (IAPs) [15]. IAPs впервые обнаружены у бакуловирусов. Известно, что Bcl-2 ингибирует процесс апоптоза. Белки семейства Bcl-2 являются основными регуляторами митохондриального пути апоптоза. Они оказывают решающее воздействие на изменение проницаемости наружной мембраны митохондрий. В семействе Bcl-2 различают проапоптотические и антиапоптотические белки. На основании структурных и функциональных различий выделяются три подсемейства белков Bcl-2. Основная роль IAPs заключается в подавлении каспазы-3, 7, 9. IAPs способствуют реализации антиапоптотических сигнальных путей и предотвращают активацию эффекторной фазы апоптоза путем вмешательства в активацию каспаз. Члены семейства IAP человека включают белок, ингибирующий апоптоз нейронов, клеточный IAP1 (с-IAP1, BIRC2), с-IAP2 (BIRC3), IAP, связанный с X-хромосомой (XIAP, BIRC4), сурвивин (BIRC5), аполлон (BIRC6), IAP меланомы (ML-IAP, BIRC7) и IAP-подобный белок 2 (BIRC8). Сверхэкспрессия IAPs защищает от ряда проапоптотических стимулов при злокачественных заболеваниях и способствует прогрессированию опухолей [16].

Сурвивин является одним из членов семейства ингибиторов апоптоза, кодируемый геном BIRC5 [17]. Ген сурвивина кодируется 17q25 хромосомой человека и состоит из 3 интронов и 4 экзонов [18]. Альтернативный сплайсинг сурвивина продуцирует 5 форм мРНК: сурвивин, сурвивин 2В, сурвивин 2А, сурвивин 3В и сурвивин deltaEx3. До настоящего времени роль каждого из них в регуляции апоптоза клетки до конца не изучена. Транскрипционная активность сплайсированных форм 2В и deltaEx3 исследована на примере 25 образцов опухолей головного мозга, включая первичные глиомы. Существенная экспрессия фракции 2В выявлена в доброкачественных образцах, фракция deltaEx3 в большинстве случаев обнаружена в злокачественных образцах [19]. На молекулярном уровне экспрессия сурвивина осуществляется промотором. Однако в последних исследованиях показано, что экспрессия сурвивина также контролируется эпигенетически. В регуляции принимают участие p53 [20–22], NF-κB [23, 24], АКТ [25] TOR/PAС [26, 27] сигнальные пути. Сурвивин находится на перекрестке ряда сетей сигнальных клеток. Многие вышестоящие сигнальные молекулы контролируют и регулируют сурвивин и его функции и составляют входящие сети сурвивина. Наиболее значимые молекулы включают связывающие белки (INCENP, NET1, XIAP), регулятор белка, различные ферменты (протеазы, киназы – Aurora-B, CDK1, фосфатазы – CDC25B), фактор транскрипции, микроРНК, транспортер (ABCG2). Сурвивин контролирует и регулирует большое количество молекул, формируя свою исходящую сеть. Сурвивин связывается с белками-транспортерами, киназами, фосфатазами, связывающими белками. Принимает участие в активации молекул посредством рецепторной киназы – c-kit и киназы – IKK-β. Сурвивин через энзим Dicer ингибирует каспазу-3, 7, 9 и фактор транскрипции STAT3. Сурвивин связывает молекулы с неспецифическими эффектами: протеины – AIP, Birc6, p53BP1, Smac (Diablo), киназы – Aurora-A, CDK2, транскрипционные факторы – E2F4, E2F5, транспортер HBZ [28, 29]. Исследования J. Ghosh и соавт. [30] продемонстрировали, что молекулярные шапероны – белки теплового шока 60 и 90 – также могут регулировать стабильность сурвивин-комплекса и, как результат, апоптоз клетки.

Показано, что сурвивин непосредственно связывается с каспазой-3 или каспазой-7 и ингибирует тем самым митохондриальный и каспазезависимый апоптоз [31]. Обнаружение сурвивина в слабо дифференцированных эмбриональных клетках, а также ассоциация его с микротрубочками предполагают его участие в регуляции митоза и пролиферации [32]. Кроме того, в отличие от остальных представителей семейства IAP, которые имеют несколько доменов, сурвивин имеет один домен [33]. Фосфорилирование этого домена по треонину-48 ведет к подавлению активности экспрессируемого геном белка и, как следствие, усилению апоптоза. В физиологических условиях сурвивин не ингибирует апоптоз, однако в присутствии стресс-сигналов он либо связывается с другими XIAP (IAPs), либо сам регулирует антиапоптотическую реакцию клетки посредством связывания с фактором Smac (Diablo; митохондриальный белок) [30, 34, 35]. Недавние исследования подтверждают данные, полученные ранее о том, что экспрессия сурвивина усиливает продукцию васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора роста фибробластов (FGF) [36]. Повышенная экспрессия этих факторов у пациенток с глиомами не только приводила к пролиферации клеток, но и активировала их инвазию [37]. Предварительный скрининг клинических образцов для оценки экспрессии сурвивина имеет большое значение в ранней диагностике онкологических заболеваний [29].

Повышенный уровень сурвивина может быть маркером и гинекологических заболеваний. G. Yin и соавт. [38] исследовали экспрессию сурвивина в ткани эндометрия у пациенток с аномальными маточными кровотечениями. Обнаружили, что у пациенток со сложной гиперплазией эндометрия экспрессия сурвивина выше, чем у пациенток с простой гиперплазией эндометрия и в контрольной группе. На фоне

гормональной терапии отмечено снижение экспрессии сурвивина, однако оно не было статистически значимым.

Сурвивин вовлечен в сигнальные пути, регулирующие инвазивность, ангиогенез и пролиферацию клеток. Учитывая, что для такого заболевания, как эндометриоз, также характерны инвазия, пролиферация и ангиогенез, M. Acimovic и соавт. [39] исследовали в периферической крови в качестве маркеров эндометриоза сурвивин и VEGF. В работу включены 40 пациенток, которым выполнена лапароскопия после трансвагинального ультразвукового исследования и определения в крови уровней CA125, CA19-9, мРНК сурвивина и VEGF. У пациенток с подтвержденным эндометриозом при лапароскопии наблюдались статистически значимые различия в концентрации CA125 в сыворотке крови ($p < 0,001$) по сравнению с группой женщин без эндометриоза. Значимых различий в уровнях CA19-9 не выявлено. Экспрессия сурвивина отмечена у 22 (55%) пациенток, и у 20 (90,9%) из них подтвержден эндометриоз. Выявлено существенное статистически значимое различие в уровне экспрессии сурвивина у женщин с эндометриозом по сравнению с контрольной группой ($p = 0,025$). Также у пациенток с эндометриозом экспрессия мРНК VEGF значительно выше, чем в контрольной группе ($p = 0,009$). Авторы исследования предполагают, что определение уровней экспрессии мРНК сурвивина и VEGF, наряду с трансвагинальным ультразвуковым исследованием и определением уровня CA125 в сыворотке крови, может способствовать точности неинвазивной диагностики эндометриоза, а также сокращать время, которое обычно требуется для постановки диагноза данного заболевания.

K. Fujino и соавт. [40] сравнивали уровни экспрессии генов сурвивина, сурвивина-2В и сурвивина-EX3 в 56 имплантатах (в 16 перитонеальных очагах красного цвета, в 16 перитонеальных очагах эндометриоза черного цвета и в 24 эндометриомах яичников) и в 13 аутопических эндометриальных тканях, полученных хирургическим путем у 42 женщин с эндометриозом (группа А) с соответствующими показателями в тканях эндометрия у 16 здоровых женщин (группа В). Уровни экспрессии мРНК сурвивина в эндометриоидных тканях выше, чем в аутопическом эндометрии в группах А и В в течение всего цикла. В перитонеальных очагах красного цвета экспрессия генов сурвивина выше, чем в черных очагах. Во всех исследованных образцах экспрессия генов сурвивина-2В и сурвивина-EX3 ниже. В экспрессии сурвивина и двух вариантах сплайсинга не обнаружено циклических изменений ни в эктопическом, ни в аутопическом эндометрии. Однако отношение сурвивина-EX3/сурвивин в перитонеальных эндометриоидных поражениях значительно выше, чем в аутопическом эндометрии в обеих группах. Этот факт позволяет предположить участие сурвивина и сурвивина-EX3 в подавлении апоптоза и развитии эндометриоза.

При лечении онкологических заболеваний сурвивин используется в качестве мишени. В настоящее время существует 5 видов препаратов, которые можно разделить на 5 категорий: ингибиторы, которые нарушают взаимодействие сурвивина с белками-партнерами (прежде всего с белками теплового шока); ингибиторы, нарушающие гомодимеризацию сурвивина; ингибиторы, уменьшающие транскрипцию гена сурвивина; ингибиторы, вызывающие деградацию мРНК сурвивина; пептиды сурвивина для иммунотерапии [28].

Принимая во внимание последние разработки в поисках таргетной терапии эндометриоза, антагонисты белков ингибитора апоптоза, в том числе сурвивин, рассматривают в качестве потенциальной мишени. Имеются данные, что IAPs приводят к снижению общего числа, суммарной поверхности и экспрессии Ki67-позитивных клеток в ткани, подобной эндометриоидной, при изучении моделей эндометриоза у мышей [40].

A. Watanabe и соавт. [41] изучали *in vitro* способность эктопических стромальных клеток эндометрия, полученных из эндометриоидных кист яичников при лапароскопии, и аутопических стромальных клеток эндометрия, которые

выделены из ткани эндометрия менструирующих женщин в пременопаузе, перенесших гистерэктомию по поводу миомы, противостоять апоптозу. Количество выживших клеток и активацию каспаз оценивали с помощью анализа WST-8 (Colorimetric Cell proliferation Assay Kit) и иммуно-блоттинга. Экспрессия членов семейства IAPs, включая сурвивин, оценена с помощью методов cDNA и ОТ-PCR RT. После лечения стауроспорином (SS), который является индуктором апоптоза и активирует каспазу-3, выжило 55% эутопических стромальных клеток эндометрия против 70% эктопических. Прокаспазы-3 и прокаспазы-7 более значимо активированы при лечении стауроспорином в эктопических, чем в эутопических клетках (2,8±0,27 и 0,69±0,07 соответственно). Подавление гена сурвивина в эктопических клетках, обработанных SS, приводило к увеличению количества апоптотических клеток. Сурвивин играет критическую роль в восприимчивости стромальных клеток эндометрия к апоптозу, а ингибиторы сурвивина могут быть эффективными в качестве одного из новых методов лечения эндометриоза. Другие авторы считают, что следует продолжить исследование, направленные на выяснение функций IAPs и их фармакологического потенциала в диагностике и лечении эндометриоза [42, 43].

Принято считать, что в нормальных клетках белок p53 находится в неактивной, латентной форме. Активация p53 происходит в ответ на повреждение ДНК. Активированный p53 координирует процесс репарации ДНК, а также регулирует транскрипцию генов – активаторов апоптоза в случае необратимых повреждений ДНК или нарушений регуляции клеточного цикла. Повышение уровня p53 в ответ на повреждение ДНК вызывает апоптоз. Таким образом, активация p53 в ответ на различные воздействия приводит к остановке пролиферации и апоптозу.

В настоящее время не существует консенсуса о клеточной и молекулярной природе генитального эндометриоза, и, несмотря на значительные достижения в понимании этиологии и патогенеза, клиницисты не имеют единой тактики лечения заболевания. Перечисленные аспекты и широкая распространенность эндометриоза диктуют необходимость поиска и разработки новых методов лечения, которые могут значительно повысить эффективность терапии. Влияние на процессы программируемой гибели клеток может быть достаточно перспективным направлением. Особенности, присущие клеткам эндометриозидных гетеротипий и эутопического эндометрия, необходимы для изучения и возможного использования в диагностике и лечении заболевания. Тем не менее важно помнить, что ни один биохимический путь не является строго автономным. Апоптоз представляет собой важный последний этап, который определяет судьбу клетки. Достижения в области молекулярной биологии и генетики помогут понять эти механизмы в ближайшем будущем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017. [Yarmolinskaya M.I., Ailamazyan E.K. Genital endometriosis. Various facets of the problem. Saint Petersburg: Eco-Vector, 2017 (in Russian).]
2. Dohi T, Okada K, Xia F et al. An IAP-IAP complex inhibits apoptosis. *J Biol Chem* 2004; 279 (33): 34087–90. DOI: 10.1074/jbc.C400236200
3. Aplin AE, Howe A, Aalahari SK, Juliano RL. Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins. *Pharmacol Rev* 1998; 50 (2): 197–263. PMID: 9647866
4. Osuga Y. Novel therapeutic strategies for endometriosis: a pathophysiological perspective. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 66 (Suppl. 1): 3–9. DOI: 10.1159/000148025
5. Kim SH, Ihm HJ, Oh YS et al. Increased nuclear expression of nuclear factor kappa-B p65 subunit in the eutopic endometrium and ovarian en-

6. dometrioma of women with advanced stage endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70 (6): 497–508. DOI: 10.1111/aji.12161
6. Leyendecker G, Kunz G, Noe M et al. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update* 1998; 4 (5): 752–62. DOI: 10.1093/humupd/4.5.752
7. Laudanski P, Charkiewicz R, Kuzmicki M et al. Profiling of selected angiogenesis-related genes in proliferative eutopic endometrium of women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 172: 85–92. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.10.007
8. Gebel HM, Braun DP, Tambur A et al. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69 (6): 1042–7. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00073-9
9. Shikone T, Yamoto M, Kokawa K et al. Apoptosis of human corpora lutea during cyclic luteal regression and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (6): 2376–80. DOI: 10.1210/jcem.81.6.8964880
10. Kokawa K, Shikone T, Nakano R. Apoptosis in the human uterine endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (11): 4144–7. DOI: 10.1210/jcem.81.11.8923873
11. Dmowski WP, Ding J, Shen J et al. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 2001; 16 (9): 1802–8. DOI: 10.1093/humrep/16.9.1802
12. Jones RK, Searle RF, Bulmer JN. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 1998; 13 (12): 3496–502. DOI: 10.1093/humrep/13.12.3496
13. Béliard A, Noël A, Foidart JM. Reduction of apoptosis and proliferation in endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 82 (1): 80–5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.11.048
14. Vaskivuo TE, Stenbäck F, Karhumaa P et al. Apoptosis and apoptosis-related proteins in human endometrium. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 165 (1–2): 75–83. DOI: 10.1016/s0303-7207(00)00261-6
15. Patel BG, Rudnicki M, Yu J et al. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96 (6): 623–32. DOI: 10.1111/aogs.13156
16. Uegaki T, Taniguchi F, Nakamura K et al. Inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) may be effective therapeutic targets for treating endometriosis. *Hum Reprod* 2015; 30 (1): 149–58. DOI: 10.1093/humrep/deu288
17. Londero AP, Calcagno A, Grassi T et al. Survivin, MMP-2, MT1-MMP, and TIMP-2: their impact on survival, implantation, and proliferation of endometrial tissues. *Virchows Arch* 2012; 461 (5): 589–99. DOI: 10.1007/s00428-012-1301-4
18. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997; 3 (8): 917–21. DOI: 10.1038/nm0897-917
19. Yamada Y, Kuroiwa T, Nakagawa T et al. Transcriptional expression of survivin and its splice variants in brain tumors in humans. *J Neurosurg* 2003; 99 (4): 738–45. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0375
20. Jung JE, Kim TK, Lee JS et al. Survivin inhibits anti-growth effect of p53 activated by aurora B. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336 (4): 1164–71. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.08.235
21. Mita AC, Mita MM, Nawrocki ST et al. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (16): 5000–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0746
22. Mityaev MV, Kopantzev EP, Buzdin AA et al. Functional significance of a putative sp 1 transcription factor binding site in the survivin gene promoter. *Biochemistry* 2008; 73 (11): 1183–91. DOI: 10.1134/s0006297908110035
23. Van Antwerp DJ, Martin SJ, Verma IM, Green DR. Inhibition of TNF-induced apoptosis by NF-kappa B. *Trends Cell Biol* 1998; 8 (3): 107–11. DOI: 10.1016/s0962-8924(97)01215-4
24. Zhao X, Laver T, Hong SW et al. An NF-kappaBp65-cIAP2 link is necessary for mediating resistance to TNF-alpha induced cell death in gliomas. *J Neurooncol* 2011; 102 (3): 367–81. DOI: 10.1007/s11060-010-0346-y
25. Zhang J, Lu Y, Pienta KJ. Multiple roles of chemokine (C-C motif) ligand 2 in promoting prostate cancer growth. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (8): 522–8. DOI: 10.1093/jnci/djq044
26. Sommer KW, Schamberger CJ, Schmidt GE et al. Inhibitor of apoptosis protein (IAP) survivin is upregulated by oncogenic c-H-Ras. *Oncogene* 2003; 22 (27): 4266–80. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0375
27. Vaira V, Lee CW, Goel HL et al. Regulation of survivin expression by IGF-1/mTOR signaling. *Oncogene* 2007; 26 (19): 2678–84. DOI: 10.1038/sj.onc.1210094
28. Wheatley SP, Alteri DC. Survivin at a glance. *J Cell Sci* 2019; 132 (7): 217–52. DOI: 10.1242/jcs.223826

29. Li F, Aljabhali L, Ling X. Cancer therapeutics using survivin BIR5 as a target: what can we do after over two decades of study. *J Clin Cancer Res* 2019; 38 (368): 1–76. DOI: 10.1186/s13046-019-1362-1
30. Ghosh JC, Dohi T, Kang BH et al. Hsp60 regulation of tumor cell apoptosis. *J Biol Chem* 2008; 283 (8): 5188–94. DOI: 10.1074/jbc.M705904200
31. Tamm I, Wang Y, Sausville E et al. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD 95). *Bax, caspases, and antinuclear drugs. Cancer Res* 1998; 58 (3): 5315–20. ID: 32783524
32. Sosaki T, Lopes MB, Hankins GR et al. Expression of survivin, an inhibitor of apoptosis protein, in tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol* 2002; 194 (1): 105–9. DOI: 10.1007/s00401-002-0532-x
33. Kelly RJ, Lopez-Chavez A, Citrin D et al. Impacting tumor cell-fate by targeting the inhibitor of apoptosis protein survivin. *Mol Cancer* 2011; 10: 35. DOI: 10.1186/1476-4598-10-35
34. Pfister C, Ritz R, Endemann E et al. Evidence of ubiquitous in vivo and in vitro expression of pro-apoptotic Smac/DIABLO protein in meningioma cell lines. *Oncol Rep* 2009; 21 (5): 1181–8. DOI: 10/3892/or_00000339
35. Verhagen AM, Ekert PG, Pakusch M et al. Identification of DIABLO? A mammalian protein that promotes apoptosis by binding to and antagonizing IAP proteins. *Cell* 2000; 102 (1): 575–85. DOI: 10/1016/s0092-8674(00)00009-x
36. Wang P, Zhen H, Zhang J et al. Survivin promotes glioma angiogenesis through vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in vitro and in vivo. *Mol Carcinog* 2012; 51 (7): 586–95. DOI: 10/1002/mc.20829
37. Shi DG, Fan Y, Zhu F et al. Effect of RNA interference targeting-survivin on the invasiveness of human glioma cells in vitro. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2009; 29 (6): 1156–58. PMID: 19726348.
38. Yin G, Zhu T, Zhao X et al. Decreased expression of surviving, estrogen and progesterone receptors in endometrial tissues after radiofrequency treatment of dysfunctional uterine bleeding. *World J Surg Oncol* 2012; 10 (100): 2–16. DOI: 10.1186/1477-7819-10-100
39. Acimovic M, Vidacovic S, Milic N et al. Survivin and VEGF as novel biomarkers in diagnosis of endometriosis. *J Med Biochem* 2016; 35 (1): 63–8. DOI: 10.1515/jomb-2015-0005
40. Fujino K, Ueda M, Takechara M et al. Transcriptional expression of survivin and its splice variants in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2006; 12 (6): 383–8. DOI: 10.1093/molhr/gal042
41. Watanabe A, Taniguchi F, Isawa M et al. The role of survivin in the resistance of endometriotic stromal cells to drug-induced apoptosis. *Hum Reprod* 2009; 24 (12): 3172–9. DOI: 10.1093/humrep/dep305
42. Mabrouk M, Elmakky A, Carameli E et al. Performance of peripheral (serum and molecular) blood markers for diagnosis of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285 (5): 1307–12. DOI: 10.1007/s00404-011-2122-4
43. Fulda S, Vucic D. Targeting IAP proteins for therapeutic intervention in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 109. DOI: 10.1038/nrd3698

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мишарина Елена Владимировна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, ст. науч. сотр. отд. гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: mishellena@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0276-7112

Ярмолинская Мария Игоревна – проф. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гинекологии и эндокринологии, рук. Центра диагностики и лечения эндометриоза ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147; SPIN-код: 3686-3605; Scopus Author ID: 7801562649; Researcher ID: P-2183-2014

Ивашченко Татьяна Эдуардовна – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. генеральной медицины ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». ORCID: 0000-0002-8549-6505

Андреева Нелли Юрьевна – аспирант, мл. науч. сотр. отд. гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: nelly8352@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-1928-1266

Elena V. Misharina – Cand. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: mishellena@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0276-7112

Maria I. Yarmolinskaya – D. Sci. (Med.), Prof., prof. RAS, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147; SPIN code: 3686-3605; Scopus Author ID: 7801562649; Researcher ID: P-2183-2014

Tatiana E. Ivashchenko – D. Sci. (Biol.), Prof., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. ORCID: 0000-0002-8549-6505

Nelly Yu. Andreyeva – Graduate Student, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: nelly8352@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-1928-1266

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Генитоуринарный менопаузальный синдром: современный подход к лечению

М.И. Мазитова¹, Р.Р. Мардиева^{✉1,2}

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

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

✉ rezedamardieva@gmail.com

Аннотация

Продолжительность жизни за последние полвека значительно увеличилась, и к 2025 г. примерно каждый шестой человек на Земле будет старше 60 лет. Таким образом, возрастные заболевания приобретают все большую актуальность. Это касается и климактерического синдрома у женщин в пери- и постменопаузе. Средний возраст наступления менопаузы составляет 50–52 года. Ежегодно у 25 млн женщин в мире наступает менопауза, и лишь у 10% из них она протекает без патологических проявлений. Генитоуринарный менопаузальный синдром – второй по частоте маркер наступления климактерия. Урогенитальные расстройства являются достаточно распространенной нозологией (что подтверждают многочисленные исследования), однако далеко не каждая женщина считает необходимым заявлять о своих проблемах врачу, принимая их за естественные проявления старения. Увеличение продолжительности жизни и омоложение населения, несомненно, связаны с общественно-социальным развитием и достижениями медицины, цель которой состоит также в продлении срока здоровой и качественной жизни. Проведенные в последние десятилетия исследования по изучению атрофических гипоэстрогенных изменений урогенитального тракта позволят пересмотреть отношение к генитоуринарному менопаузальному синдрому и подобрать адекватное лечение разным группам пациенток. Однако из-за неготовности женщин заявлять о симптомах, связанных с вульвовагинальной атрофией, и отсутствия активного интереса к этому вопросу врачей – в первую очередь гинекологов – данная проблема остается нерешенной.

Ключевые слова: менопауза, климактерический синдром, генитоуринарный менопаузальный синдром, эстриол.

Для цитирования: Мазитова М.И., Мардиева Р.Р. Генитоуринарный менопаузальный синдром: современный подход к лечению. Гинекология. 2020; 22 (6): 16–20. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200485

Review

Genitourinary syndrome of menopause: a modern approach to treatment

Madina I. Mazitova¹, Rezeda R. Mardieva^{✉1,2}

¹Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia

✉ rezedamardieva@gmail.com

Abstract

Life expectancy over the past half century has increased significantly and by 2025 approximately one in six people on Earth will be over 60 years old, thus, age-related diseases become even more relevant, this also applies to menopausal syndrome in postmenopausal women. The average age of menopause is 50–52 years. In the world 25 million women annually experience menopause and only 10% of them have no pathological manifestations. Genitourinary menopausal syndrome is the second most common marker of menopause. Urogenital disorders are a fairly common nosology, which is confirmed by numerous studies, but not every woman considers it necessary to report a problem to a doctor, considering this a natural course of aging. The increase in life expectancy and rejuvenation of the population is undoubtedly associated with socio-social development and the achievement of medicine, the purpose of which is also to increase the extension of the term of a healthy and quality life. Studies conducted in recent decades to study atrophic hypoestrogenic changes in the urogenital tract will allow us to reconsider our attitude to genitourinary menopausal syndrome and to select appropriate treatment for various groups of patients. But the inability of women, at times, to declare their symptoms associated with vulvovaginal atrophy, and the lack of active interest in this issue by doctors, especially gynecologists, leaves this problem unresolved.

Key words: menopause, menopausal syndrome, genitourinary syndrome of menopause, estradiol.

For citation: Mazitova M.I., Mardieva R.R. Genitourinary syndrome of menopause: a modern approach to treatment. Gynecology. 2020; 22 (6): 16–20. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200485

Актуальность проблемы

Частота распространения ГУМС

Примерно в конце XIX в. обозначилась и в настоящее время имеет устойчивый характер тенденция к увеличению продолжительности жизни, особенно проявившая себя в развитых странах. Так, по данным ООН, за период с 1950 по 2005 г. продолжительность жизни выросла более чем на 8 лет (с 65,6 до 73,7 года), а к 2025 г. приблизительно каждый шестой человек на Земле будет старше 60 лет, соответственно, взрослое население Европы составит 28% [1]. G. Peterson в своей работе описал это явление как «седой рассвет» [2]. В ближайшем десятилетии увеличение продолжительности жизни в США (в среднем до 81 года) приведет к тому, что женщина проведет 1/3 своей жизни в постменопаузе [3]. Данная тема актуальна также и для России. Омоложение населения и увеличение продолжительности жизни, несомненно, связаны с общественно-социальным развитием и достижениями медицины, одной из целей которой

является продление молодости и здоровой жизни. Большой вклад в омоложение населения вносят современные медицинские технологии, появилось даже целое направление в медицине – антиэйджинг (от англ. antiaging – против старения). Многие заболевания и состояния, ассоциируемые обычно со старением, и сами «постарели». Так, например, менопауза у женщин в среднем наступает сегодня гораздо позже. В начале XXI в. возраст наступления менопаузы составлял 50,5–51,2 года [4], тогда как в начале XX в. менопауза наступала на 2–3 года раньше. Климактерий, являясь по своей сути физиологическим периодом, во время которого на фоне возрастных изменений постепенно нарастают инволюционные процессы в репродуктивной системе, у 80% женщин сопровождается климактерическим (менопаузальным) синдромом – комплексом нервно-психических и вегетососудистых, а также обменно-трофических нарушений [5]. Причиной такого неблагоприятного течения менопаузального перехода считают несовершенство

ную адаптацию центральной нервной системы к постепенному (или резкому – в случае хирургической менопаузы) снижению функции яичников. Таким образом, в период менопаузы женщина нуждается в приспособлении к новым биологическим, социальным и психологическим параметрам.

Ежегодно у 25 млн женщин в мире наступает менопауза, и лишь у 10% из них она протекает без патологических проявлений [5]. У каждой 10-й пациентки с климактерическим синдромом наблюдается среднетяжелое либо тяжелое его течение, причем с возрастом выраженность клинических проявлений может сохраняться и даже нарастать.

Тенитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) – второй по частоте маркер наступления климактерия [6], начальные проявления которого наблюдаются еще в период перехода к менопаузе. И если вазомоторные проявления, как правило, со временем затихают, то вагинальные симптомы обычно усугубляются. Определение ГУМС введено в 2014 г. Международным обществом по изучению сексуального здоровья женщин (ISSWSH) и Североамериканским обществом по менопаузе (NAMS). ГУМС – это хроническое прогрессирующее состояние, включающее физиологические и анатомические изменения в наружных и внутренних половых органах женщины, а также в тканях нижней трети мочевых путей в результате снижения уровня половых гормонов. Частота ГУМС составляет от 13% в перименопаузе до 60% в постменопаузе [7], а его проявления негативно сказываются на сексуальном здоровье и неблагоприятно воздействуют на качество жизни [8]. Так, по данным международного исследования Women's Voices in the Menopause (в котором приняли участие 4246 женщин в возрасте 55–65 лет из Канады, Финляндии, Швеции, Великобритании и США), 30 % сообщивших о своем вагинальном дискомфорте женщин не желали обсуждать интимные вопросы, касающиеся их здоровья; 30% женщин с симптомами вульвовагинальной атрофии (ВВА) готовы были говорить о беспокоящих их проблемах с врачами-гинекологами; 20% опрошенных выразили желание, чтобы инициативу в обсуждении такой деликатной проблемы взял на себя врач. При этом 40% женщин полагали, что данные проявления – естественная часть старения, с которой необходимо мириться [9]. Аналогичные результаты получены Североамериканским обществом по менопаузе в ходе опроса (2013 г.), основанного на вопроснике «Здоровье влагалища: понимание, взгляды и отношение». По его данным, 37% женщин с симптомами, связанными с вагинальным дискомфортом, не обращались к врачу, а 40% ждали более 1 года, прежде чем это сделать [10]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что недостаточная осведомленность среди женщин о связанных с менопаузой физиологических изменениях и о наличии эффективных и хорошо переносимых методов терапии, а также нежелание обсуждать симптомы ВВА – потенциальный барьер для поиска и использования лечения [11]. Именно поэтому лечащий врач должен активно выявлять симптомы ГУМС, задавая необходимые вопросы во время беседы с пациенткой, и обращать внимание на наличие «молчаливой атрофии» при осмотре женщин постменопаузального возраста.

Клинико-морфологическая характеристика ГУМС

Истончение вагинального эпителия как следствие гипоэстрогении увеличивает восприимчивость к травме, что приводит к кровотечению, петехиям и изъязвлению при любом типе давления, включая сексуальную активность или простой гинекологический осмотр. Оно также обнажает подлежащую соединительную ткань, более уязвимую для развития воспалительного процесса. Гипоэстрогенное состояние включает изменения и в самом составе соединительной ткани с уменьшением соотношения коллагена I/III типа, что приводит к снижению прочности ткани [3]. Вследствие этих гистологических изменений клинические признаки на влагалищном уровне включают в себя симптомы: от сухости и недостаточного увлажнения, покраснения, потери эластичности, петехий, изъязвлений, воспаления, атипичных выделений до фиброза и облитерации

Рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания являются маркерами

нарушения состояния иммунной системы

Полиоксидоний® способствует:



Повышению эффективности комплексной терапии кольпитов (вагинитов), цервицитов*¹



Снижению частоты рецидивов²



Сокращению длительности заболевания¹



Улучшению самочувствия с первых дней лечения⁴



Устранению остаточного зуда, жжения и раздражения слизистой – как на фоне, так и после этапа этиотропной терапии⁴



Сокращению периода клинических проявлений воспаления³



*Элиминация специфических возбудителей из шеечной слизи была достигнута в 92% случае у пациенток, получавших Полиоксидоний® в составе комплексной терапии и только у 32% пациенток, получавших только антибактериальный препараты.¹

1. Золотов И.С., Остроменский В.В. «Терапия воспалительных заболеваний женских половых органов: возможности иммуномодуляторов» «Гинекология», Том 13, 3. 2. Смирнова Л.Е. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов. Consilium Medicum 2008 Том 12 №6 с 26–30. 3. Лебедев В.А., Пашков В.М. Современные принципы терапии кольпитов. Трудный пациент №8–9, ТОМ 9, 2011. 4. Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Рецидивирующие смешанные инфекции урогенитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукозального иммунитета. Consilium Medicum. 2016. Том 18, 6.

Регистрация

Петровакс

Телефон: 8 985 410-66-34
polyoxidonium.ru

РХ: Р N002935-03 от 13.10.2018

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

влагалища. На уровне вульвы наиболее часто признаки гипоэстрогении клинически проявляются уменьшением подкожно-жировой клетчатки наружных половых путей, дистрофией половых губ, выпадением волос на лобке и повреждением кожного покрова из-за зуда [12]. Во многих исследованиях изучали частоту ГУМС, тип симптомов и их влияние на здоровье и качество жизни. Сухость влагалища распространена среди женщин всех возрастов, но особенно в постменопаузе. Данный симптом обычно является одним из многих, о которых сообщают женщины при наличии ВВА. Причинами недостаточного увлажнения влагалища могут быть многочисленные факторы, в том числе: возраст; гормональные изменения на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов, менопаузы, кормления грудью; стресс; диабет; воспалительные заболевания кишечника; хроническая сердечная недостаточность; рассеянный склероз; облучение и химиотерапия; применение антидепрессантов [13].

В исследовании женщин среднего возраста, проведенном в Мельбурне, распространенность сухости влагалища увеличилась с возрастом от 4% в ранней перименопаузе до 47% через 3 года после наступления менопаузы. Другие исследования показали, что в возрасте 50–60 лет 50% женщин сообщают о симптомах ГУМС, а в возрасте старше 70 лет – 72%; и лишь 4% женщин связывают свои симптомы с потерей эстрогена и наступлением менопаузы [14, 15]. Проведенное в 2018 г. рандомизированное контролируемое исследование констатирует появление симптомов ГУМС еще до наступления менопаузы в 19% [14].

Проявления ГУМС многогранны: они заключаются в изменениях не только нижних отделов половой системы, но и мочевой, выражаясь различными видами недержания мочи и чувством дискомфорта при мочеиспускании. Данное заболевание не угрожает летальным исходом или серьезными нарушениями общего состояния, однако приводит пациенток к социальной изолированности и существенно снижает качество их жизни [16]. Официальной статистики распространенности данной патологии в России нет, однако проведенные профессором Д.Ю. Пушкарем исследования показали, что жалобы на недержание мочи предъявили 38,6% российских женщин [17]. Среди пожилых женщин, страдающих недержанием мочи, диагностированы: стрессовая инконтиненция (30–40%), ургентная инконтиненция (15–20%), смешанное недержание мочи (45%) и другие виды недержания (2–15%) [18]. Гипоэстрогения генитоуринарного тракта приводит к местному ухудшению клеточного и гуморального иммунитета, а затем к развитию неспецифического воспалительного процесса.

Нормальная микрофлора влагалища является лактобациллодоминантной, при этом гипоэстрогения, вызывающая изменения кислотности среды, способствует появлению условно-патогенных микроорганизмов с образованием биопленок, что обуславливает мультивидовой состав флоры влагалища. Эстрогены же, снижая pH влагалища, увеличивают количество лактобацилл и предотвращают вагинальную колонизацию энтеробактериями, служащими основными патогенами мочевыводящих путей [19].

При диагностике ГУМС используется стандартизованное гинекологическое обследование и лабораторные тесты, включая определение pH и индекса созревания влагалища. При сборе анамнеза необходимо уточнить наличие проблем сексуальной функции, изменений либидо и наличие диспареунии. При этом важно дифференцировать типичную для ВВА поверхностную диспареунию и глубокую, характерную при эндометриозе [20].

В пилотном исследовании A. Balica и соавт. (2017 г.) предложили использовать трансабдоминальное ультразвуковое исследование для измерения толщины стенки влагалища и общей толщины слизистой влагалища и стенок мочевого пузыря [21]. Данное исследование может представлять собой ценный инструмент для объективной оценки здоровья влагалища и мочевого пузыря, а также получаемой терапии.

Современные методы коррекции ГУМС

Для уменьшения симптомов ГУМС доступны различные виды лечения: от простых мер (лубриканты) до менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Как правило, рекомендованная терапия первой линии при сухости влагалища и диспареунии заключается в негормональных методах лечения, таких как индивидуальные увлажняющие и смазывающие вещества [13]. Смазки на водной основе имеют преимущества перед силиконовыми, поскольку не воздействуют отрицательно на эпителий влагалища, не связываются с рецепторами и не пачкают белье [22]. МГТ оказывает благотворное влияние на многие симптомы, связанные с менопаузой, включая ВВА. При этом МГТ не является терапией выбора для изолированного воздействия на ГУМС, несмотря на то, что способствует восстановлению физиологического уровня pH влагалища, индекса созревания толщины эпителия влагалища, его васкуляризации [23].

Известно, что вульва, влагалище, детрузор мочевого пузыря, уретра, а также мышцы тазового дна богаты рецепторным аппаратом к эстрогенам (ER) – как ER α , так и ER β [23]. В организме женщины существуют 4 разновидности ER: эстрон (E1), эстрадиол (E2), эстриол (E3), эстетрол (E4). В то время как E1 и E2 могут обратимо метаболизироваться друг в друга, E3 является конечным метаболитом синтеза эстрогена. E3 был определен как ER короткого действия, имеющий наименьшее сродство к рецепторам (в 10 раз слабее, чем E2), ввиду чего он стал привилегированным в выборе местной терапии [24]. Очевидно, что ВВА можно эффективно лечить эстрогенами, в том числе и местно, в виде кремов, капсул, таблеток и колец [25].

Рекомендованной дозой эстрогена обычно является местное ежедневное применение в течение 14 дней с последующей поддерживающей терапией 2 раза в неделю [3, 26]. После введения внутрь E3 легко всасывается и метаболизируется в печени, так что только 1–2% введенной дозы достигает циркуляции в неизменной активной форме. Влагалищное всасывание эстрогена зависит от состояния созревания эпителия: поглощение E3 через хорошо пролиферирующий вагинальный эпителий заметно ниже, чем через атрофический. Различные авторы также пришли к выводу, что повторное интравагинальное введение E3 приводит к небольшому кумулятивному эффекту. Однако дозы до 0,5 мг E3 2 раза в неделю не связаны со значительным повышением уровня эстрогена в сыворотке после краткосрочного (1 нед) и длительного (12 мес) лечения [27]. Использование при ВВА низких доз эстрогена не нуждается в защите эндометрия прогестероном [25], при этом риск инсульта, рака молочной железы, тромбоза глубоких вен и тромбоза глубоких вен одинаков у пациенток, принимающих и не принимающих интравагинальные эстрогены [28].

Последний метаанализ по интравагинальному применению эстрогенов при ВВА выполнен Кокрановской группой в 2003 г. Проанализированы 16 исследований с участием 2129 женщин и сделан вывод о том, что интравагинальное применение эстрогенов превосходит плацебо по эффективности, при этом отличий между разными формами выпуска не выявили. В 14 исследованиях сравнивали безопасность разных вагинальных препаратов, и при применении конъюгированных конских эстрогенов выявлен более высокий риск стимуляции эндометрия, чем при применении эстрадиола [29].

Также проводился метаанализ по влиянию терапии эстрогенами на нижние мочевые пути. Проведены 33 исследования, в которых участвовали 19 313 женщин с недержанием мочи, при этом 1262 из них использовали местную терапию, а 9417 – системную терапию эстрогенами. Лечение, состоящее из монотерапии пероральными эстрогенами (синтетическими или конъюгированными конскими эстрогенами), сопровождалось более тяжелыми проявлениями недержания мочи, чем прием плацебо. Местное же применение эстрогенов облегчило проявления недержания и уменьшило частоту мочеиспускания. Также имеются данные, свидетельствующие о том, что более эффективна

комбинированная терапия – локальными эстрогенами с антимускариновыми препаратами [29].

Лечение пробиотическими лактобациллами считается адьювантной терапией для восстановления нормальной флоры у женщин в постменопаузе [30]. Для устранения симптомов ВВА в постменопаузе известна терапия с помощью *Lactobacilli acidophili*, эстриола и коррекции тазового дна.

Также некоторые авторы предлагают использование перорально витамина D и вагинально витамина Е, однако данные об эффективности в настоящее время ограничены [31]. Фитоэстрогены неэффективны для перорального использования [32], в то время как при местном применении фитоэстрогены, по-видимому, оказывают благотворное влияние на ВВА, улучшая вагинальные симптомы, индекс созревания, pH влагалища, морфологию и экспрессию рецепторов эстрогена в эпителии влагалища [33]. Однако это предварительные исследования, которые нуждаются в проверке.

Приобретает популярность в лечении ВВА новая тенденция благодаря появлению устройств на основе энергии: фракционный микроабляционный CO₂-лазер, неабляционный фототермический, на основе эрбия иттрий-алюминиевого граната (YAG), и радиочастотные (RF) энергетические устройства. Предложенная лазерная технология заключается в активации белков теплового шока и факторов роста тканей для стимуляции синтеза нового коллагена и ремоделирования эпителия [34], эффективность данных методов сравнима с действиями эстрогена [35]. При этом некоторые авторы сообщают об усилении влагалищной боли, рубцевании, фиброзе и разрыве стенок влагалища [36, 26].

В случае женщин с предшествующим или текущим раком молочной железы варианты лечения ВВА, к сожалению, ограничены. Гормональная терапия таким пациентам противопоказана (включая фитоэстрогены на основе изофлавонов и сои), так как исследования по их безопасности в этой группе больных не проводились [24]. У данных больных препаратами выбора являются увлажняющие и вагинальные смазки, лазерное или радиочастотное лечение [37].

Заключение

В настоящий момент причины проявления и выраженности ГУМС еще недостаточно изучены. Таким образом, нельзя утверждать, что вопрос лечения ВВА решен. Несомненно, проявления ГУМС влияют на качество жизни женщины, затрагивая в том числе интимные стороны ее жизни. Вагинальная сухость может негативно влиять на взаимоотношения супругов, усиливая эректильную дисфункцию у мужчин. Нежелательные проявления ВВА, вызывающие дискомфорт и болевые ощущения у женщин, заставляют их ограничивать сексуальное общение, в то время как половой акт может способствовать уменьшению выраженности проявлений за счет увеличения кровотока и эластичности в тканях нижних половых органов [20].

Учитывая, что женщины, имеющие ГУМС, подчас не готовы поднимать связанные с гипоэстрогенией вопросы и обсуждать их со своими акушерами-гинекологами, специалистами по сексуальному здоровью и врачами общей практики, решение этой проблемы может заключаться в более активной позиции врача: с одной стороны, он должен побуждать женщин сообщать о симптомах ВВА, информируя о возможности их коррекции, а с другой – проводить тщательный сбор анамнеза. Таким образом, данный синдром требует междисциплинарного подхода. Увеличение же продолжительности жизни и, как следствие, работоспособного возраста женщин с учетом имеющихся методов лечения требуют большей актуализации активного выявления ГУМС и решения проблем, связанных с данным синдромом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. United Nations, 2004. *Population Trends. UK National Statistics 2005*; 120.
2. Peterson G. *Grey dawn: how the coming age wave will transform America – and the World. New York: Random House, 1999.*
3. Salwowska NM, Bebenek KA, Ządko DA, Wcisło-Dziadecka DL. *Physicochemical properties and application of hyaluronic acid: A systematic review. J Cosmet Dermatol 2016*; 15: 520–6.
4. Белова А. *Старость отодвигается. Частная собственность. 2001*; 26 (271).
[Belova A. *Starost' otodvigaetsia. Chastnaia sobstvennost'. 2001*; 26 (271) (in Russian).]
5. Хамошина М.Б., Бриль Ю.А. *Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов. Информ. бюл. 2014*; 5–6.
[Khamoshina M.B., Bril' Yu.A. *Menopauzal'nye rasstroistva: variativnost' terapevticheskikh podkhodov. Inform. biul. 2014*; 5–6 (in Russian).]
6. Балан В.Е., Ковалева Л.А., Тихомирова Е.В. *Генитоуринарный или урогенитальный синдром: возможности длительной терапии. Мед. совет. 2016*; 12: 98–101.
[Balan V.E., Kovaleva L.A., Tikhomirova E.V. *Genitourinarnyi ili urogenital'nyi sindrom: vozmozhnosti dlitel'noi terapii. Med. sovet. 2016*; 12: 98–101 (in Russian).]
7. *Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации, 2015.*
[Menopauzal'naiia gormonoterapiia i sokhranenie zdorov'ia zhenshchin v zrelom vozraste. *Klinicheskie rekomendatsii, 2015* (in Russian).]
8. Nappi RE, Martini E, Cucinella L et al. *Front endocrinol (lausanne) addressing vulvovaginal atrophy (VVA). Genitourinary syndrome of menopause (GSM) for healthy aging in women 2019*; 21: 561.
9. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. *Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. Maturitas 2010*; 6: 233–8.
10. Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, Nappi RE. *Vaginal health in the United States: results from the vaginal health: insights, views & attitudes survey. Menopause 2013*; 20: 1043.
11. Lev-Sagie A. *Vulvar and vaginal atrophy: physiology, clinical presentation, and treatment considerations. Clin Obstet Gynecol 2015*; 58: 476–91.
12. Nappi RE, Palacios S, Panay N et al. *Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: Evidence from the European. Climacteric 2016*; 19: 188–97.
13. Edwards D, Panay N. *Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? Climacteric 2016*; 19: 151–61.
14. Alvisi S, Gava G, Orsili I et al. *Vaginal health in menopausal Women. Medicina (Kaunas) 2019*; 55.
15. Farrell AE. *Genitourinary syndrome of menopause. Aust Fam Physician 2017*; 46 (7): 481–4.
16. Мудраковская Э.В., Горелик С.Г., Колпакова Н.А., Журавлева Я.В. *Актуальная проблема женщин в постменопаузе. Урогенитальные расстройства. 2012*; 10 (1).
[Mudrakovskaia E.V., Gorelik S.G., Kolpakova N.A., Zhuravleva Ia.V. *Aktual'naiia problema zhenshchin v postmenopauze. Urogenital'nye rasstroistva. 2012*; 10 (1) (in Russian).]
17. Пушкарь Д.Ю. *Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2003.*
18. Гомберг В.Г. *Особенности лечения недержания мочи у пожилых женщин. Урология сегодня. 2010*; 3.
[Gomberg V.G. *Osobennosti lecheniia nederzhanii mochi u pozilykh zhenshchin. Urologiia segodnia. 2010*; 3 (in Russian).]
19. Raz R. *Urinary tract infection in postmenopausal women. Korean J Urol 2011*; 52: 801.
20. Jannini EA, Nappi RE. *Couplepause: a new paradigm in treating sexual dysfunction during menopause and andropause. Sex Med Rev 2018*; 6: 384–95.
21. Balica A, Schertz K, Wald-Spielman D et al. *Transabdominal sonography to measure the total vaginal and mucosal thicknesses. Clin Ultrasound 2017*; 461–4.
22. Herbenick D, Reece M, Hensel D et al. *Association of lubricant use with women's sexual pleasure, sexual satisfaction, and genital symptoms: a prospective daily diary study. J Sex Med 2011*; 8: 202–12.
23. *The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2017*; 24: 728–53.

24. Cox P, Panay N. Vulvovaginal atrophy in women after cancer. *Climacteric* 2019; 14: 1–7.
25. Jokar A, Davari T, Asadi N et al. Comparison of the hyaluronic acid vaginal cream and conjugated estrogen used in treatment of vaginal atrophy of menopause women: a randomized controlled clinical trial. *Int J Commun Bas Nurs Midwifery* 2016; 4: 69–78.
26. BMS – consensus statement Joan Pitkin; on behalf of the British Menopause Society Medical Advisory Council Post Reproductive Health. 2018; 24 (3): 133–8.
27. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric* 2018.
28. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2018; 25: 11–20.
29. Baber R.J., Panay N.A., Fenton A.; и рабочая группа IMS. Рекомендации IMS 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии. 2016. [Baber R.Dzh., Panay N., Fenton A.; i rabochaia gruppa IMS. Rekomendatsii IMS 2016 po zdorov'iu zhenshchin zrelogo vozrasta i menopauzal'noi gormonal'noi terapii. 2016 (in Russian).]
30. Capobianco G, Wenger JM, Meloni GB et al. Triple therapy with Lactobacilli acidophili, estriol plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2014.
31. Pitsouni E, Grigoriadis T, Douskos A et al. Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on sexual function and orgasm of menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 229: 45–56.
32. Grant MD, Marbella A, Wang AT et al. Menopausal symptoms: comparative. Effectiveness of therapies. In *AHRQ comparative effectiveness reviews*. Agency for Healthcare Research and Quality (US) USA, 2015.
33. Kagan R, Williams RS, Pan K et al. A randomized, placebo and active controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17: 281–9.
34. Salvatore S, Athanasiou S, Candiani M. The use of pulsed CO2 lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27: 504–8.
35. Gambacciani M, Levancini M, Russo E et al. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2018; 21: 148–52.
36. Food and drug administration. FDA warns against use of energy-based devices to perform vaginal 'rejuvenation' or vaginal cosmetic procedures: FDA safety communication. 2018 (accessed on 16 September, 2019). <https://www.fda.gov/medical-devices/>
37. The use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice; Farrell R. ACOG. Committee opinion No. 659. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 93–6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мазитова Мадина Ирековна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-9608-2076

Мардиева Резеда Рубертовна – врач акушер-гинеколог ГАУЗ ГКБ №7, ассистент каф. акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: rezedamardieva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2568-0121

Madina I. Mazitova – D. Sci. (Med.), Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-9608-2076

Rezeda R. Mardieva – obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital №7, Clinical Assistant of Prof., Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: rezedamardieva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2568-0121

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Антимюллеров гормон и его прогностическая значимость для оценки качества ооцитов

Н.В. Александрова[✉]

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

[✉]alexandrova.ncagip@gmail.com

Аннотация

В статье систематизирована информация о диагностических возможностях современных клинико-лабораторных маркеров овариального резерва. Обсуждены диагностические возможности антимюллерова гормона (АМГ) в качестве маркера овариального резерва, позволяющие проводить подбор дозы гормональных препаратов и прогнозировать ответ яичника на стимуляцию в программах вспомогательных репродуктивных технологий. В работе впервые обсуждается роль АМГ в оценке качества ооцитов и последующих эмбрионов. Несмотря на недостаточные литературные данные, дальнейшее изучение АМГ, а также проведение полномасштабных исследований в данном направлении представляется крайне перспективным.

Ключевые слова: качество ооцитов, стимуляция яичников, овариальный резерв, маркеры, вспомогательные репродуктивные технологии, диагностика.

Для цитирования: Александрова Н.В. Антимюллеров гормон и его прогностическая значимость для оценки качества ооцитов. Гинекология. 2020; 22 (6): 21–26. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200473

Review

Anti-Müllerian hormone and its predictive value for assessing oocyte quality

Natalia V. Aleksandrova[✉]

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

[✉]alexandrova.ncagip@gmail.com

Abstract

The article systematizes information on the diagnostic capabilities of modern clinical and laboratory markers of ovarian reserve. The diagnostic capabilities of anti-Müllerian hormone (AMH) as a marker of ovarian reserve are discussed, which make it possible to adjust the dose of hormonal drugs and predict the response of the ovary to stimulation in programs of assisted reproductive technologies. This paper discusses for the first time the role of AMH in assessing the quality of oocytes and subsequent embryos. Despite insufficient literature data, further study of AMH, as well as full-scale research in this direction, seems to be extremely promising.

Key words: oocyte quality, ovarian stimulation, ovarian reserve, markers, assisted reproductive technologies, diagnostics.

For citation: Aleksandrova N.V. Anti-Müllerian hormone and its predictive value for assessing oocyte quality. Gynecology. 2020; 22 (6): 21–26. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200473

Введение

Антимюллеров гормон (АМГ, AMH) в настоящее время считается самым ранним и наиболее чувствительным маркером овариального резерва. Преимуществами данного маркера по сравнению с другими маркерами овариального резерва, такими как фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и количество антральных фолликулов (КАФ), являются возможность проводить анализ в любой день менструального цикла, практически отсутствие вариабельности результатов у разных исследователей и высокая надежность, несмотря на отсутствие международных стандартов диагностического теста [1]. АМГ впервые обнаружен Альфредом Жостом в 1947 г. как тестикулярный фактор, отличный от тестостерона, который отвечает за регрессию мюллерова протока в ходе развития плода. Изначально считалось, что функция АМГ ограничена лишь внутриутробной половой дифференциацией плода. Исследования конца XX в. показали, что АМГ играет важную роль в постнатальной биологии яичников. О его клинической ценности как прогностического фактора ответа яичников в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) впервые сообщалось в 2002 г. [2]. Точность АМГ в прогнозировании ответа яичников на контролируемую овариальную стимуляцию (КОС) послужило его широчайшему клиническому применению в современной практике для персонализации протоколов стимуляции ВРТ, подбора оптимальной дозы и профилактики риска гиперстимуляции яичников.

Помимо возможности прогнозирования результатов ВРТ АМГ имеет и другие клинически значимые области применения в репродуктивной медицине. Установлено, что АМГ также является прогностическим маркером времени на-

ступления менопаузы [3], а у женщин репродуктивного возраста с низким уровнем АМГ он ассоциирован с риском ранней менопаузы. Кроме того, измерение уровня АМГ также применяется для диагностики синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), при котором уровни АМГ коррелируют со степенью тяжести проявлений СПКЯ и риском синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) [4]. Анализ уровня АМГ у женщин с впервые выявленными онкологическими заболеваниями является ценным инструментом при разработке стратегий сохранения фертильности. Наконец, определение уровня АМГ помогает разработать стратегию сохранения фертильности у женщин перед оперативным вмешательством на органах малого таза, в программах отложенного материнства, при диагностике преждевременной недостаточности яичников и др. Учитывая, что клинические факторы риска при преждевременной недостаточности яичников выявляются лишь у 50% женщин, мониторинг уровня АМГ у женщин репродуктивного возраста может своевременно диагностировать снижение овариального резерва и ориентировать пациенток на реализацию репродуктивной функции или криоконсервацию ооцитов/эмбрионов.

Для прогнозирования ответа яичников на КОС применяется несколько клинических маркеров, включая возраст женщины, уровни ФСГ и эстрадиола, а также КАФ. Так, аналитическая работа A. La Marca и соавт. показала, что АМГ в целом является лучшим прогностическим маркером ответа яичников на КОС, чем возраст, уровни ФСГ, эстрадиол и ингибин В [5]. Последующие проспективные многоцентровые исследования продемонстрировали также преимущество АМГ по сравнению с КАФ в прогнозировании ответа яични-

ков на стимуляцию. Зависимое от возраста снижение успешности ВРТ в основном обусловлено снижением не только количества, но и качества ооцитов. И если в случае количественной оценки овариального резерва мы ориентируемся на ряд параметров (возраст женщины, уровень АМГ, ФСГ, эстрадиола, КАФ), то оценка качества полученных ооцитов проводится лишь по субъективным параметрам – на основании установленных морфологических критериев. В идеале же оценка качества ооцитов должна проводиться на основании объективных маркеров, поэтому в последнее время все большее количество исследований посвящается изучению взаимосвязи различных маркеров и качества ооцитов, в том числе и АМГ.

Цель обзора – обобщение современных данных по клинической ценности АМГ в прогнозировании не только количественных, но и качественных результатов ВРТ.

АМГ и физиология яичников

АМГ представляет собой гликопротеин, принадлежащий к суперсемейству трансформирующих факторов роста β , который продуцируется у женщин исключительно гранулезными клетками мелких и крупных преантральных и мелких антральных фолликулов яичников. Это суперсемейство включает активины, ингибины, костные морфогенетические белки, а также факторы роста и дифференциации. АМГ влияет на экспрессию более 700 генов и действует опосредованно через рецепторы АМГ 2-го типа, BMPR 1a (Alk3), BMPR 1b (Alk6) или ACVR 1 (Alk2). Этот маркер участвует в регуляции активации и роста фолликулов и скорости возобновления мейоза ооцитов.

Яичники плода женского пола начинают продуцировать АМГ примерно на 36-й неделе внутриутробного развития, затем уровень повышается на протяжении пубертатного периода, достигая пика в возрасте 25 лет, после чего начинает постепенно снижаться практически до недиагностируемых уровней в период менопаузы [6].

Как известно, у человека пол формируется непосредственно в момент оплодотворения, а вот эмбриональная половая дифференциация начинается на 6-й неделе гестации. У эмбриона мужского пола клетки Сертоли яичек секретируют АМГ и андрогены, под воздействием последних из вольфовых протоков формируется половая система по мужскому типу. АМГ вызывает необратимую регрессию мюллерова протока, которая завершается к концу 9-й недели гестации. В отсутствие АМГ мюллеровы протоки дифференцируются в матку, фаллопиевы трубы и верхнюю часть влагалища. У эмбрионов женского пола дефицит АМГ позволяет мюллерову протоку развиваться дальше, в то время как недостаток андрогенов вызывает регрессию вольфовых протоков, что приводит к формированию внутренних органов половой системы по женскому типу.

АМГ также регулирует процессы фолликулогенеза за счет сдерживания рекрута примордиальных и преантральных фолликулов. Это происходит опосредованно за счет снижения экспрессии фактора роста фибробластов, фактора роста кератиноцитов, фактора стволовых клеток в фолликулах. Когда преантральные фолликулы превращаются в более крупные антральные фолликулы, продукция АМГ снижается, фолликулы становятся более чувствительными к ФСГ, и формируется доминантный фолликул. A. Durlinger и соавт. [7] продемонстрировали, что у мышей с дефицитом АМГ отмечается усиление рекрутирования примордиальных фолликулов с одновременным усилением атрезии и ранним истощением овариального резерва фолликулов. Так как АМГ экспрессируется на фолликулах, у которых отсутствуют рецепторы к ФСГ, то его уровень относительно независим от уровня гонадотропинов, что позволяет определять уровень АМГ в любой день менструального цикла. Некоторые исследования показывают, что значения АМГ могут незначительно колебаться на протяжении менструального цикла, при этом наибольшие отклонения отмечаются у молодых женщин с более высоким базальным АМГ по сравнению с женщинами старшего репродуктивного возраста, у которых выявляются более низкие базальные

уровни АМГ [8]. Возможны также незначительные колебания уровня АМГ при измерении этого параметра в различных менструальных циклах.

На уровень АМГ оказывает влияние целый ряд факторов. Так, например, при СПКЯ диагностируются повышенные уровни АМГ [9], причина данного факта до конца не изучена. Повышенное содержание этого параметра в сыворотке может быть следствием воздействия ряда факторов, играющих ведущую роль в патогенезе СПКЯ, например гиперандрогемии. Помимо гиперандрогемии, гиперинсулинемия может выступить фактором повышенного синтеза АМГ. Принимая во внимание тот факт, что при СПКЯ происходит усиленная секреция андрогенов клетками гранулезы и теки под воздействием инсулина [10], нельзя исключить опосредованное влияние инсулина на синтез АМГ. Прием комбинированных оральных контрацептивов или введение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона могут снижать уровень АМГ, который обычно возвращается к исходным значениям через 3–4 мес после отмены препаратов. К факторам, снижающим уровень АМГ, относят эндометриоз, операции на органах малого таза (яичниках), генетические факторы (как премутация FMR1 и мутация BRCA1) [11–13]. Кроме того, на уровень АМГ могут оказывать влияние факторы окружающей среды и образ жизни пациентки. Так у курящих женщин отмечено более раннее начало менопаузы и более быстрое снижение уровня АМГ, предположительно, за счет истощения антральных фолликулов [14]. Отмечена также прямая зависимость между концентрацией АМГ в сыворотке и уровнем 25-гидроксивитамина D [15], что позволяет предположить участие витамина D в регуляции овариального резерва.

Прогнозирование количественных результатов ВРТ

В 2002 г. D. Seifer и соавт. впервые сообщили о взаимосвязи между уровнем циркулирующего АМГ и ответом яичников на лечение гонадотропином. Они обнаружили, что более высокий уровень АМГ в сыворотке в 3-й день стимуляции коррелировал с большим количеством полученных ооцитов. В частности, у женщин с хорошим ответом на КОС (получено ≥ 11 ооцитов) средние концентрации АМГ в сыворотке в 2,5 раза выше таковых, чем у женщин, у которых получено ≤ 6 ооцитов [16]. Позднее многочисленные исследования подтвердили, что уровни АМГ в сыворотке сильно коррелируют с количественными результатами ВРТ [17].

На протяжении последнего десятилетия увеличивается доля пациенток в программах ВРТ с бедным ответом яичников на КОС [18], который может быть обусловлен как снижением овариального резерва, так и недостаточным ответом яичников на стимуляцию при сохранном овариальном резерве. В любом случае, у пациенток отмечается более низкая частота наступления беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по сравнению с женщинами того же возраста с нормальным ответом. Возможность точно просчитать слабый ответ на КОС критически важна, так как она помогает врачам надлежащим образом прогнозировать сниженную вероятность наступления беременности, а также оптимизировать протоколы для слабого ответа с целью улучшения результатов. Метаанализ 28 исследований с участием женщин, проходивших программу ЭКО, показал, что уровень АМГ является более точным прогностическим маркером бедного ответа на овариальную стимуляцию по сравнению с возрастом женщины [19]. Сочетание двух показателей (АМГ и возраст) не дало повышения точности прогноза. Дальнейшее углубленное изучение прогностической значимости АМГ с участием более 700 пациенток показало, что этот маркер более достоверен в прогнозировании слабого ответа яичников на стимуляцию по сравнению с КАФ и ингибином В ($p < 0,001$) [20].

Особый интерес у репродуктологов вызывает возможность прогнозирования результатов КОС у женщин со сниженным овариальным резервом. Систематический обзор,

проведенный A. La Marca и соавт., показал, что низкие пороговые значения АМГ (0,1–1,66 нг/мл) демонстрируют чувствительность, равную 76%, и специфичность – 79% [21]. Недостаточно высокий уровень специфичности может приводить к ложным прогнозам на КОС, поэтому уровень АМГ не должен использоваться как повод для отказа женщине в лечении.

Избыточный ответ яичников на стимуляцию гонадотропинами возникает примерно в 7% циклов ЭКО, а у женщин моложе 30 лет риск гиперстимуляции возрастает до 15% [22]. Установлено, что факторами риска развития СГЯ являются низкий индекс массы тела, молодой возраст и СПКЯ, но наиболее прогностически ценным фактором является наличие 15 и более фолликулов диаметром более 10 мм в день введения триггера хорионического гонадотропина человека [23]. Применение маркеров овариального резерва, таких как АМГ, для прогнозирования гиперстимуляции яичников может помочь репродуктологу в выборе соответствующего протокола КОС и при необходимости скорректировать дозу гонадотропина, а также своевременно проводить профилактические мероприятия СГЯ, такие как замена триггера, сегментация цикла и т.д.

В систематическом обзоре четырех исследований, в которых на основании уровня АМГ проводилось прогнозирование чрезмерного ответа на стимуляцию гонадотропинами, установлено, что высокие пороговые значения АМГ (3,36–5,0 нг/мл) обладают достаточной чувствительностью и специфичностью (53–90,5 и 70–94,9% соответственно) для прогнозирования СГЯ [24]. Метаанализ данных более 1 тыс. женщин, проведенный S. Broeg и соавт., показал, что АМГ является надежным прогностическим маркером избыточного ответа яичников на стимуляцию даже в случаях назначения низких доз гонадотропинов [25]. Полученные результаты свидетельствуют о надежности АМГ в качестве прогностического маркера КОС на введение гонадотропинов и подбора персонализированных протоколов овариальной стимуляции.

Особый интерес, на наш взгляд, представляют исследования, в которых анализируется взаимосвязь между уровнем АМГ и качеством ооцитов, эмбрионов и последующая частота имплантации, что позволяет позиционировать АМГ как маркер качества ооцитов.

Качество ооцитов и эмбрионов

Целый ряд исследований посвящен изучению взаимосвязи уровня АМГ с качеством ооцитов, качеством эмбрионов и/или частотой имплантации [26, 27]. В одном из первых исследований, изучавших потенциальную связь между АМГ и качеством ооцитов в циклах ЭКО/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), T. Ebner и соавт. обнаружили, что высокие и низкие уровни АМГ ассоциированы со сниженным качеством ооцитов. В группе пациенток с нормальным уровнем АМГ регистрировалось 50% ооцитов высокого качества, тогда как в группах пациенток с высоким и низким уровнем АМГ – лишь 30%.

При морфологическом исследовании ооцитов в группе пациенток с низким уровнем АМГ обнаруживалась темная центральная грануляция в цитоплазме, тогда как у пациенток с высоким уровнем АМГ отмечена агрегация гладкого эндоплазматического ретикулула. В том же исследовании обнаружили, что уровни АМГ не коррелировали с частотой оплодотворения или качеством эмбрионов, оцениваемых на стадии дробления или бластоцисты [28]. Взаимосвязь между уровнем АМГ с качеством ооцитов, частотой оплодотворения ооцитов и последующей имплантацией эмбрионов подтверждена в работе E. Vorges и соавт. Уровень АМГ в сыворотке ассоциирован такими морфологическими характеристиками ооцитов, как присутствие агрегатов гладкого эндоплазматического ретикулула, крупного перивителлинового пространства, гранулярности перивителлинового пространства и др. [29].

Интересно, что в двух недавних исследованиях продемонстрирована взаимосвязь между уровнем АМГ и плоидностью эмбриона. Так A. La Marca и соавт. [30] сообщили о сильной взаимосвязи, которая не зависела от возраста пациентки, между уровнем АМГ и частотой формирования



ТЕСТ ACCESS АМН — ДОСТОВЕРНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ С ОБОСНОВАННОЙ ИНТЕРПРЕТАЦИЕЙ



Компания Beckman Coulter, Inc.:

- Разработчик теста на определение **Антимюллера гормона (АМГ)**
- Ручной и автоматический тест АМГ для любого потока лаборатории
- Держатель патента на антитела к АМГ
- 20-летний опыт в лабораторной оценке фертильности

ИСПОЛЬЗУЙТЕ РЕФЕРЕНСНЫЕ
ИНТЕРВАЛЫ АМГ ДЛЯ
РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ*

Для получения референсных интервалов
обращайтесь
askbeckmanrussia@beckman.com

www.beckmancoulter.com

эуплоидных blastocист в программах ЭКО/ИКСИ. Увеличение уровня АМГ на 1 нг/мл повышало на 27% вероятность получения эуплоидной blastocисты для последующего переноса в полость матки. В своем исследовании X. Ji-ang и соавт. [31] выявили закономерность, что сниженный уровень АМГ (<1,50 нг/мл) ассоциируется с повышенным риском анеуплоидии эмбрионов лишь у женщин старшего репродуктивного возраста (>35 лет), у более молодых женщин такой закономерности не выявлено. Возможно, данный факт связан с большей вероятностью получения анеуплоидных эмбрионов у женщин старше 35 лет. Полученные данные свидетельствуют о том, что низкий уровень АМГ может быть прогностическим фактором риска анеуплоидии эмбрионов. Возможно, что низкие уровни АМГ отражают не только сокращение фолликулярного резерва, но также снижение продукции АМГ отдельными фолликулами, что может указывать на низкое качество ооцитов. Так, исследовательской группой под руководством R. Fanchin и соавт. при изучении взаимосвязи между способностью гранулезных клеток продуцировать АМГ и имплантационным потенциалом последующего эмбриона установлено наличие выраженной корреляции между фолликулярным уровнем АМГ и имплантацией эмбрионов [32]. Более того, несмотря на то, что АМГ секретируется в основном гранулезными клетками преантральных и мелких антральных фолликулов, экспрессия АМГ отмечается в кумулюсных клетках, окружающих преовуляторный ооцит. Кумулюсные клетки, как известно, также информативны в отношении оценки качества ооцита, так как их профиль экспрессии генов, уровень апоптоза и длина теломер ассоциированы с качеством последующих эмбрионов и их имплантационным потенциалом. Кроме того, нужно отметить, что установлена также взаимосвязь между базальными уровнями АМГ и целостностью и жизнеспособностью ДНК кумулюсных клеток, что также свидетельствует о возможности маркера прогнозировать качество ооцитов.

Так как АМГ синтезируется ооцитами, потенциально способными к оплодотворению, то интересны также работы, анализирующие его уровень с частотой оплодотворения ооцитов и последующей имплантацией эмбрионов. Так, в своей работе K. Majumder и соавт. [33] обнаружили выраженную корреляцию между уровнем АМГ и количеством оплодотворенных ооцитов. Ретроспективный анализ E. De Conto и соавт. [34] показал прямую зависимость между уровнем АМГ и частотой формирования blastocист ($p < 0,002$), не зависящей от возраста пациенток. Аналогичные результаты получены в последующем ретроспективном исследовании, где у пациенток как моложе, так и старше 35 лет высокий уровень АМГ коррелировал с высокой частотой формирования blastocист [35]. Дальнейшее изучение тематики продолжилось по оценке взаимосвязи между уровнем АМГ и вынашиванием беременности. Так, B. Lyttle Schumacher и соавт. провели проспективное когортное исследование с участием более 500 женщин, у которых перед наступлением самопроизвольной беременности измеряли уровень АМГ. После поправки на возраст матери, индекс массы тела, расовую принадлежность, наличие выкидышей в анамнезе установлено, что у женщин с АМГ=0,4 нг/мл и менее риск невынашивания беременности повышается в 2,3 раза по сравнению с пациентками с уровнем АМГ=1,0 нг/мл и выше [36]. Полученные результаты согласуются с недавним проспективным когортным исследованием, которое показало наличие обратно пропорциональной взаимосвязи между уровнем невынашивания беременности и уровнем АМГ. Эта взаимосвязь подтверждена как в группе пациенток до 35 лет, так и старшего репродуктивного возраста (старше 35 лет) [37]. B. Tarasconi и соавт. [38] провели аналогичное исследование, но с участием большего числа пациенток ($n=1060$), и также установили обратно пропорциональную взаимосвязь между уровнем АМГ и частотой невынашивания беременности, которая также не зависела от возраста женщины. Напротив, чрезмерно высокие уровни АМГ ассоциированы с повышенным риском выкидыша, что показано в работе N. Gleicher и соавт. [39]. В целом нужно отметить, что уро-

вень АМГ обратно пропорционален риску невынашивания беременности, что свидетельствует о том, что АМГ отражает также качество ооцитов и последующих эмбрионов.

Очевидно, что представленные данные не являются достаточными, и необходимо проводить дальнейшие исследования по изучению роли АМГ в оценке качества ооцитов и эмбрионов.

Диагностические тест-системы для определения уровня АМГ

За последние 20 лет произошла значительная эволюция методов лабораторного определения АМГ. В широкую клиническую практику определение уровня АМГ вошло в 1999 г., когда разработали первые диагностические тест-системы массового использования – Immunotech (IOT) и Diagnostic Systems Lab (DSL). Поток исследований АМГ был практически поровну поделен между этими двумя методами, что представляло некоторую сложность в интерпретации результатов, так как в тест-системах использовались разные антитела и стандарты прослеживаемости, соответственно, разница между получаемыми результатами была значительная. После того, как компании Immunotech и Diagnostic Systems Lab вошли в состав международной компании Beckman Coulter Inc., данная проблема решилась путем разработки новой микропланшетной тест-системы для иммуноферментного анализа (ИФА) – АМН Gen II, объединившей два метода определения АМГ в один, с сохранением наиболее перспективных характеристик каждой. Таким образом, на рынке появился единый метод тестирования АМГ, где использованы антитела DSL и стандарт IOT, что позволило добиться единообразия результатов [40]. Далее на смену тест-системе АМН Gen II, выполняемой в режиме «ручного» ИФА, ожидаемо пришел полностью автоматический иммунохемилюминесцентный анализ, также разработанный Beckman Coulter Inc. – Access АМН. Использование тех же антител позволило говорить о взаимозаменяемости результатов при повышении аналитических характеристик тестирования, таких как повышение чувствительности теста в 16 раз, ускоренное получение результатов (в 4 раза быстрее при автоматизации процесса) и сокращение трудозатрат до 80%. На сегодняшний день на рынке существует несколько диагностических тестов для определения АМГ, ключевыми из которых являются Access АМН (Beckman Coulter Inc.) и Roche АМН Plus (Roche Diagnostics International Ltd), причем последний также использует адаптированные антитела метода АМН Gen II (Beckman Coulter Inc.) и прослеживается к его внутреннему стандарту. Это важно в том числе для эффективного продолжения процесса международной стандартизации метода определения АМГ [41]. Совсем недавно одна из таких автоматизированных платформ получила разрешение Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для определения резерва яичников (<http://www.fda.gov/oc/2019/08/2019-08-20-fda-grants-cle-to-roche-anti-mullerian-hormone-test-elec-sys>). В то же время возникает вопрос о взаимозаменяемости результатов, полученных на разных диагностических платформах. Результаты исследования A. La Marca и соавт. (2020 г.) показали, что данные, полученные методом Access АМН и Elecsys АМН для определения стартовой дозы фоллитропина дельта, в программах КОС в целом сопоставимы (разница составляет лишь 12%) [41].

Заключение

В последние 15 лет АМГ завоевал лидерство в качестве наиболее информативного биохимического маркера, отражающего состояние яичников. Он считается самым ранним и наиболее чувствительным маркером репродуктивного старения, коррелируя с пулом первичных фолликулов, помогает определить стартовую дозу гонадотропинов при КОС. Точность АМГ в прогнозировании реакции яичников на стимуляцию, возможно, привела к его наиболее широкому использованию в клинике на сегодняшний день: индивидуализация подбора протоколов стимуляции и профилактика рисков гиперстимуляции яичников, консульти-

рование по планированию беременности и сохранению фертильности.

Несмотря на подтвержденную способность АМГ представлять количественную информацию о состоянии яичников, в настоящее время лишь накапливаются знания о его возможности отражать качество ооцитов. Углубленное изучение патофизиологии АМГ, возможно, приведет к разработке новых фармакологических подходов к лечению с использованием агонистов и/или антагонистов АМГ для решения широкого спектра проблем в области репродукции. Необходимо также проводить дальнейшее изучение роли АМГ при различных гинекологических заболеваниях, затрагивающих гормональную функцию яичников.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 129–40.
2. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP et al. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002; 77: 468–71.
3. Depmann M, Eijkemans MJ, Broer SL et al. Does AMH Relate to Timing of Menopause? Results of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (10): 3593–600. DOI: 10.1210/jc.2018-00724
4. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome *Reproductive BioMedicine Online* 2016; 33 (1): 15–28.
5. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010; 16: 113–1305.
6. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N et al. Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (10): 3836–44.
7. Durlinger AL, Kramer P, Karels B et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999; 140: 5789–579.
8. Sowers M, McConnell D, Gast K et al. Anti-Mullerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertil Steril* 2010; 94: 1482–6.
9. Dewailly D, Gronier H, Poncet E et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011; 26 (11): 3123–9.
10. Lin YH, Chiu WC, Wu CH et al. Anti-mullerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011; 96 (1): 230–5.
11. Bedenk J, Vrtačnik-Bokal E, Virant-Klun I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. *J Assist Reprod Genet* 2020; 37: 89–100.
12. Pacheco A, Cruz M, Iglesias C et al. Very low anti-mullerian hormone concentrations are not an independent predictor of embryo quality and pregnancy rate. *Reprod Biomed Online* 2018; 37: 113–9.
13. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2011; 26: 1768–74.
14. Sowers MR, McConnell D, Yosef M et al. Relating smoking, obesity, insulin resistance, and ovarian biomarker changes to the final menstrual period. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1204: 95–103.
15. Dennis NA, Houghton LA, Jones GT et al. The level of serum anti-Mullerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (7): 2450–5.
16. Seifer DB, Mac Laughlin D, Christian BBA et al. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002; 77 (3): 468–47.
17. Hayes E, Kushnir V, Ma X et al. Intra-cellular mechanism of anti-Mullerian hormone (AMH) in regulation of follicular development. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 433: 56–65.
18. Назаренко Т.А. Эндокринные факторы женского и мужского бесплодия. Принципы гормонального лечения: монография. М., 2017. [Nazarenko T.A. Endocrine factors of female and male infertility. Principles of hormonal treatment: monograph. Moscow, 2017 (in Russian).]
19. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 26–36.
20. Arce JC, La Marca A, Mirner Klein B et al. Antimullerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil Steril* 2013; 99: 1644–53.
21. Александрова Н.В., Марченко Л.А. Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2007; 13 (2): 22–9. [Aleksandrova N.V., Marchenko L.A. Sovremennye podkhody k otsenke ovarial'nogo rezerva u zhenshchin s prezhdevremennoi nedostatochnost'iu iaichnikov (obzor literatury). *Problemy reproduksii*. 2007; 13 (2): 22–9 (in Russian).]
22. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 124–40.
23. Tarlatzi TB, Venetis CA, Devreker F et al. What is the best predictor of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF? A cohort study. *J Assist Reprod Genet* 2017; 34: 1341–51.
24. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010; 16: 113–30.
25. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 26–36.
26. Melado Vidales L, Fernandez-Nistal A, Martinez Fernandez V et al. Anti-Mullerian hormone levels to predict oocyte maturity and embryo quality during controlled ovarian hyperstimulation. *Minerva Ginecol* 2017; 69: 225–32.
27. Yao L, Zhang W, Li H et al. The role of serum AMH and FF AMH in predicting pregnancy outcome in the fresh cycle of IVF/ICSI: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 1755–67.
28. Ebner T, Sommergruber M, Moser M et al. Basal level of anti-Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2006; 21: 2022–6.
29. Borges E, Braga D, Setti A et al. The predictive value of serum concentrations of anti-Mullerian hormone for oocyte quality, fertilization, and implantation. *JBRA Assist Reprod* 2017; 21: 176–82.
30. La Marca A, Minasi MG, Sighinolfi G et al. Female age, serum anti-mullerian hormone level, and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocysts in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2017; 108: 777.e772–83.e772.
31. Jiang X, Yan J, Sheng Y et al. Low anti-Mullerian hormone concentration is associated with increased risk of embryonic aneuploidy in women of advanced age. *Reprod Biomed Online* 2018; 37: 178–83.
32. Fanchin R, Mendez Lozano DH, Frydman N et al. Anti-Mullerian hormone concentrations in the follicular fluid of the preovulatory follicle are predictive of the implantation potential of the ensuing embryo obtained by in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1796–802.
33. Majumder K, Gelbaya TA, Laing I, Nardo LG. The use of anti-Mullerian hormone and antral follicle count to predict the potential of oocytes and embryos. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150: 166–70.
34. De Conto E, Genro VK, da Silva DS et al. AMH as a prognostic factor for blastocyst development. *JBRA Assist Reprod* 2015; 19: 131–4.
35. Kavoussi SK, Odenwald KC, Boehnlein LM et al. Antimullerian hormone as a predictor of good-quality supernumerary blastocyst cryopreservation among women with levels <1 ng/mL versus 1–4 ng/mL. *Fertil Steril* 2015; 104: 633–6.
36. Lyttle Schumacher BM, Jukic AM, Steiner AZ. Anti-Mullerian hormone as a risk factor for miscarriage in naturally conceived pregnancies. *Fertil Steril* 2018; 109: 1065.e1–71.e1.
37. McCormack CD, Leemaqz SY, Furness DL et al. Anti-Mullerian hormone levels in recurrent embryonic miscarriage patients are frequently

- abnormal, and may affect pregnancy outcomes. J Obstet Gynaecol* 2019; 39: 623–7.
38. Tarasconi B, Tadros T, Ayoubi JM et al. Serum anti-Mullerian hormone levels are independently related to miscarriage rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2017; 108: 518–24.
39. Gleicher N, Kushmir VA, Sen A et al. Definition by FSH, AMH and embryo numbers of good-, intermediate- and poor-prognosis patients suggests previously unknown IVF outcome-determining factor associated with AMH. *J Transl Med* 2016; 14: 172.
40. Nelson SM, La Marca A. The journey from the old to the new AMH assay: how to avoid getting lost in the values. *Reprod Biomed Online* 2011; 23 (4): 411–20. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.06.011
41. La Marca A, Tolani AD, Capuzzo M. The interchangeability of two assays for the measurement of anti-Müllerian hormone when personalizing the dose of FSH in in-vitro fertilization cycles. *Gynecol Endocrinol* 2020; 28: 1–5. DOI: 10.1080/09513590.2020.1810659

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Александрова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, Научно-образовательный центр вспомогательных репродуктивных технологий с клиническим отделением им. Ф. Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: alexandrova.ncagip@gmail.com; ORCID: 000-0001-7353-9515

Natalia V. Aleksandrova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: alexandrova.ncagip@gmail.com; ORCID: 000-0001-7353-9515

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике эпителиальных опухолей яичников

Ю.В. Носова[✉], А.Е. Солопова, Г.Н. Хабас

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

[✉]yu_nosova@oparina4.ru

Аннотация

Проведен систематический анализ исследований, опубликованных в последние 10 лет и посвященных использованию функциональных методик магнитно-резонансной томографии (МРТ) в ранней и дифференциальной диагностике эпителиальных опухолей яичников, с использованием актуальных данных: базы данных SCOPUS, подборки ведущих научных монографий SCOPUS, pubmed.org, elibrary.ru (с расширенным доступом к полнотекстовым ресурсам), ресурсов NCCN, ECR, ESUR, ACR. Дифференциальная диагностика опухолей яичников имеет решающее значение для выбора последующего алгоритма обследования и лечения пациента. В последние годы исследователи выдвинули гипотезу о том, что применение функциональных методик наряду с базовым протоколом МРТ органов малого таза позволяет улучшить диагностические показатели в характеристике новообразований яичников с «пограничным риском злокачественности». Нами обобщен и проанализирован опыт ведущих мировых центров, занимающихся вопросами внедрения новых методик МРТ и изучения их диагностических возможностей.

Ключевые слова: рак яичников, эпителиальные опухоли яичников, онкология, дифференциальная диагностика, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением, временная кривая интенсивности сигнала.

Для цитирования: Носова Ю.В., Солопова А.Е., Хабас Г.Н. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике эпителиальных опухолей яичников. Гинекология. 2020; 22 (6): 27–31. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200519

Review

Multiparametric MRI in differential diagnosis of epithelial ovarian tumors

Julia V. Nosova[✉], Alina E. Solopova, Grigori N. Khabas

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

[✉]yu_nosova@oparina4.ru

Abstract

Systematic analysis of publications concerning differential diagnosis of epithelial ovarian tumors has been done. Review includes articles published in MEDLINE, PubMed, Cochrane Collaboration Registry of Controlled Trials over the last 10 years. The objective of this study was to evaluate the ability of MRI with quantitative perfusion (DCE) and diffusion analysis (DWI) for preoperative differential diagnosis of indeterminate ovarian tumors. DCE-MRI parameters and ADC may represent imaging biomarkers for predicting the nature of ovarian tumors. Authors now recommend that for complex cystic or cystic-solid masses, both DWI and DCE MRI are used, if available.

Key words: ovarian tumors, dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, differential diagnosis, magnetic resonance imaging with diffusion analysis, apparent diffusion coefficient, TIC-curves.

For citation: Nosova J.V., Solopova A.E., Khabas G.N. Multiparametric MRI in differential diagnosis of epithelial ovarian tumors. Gynecology. 2020; 22 (6): 27–31. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200519

Опухоли яичников (ОЯ) являются распространенной гинекологической патологией, занимая 2-е место в структуре онкологической заболеваемости, уступая лишь новообразованиям матки. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists) представил данные популяционных исследований, в которых сообщается, что более 10% женщин в течение жизни подвергаются хирургическому лечению в связи с наличием объемных образований яичников [1, 2]. В 85% случаев эти опухоли имеют эпителиальную природу (эпителиальные ОЯ – ЭОЯ), при этом преобладают доброкачественные новообразования (70–80%) и лишь в оставшихся 20–30% случаев эти опухоли злокачественные. На сегодняшний день отсутствуют общепринятые критерии для маршрутизации таких пациенток в специализированные стационары, и часть злокачественных опухолей яичников (ЗОЯ) выявляется в гинекологических стационарах. Как следствие, объем оперативного вмешательства зачастую не отвечает требованиям онкологической радикальности [3]. В отсутствие специфических для этой патологии симптомов, а также недостаточной диагностической эффективности современных методов диагностики (онкомаркеры, трансвагинальное ультразвуковое исследование – ТРУЗИ) ла-

тентное течение заболевания и особенности метастазирования (имплантационное, гематогенное, лимфогенное) приводят к неоптимальным результатам лечения у данной группы пациенток в связи с более поздней выявляемостью. Таким образом, 5-летняя выживаемость при всех стадиях не превышает 35%, эти показатели напрямую коррелируют со стадией на момент постановки диагноза [4, 5]. Так, у пациенток с I стадией заболевания показатель 5-летней выживаемости варьирует в пределах 80–90%, тогда как при III–IV стадиях – 10–20% [6].

Современным стандартом обследования пациентов с новообразованием придатков, принятым всеми ведущими медицинскими сообществами гинекологов-онкологов (SGO, ACOG), является: сбор анамнеза, клинический и гинекологический осмотр, определение уровня СА-125 и УЗИ с цветным доплеровским картированием (трансабдоминальное и трансвагинальное).

Все известные исследования по разработке скрининговых программ в основном включали определение уровня маркера СА-125 иммуноферментного анализа отдельным измерением или в сочетании с ТРУЗИ органов малого таза, но так и не дали оснований считать, что польза от их применения превышает вред [7–9]. В данный момент происходит

сдвиг парадигмы, и визуализация играет основную роль в неинвазивной предоперационной характеристике подтипа ОЯ, а не только в оценке распространенности метастатического процесса. Визуализационный метод первого уровня – ТРУЗИ, дополненный цветовым доплеровским картированием, обладает достаточно высокой чувствительностью (по данным различных авторов, от 88 до 100%), в то время как специфичность колеблется в широких пределах (от 39 до 89%), что отчасти связано с операторозависимостью метода [10, 11]. В связи с этим существует группа пациентов (около 20%, по данным литературы), по результатам УЗИ которых невозможно однозначно определить злокачественный потенциал новообразования – опухоли с «пограничным риском злокачественности». Европейское общество по урогенитальной радиологии (ESUR) для этой когорты больных рекомендует выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве исследования второго уровня (уточняющей диагностики), поскольку чувствительность и специфичность этого метода, по мнению многих авторов, в среднем более 95% [12].

Радиологи играют важную роль в предоперационной стратификации риска, как путем точной неинвазивной характеристики опухолей, так и путем предоставления рекомендаций по последующему динамическому наблюдению с помощью визуализационных методик в случае отсутствия показаний для хирургического вмешательства. Опубликованная в 2020 г. система стратификации и управления рисками O-RADS US разработана для улучшения методов оценки и интерпретации диагностических данных с единой системой отчетности. Метод оценки риска, используемый в O-RADS US, основан на данных оценки различных новообразований придатков (ADNEX), проведенной группой Международного анализа опухолей яичников (IOTA): математическая модель, которая рассчитывает вероятность злокачественного потенциала новообразования с высокой положительной прогностической ценностью [13, 14]. O-RADS US также опирается на стандартизированный словарь, разработанный в 2018 г., включающий паттерны, которые оказались наиболее полезными для оценки вероятности малигнизации [15]. Используемая терминология описывает размер поражения, внешний контур капсулы, кистозный компонент, характер содержимого, солидный компонент, васкуляризацию и экстраовариальные признаки, такие как асцит или наличие перитонеальных имплантов. На основании этого O-RADS US классифицирует новообразования придатков в одну из 6 категорий (O-RADS US 0–5) в зависимости от риска злокачественности. Однако эта модель имела ряд трудностей при оценке абсцессов, редких доброкачественных ОЯ (ДОЯ) и фибром. Также оказались тяжело различимы пограничные ОЯ (ПОЯ) и ранние стадии рака яичников. Эти данные указывают на необходимость разработки более универсальных и высокочувствительных алгоритмов для последующего выбора максимально персонализированного подхода к лечению данной группы пациентов.

Параллельно разрабатывалась модель оценки образований яичников, система подсчета баллов ADNEX MR (Adnexal lesions magnetic resonance imaging) scoring system (AMRSS), которая включает в себя помимо оценки сигнала на T2 MR-перфузию (оценка характеристик кривых накопления контрастного препарата – КП) и интенсивность сигнала (SI) на диффузионно-взвешенном изображении (ДВИ) с высоким b-фактором. В проспективном исследовании 200 пациенток с 237 образованиями яичников обследованы с использованием метода МРТ в период с февраля 2014 г. по февраль 2016 г. и наблюдались до февраля 2017 г. Из 237 поражений 79 (33,3%) были злокачественными. Система подсчета баллов AMRSS с использованием упрощенного протокола МРТ показала чувствительность 94,9% и специфичность 97,5% в прогнозировании злокачественности. Данный алгоритм оценки с помощью МРТ и использования протокола AMRSS продемонстрировал высокую точность в дифференциальной диагностике ОЯ и при этом довольно высокую воспроизводимость [16].

В связи с этим еще в 2015 г. Американское общество радиологов (ACR) создало междисциплинарный международный комитет специалистов по визуализации, которому поручено создать единую систему отчетов и данных при исследовании яичников как для УЗИ, так и для МРТ. Итогом этой работы стала O-RADS (Ovarian-Adnexal Reporting and Data System) – система ультразвуковой и МР-классификации ОЯ, прошедшая международную валидацию и признанная эффективным алгоритмом стратификации риска. Это инструмент, целью которого также стало улучшение междисциплинарного взаимодействия специалистов (функциональных диагностов, хирургов-гинекологов и онкологов) и повышение точности диагностики.

Базовые МР-последовательности помогают отразить анатомическую картину опухоли, однако в визуализации мелких диссеминатов в брюшной полости или малом тазу диагностическая эффективность данного метода зачастую недостаточна. Функциональные методики МРТ (диффузионно-взвешенная, diffusion-weighted – ДВ, динамического контрастного усиления – ДКУ) позволяют детально оценить особенности васкуляризации, скорость диффузии молекул воды в ткани опухоли, что помогает получить дополнительную информацию и значительно улучшает дифференциальную диагностику новообразований яичников, и распознать ранние очаги заболевания небольших размеров [17].

ДВ-МРТ

ДВ-МРТ основана на анализе молекулярной диффузии, которая представляет собой хаотичное движение молекул воды в тканях; при этом скорость может оцениваться количественно с использованием измеряемого коэффициента диффузии. Сокращение объема внеклеточного пространства приводит к снижению скорости, а следовательно, и коэффициента диффузии. На этом физическом явлении основано применение метода в клинической практике [18, 19]. В большинстве онкологических протоколов используются несколько b-факторов: базовый низкий, равный 0 с/мм², и высокий – 500/800/1000 с/мм². В процессе постобработки строятся карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД-карты), представляющие собой цветовые изображения значений ИКД (ADC – apparent diffusion coefficient). Значение ИКД обратно пропорционально плотности упаковки клеток опухоли: чем плотнее структура опухолевой ткани, тем меньше подвижность молекул воды, тем ниже ИКД. Учитывая эти свойства, ИКД может быть использован в качестве неинвазивного визуализационного биомаркера: в большинстве случаев агрессивная ЗОЯ имеет низкий МР-сигнал на ИКД-картах [18–20]. Значимым преимуществом ДВ-МРТ является отсутствие необходимости использования КП, что является существенным преимуществом для пациентов с почечной недостаточностью, беременностью и др.

Несмотря на доброкачественный характер ряда новообразований, тератомы, эндометриомы и фибротеккомы также могут иметь повышенную интенсивность сигнала на ДВИ, с целью получения достоверной картины необходимо включить в протокол исследования T1-ВИ, T1-ВИ с жиродавлением и T2-ВИ [21].

В работе S. Zhao и соавт. (2014 г.) ДВИ использовали для дифференциальной диагностики ЗОЯ и ПОЯ с последующей оценкой эффективности [22]. Исследователи показали, что среднее значение ИКД твердого компонента в ПОЯ достоверно выше, чем в ЗОЯ ($1,562 \pm 0,346 \times 10^{-3}$ и $0,841 \pm 0,209 \times 10^{-3}$ мм²/с соответственно).

Работы последнего десятилетия продемонстрировали высокую диагностическую эффективность значений ИКД при поражениях простаты, почек и груди. Проведен метаанализ для оценки диагностической ценности количественных показателей ИКД в ОЯ. Включенные исследования оценивали солидные компоненты ОЯ, так как оценка кистозного компонента имеет низкую диагностическую значимость, что подчеркивалось в ряде исследований [23, 24]. Результаты метаанализа выявили чувствительность и специфичность 0,91 и 0,91% соответственно при площади под кривой (AUC)

0,96, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности нахождения количественных значений ИКД при определении потенциала злокачественности ОЯ.

Однако существует группа ранних исследований, в которых достоверной разницы в измеряемом коэффициенте диффузии при ДОЯ и ЗОЯ не обнаружено [25, 26]. Это очевидное несоответствие, вероятно, связано с высокой гетерогенностью гистологических подтипов ДОЯ, таких как опухоли стромы полового тяжа, опухоли Бреннера и цистаденофибромы. Из-за большого количества фибробластов, продуцирующих коллаген, и плотной сети коллагеновых волокон внутри внеклеточного матрикса эти ДОЯ характеризуются низкими значениями ИКД, которые существенно не отличаются от значений ИКД злокачественных опухолей [25]. Р. Zhang и соавт. в своем исследовании выполнили более тщательную селекцию и исключили из анализа цистаденофибромы, фибротекомы и опухоли Бреннера, что привело к повышению чувствительности с 66,7 до 97,7% [27]. Это в очередной раз демонстрирует широкие возможности ДВ-МРТ в дифференциальной диагностике ОЯ. Однако, несмотря на очевидные перспективы и новые возможности метода, остаются нерешенные проблемы, в первую очередь методологического характера, требуется проведение дальнейших исследований, способствующих разработке стандартизированного протокола и унификации алгоритмов оценки полученных данных.

МР-ДКУ

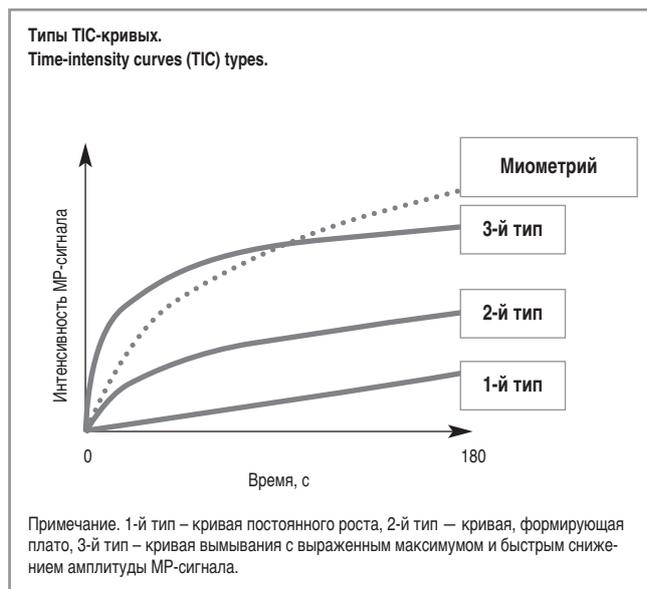
МР-ДКУ (DCE-MRI) используется с целью повышения диагностической точности традиционной МРТ и уже доказала свою состоятельность в дифференциальной диагностике и предоперационной оценке при опухолях груди, простаты и почек [28–30]. МР-ДКУ может отличить ЗОЯ от ДОЯ на основании различий в поведении КП; в злокачественных опухолях микроциркуляция отличается в связи с особенностями неангиогенеза [31, 32]. В исследованиях, проведенных в последнее десятилетие, описывается 3 метода анализа полученных при помощи МР-ДКУ данных: качественный, полуколичественный и количественный. Качественная оценка изменений интенсивности сигнала в различные фазы введения КП позволяет косвенно получить информацию о васкуляризации опухоли посредством анализа кривой (временная кривая интенсивности сигнала – time-intensity curve – TIC).

Современная классификация TIC-кривых в своей основе содержит анализ характера хода кривых в среднюю и позднюю фазы после введения КП, выделяют 3 типа, которые напрямую коррелируют со степенью злокачественности опухоли (см. рисунок).

Кривая 3-го типа рассматривается как независимый критерий злокачественности процесса.

Большинство исследований ОЯ с помощью МР-ДКУ направлено на дифференциацию ДОЯ, ПОЯ и ЗОЯ [33–36], и в них зачастую используются полуколичественный анализ и параметры, основанные на кривой зависимости интенсивности сигнала от времени [33–35]. В обновленных рекомендациях ESUR анализ кривых зависимости интенсивности сигнала от времени DCE является обязательным в диагностике опухолей с неизвестным злокачественным потенциалом по данным предшествующего УЗИ [37].

Полуколичественные измерения с использованием динамических кривых интенсивности сигнала в определенных областях интереса (ROI) более широко используются для оценки перфузии: скорость и количество притока и вымывания КП (wash in rate / wash out rate), амплитуда усиления (АУ), максимальная интенсивность сигнала (ИС), достигнутая за время динамического исследования (МР), степень накопления контраста образованием (PEI – Positive Enhancement Integral), представляющая собой интеграл накопления (площадь под кривой прохождения КП), период полуподъема ИС. Предыдущие исследования показали преимущества и доступность полуколичественной МР-ДКУ для характеристики ОЯ [33, 38–42]. Авторы крупнейшего исследования, включающего все гистопатологические типы



новообразований яичников, продемонстрировали, что полуколичественная МР-ДКУ позволяет отличить ЗОЯ от ПОЯ и ДОЯ [42]. Результаты недавнего метаанализа (M. Wei и соавт., 2020) также демонстрируют высокие показатели эффективности полуколичественной МР-ДКУ для ЗОЯ: чувствительность, специфичность и AUC 85%, 85% и 0,92 соответственно. Также ряд предшествующих работ убедительно показывает большую диагностическую значимость полуколичественного анализа МР-ДКУ в обнаружении ЗОЯ, чем ДВ-МРТ и стандартные МР-последовательности [43, 44]. Аналогичные результаты получены в исследованиях, включающих только ЭОЯ [33, 38].

Тем не менее стандартизация методов сканирования и обработки данных по-прежнему необходима для проверки полуколичественной ДВ-МРТ при характеристике сложных ОЯ с неясным злокачественным потенциалом.

Количественный метод, впервые предложенный P. Tofts и H. Larsson, представляет собой анализ фармакокинетики КП, вводимого в организм, особенности его распределения и клиренса. При введении КП закономерно происходит обмен жидкостями между внутрисосудистым и межклеточным пространствами – K_{trans} . На распределение КП в тканях существенно влияет скорость кровотока, проницаемость капилляров, объем межклеточного пространства, в связи с чем важными количественными параметрами для анализа являются [45]: K_{trans} – коэффициент, характеризующий перераспределение КП между кровеносным сосудом и внеклеточным внесосудистым пространством; V_e – коэффициент, отражающий объем КП в межклеточном пространстве; K_{ep} – коэффициент, характеризующий обратное перераспределение КП между кровеносным сосудом и внеклеточным внесосудистым пространством.

Одним из первых исследований была работа J. Carter и соавт., в которой достоверно показано, что количественная ДВ-МРТ с использованием количественных параметров позволяет дифференцировать ДОЯ от ЗОЯ (K_{trans} , K_{ep} , V_e) [46]. Однако в их исследование не вошли ПОЯ.

H. Li и соавт. в своей работе (2017 г.) показали, что количественная ДВ-МРТ является точным инструментом определения злокачественного потенциала опухолей, а также дифференциации ЭОЯ 1-го и 2-го типа и демонстрирует отличную воспроизводимость между операторами [43].

H. Li и соавт. (2018 г.) выявили, что достоверно наибольшие значения K_{trans} и K_{ep} наблюдались в ЗОЯ, за которыми следовали ПОЯ и ДОЯ ($p < 0,001$). K_{ep} продемонстрировал наилучшую эффективность в дифференциации ДОЯ от ПОЯ и ЗОЯ с чувствительностью 89,3 и 95,5%, специфичностью 86,7 и 100%, точностью 88,4 и 96,3%, а также AUC 0,94 и 0,992 соответственно, тогда как K_{trans} был лучшим маркером в различении ПОЯ от ЗОЯ с чувствительностью

60,7%, специфичностью 78,8%, диагностической точностью 73,4% и AUC 0,743. Средние значения K_{trans} и K_{ep} значительно выше у пациентов с ЭОЯ 2-го типа. Таким образом, значения K_{trans} и K_{ep} выше в ЗОЯ, чем ПОЯ, и выше в ПОЯ, чем ДОЯ. Однако значения V_e существенно не различались между тремя группами. И хотя K_{trans} или K_{ep} по отдельности существенно не различались по диагностической эффективности, комбинация двух параметров позволила повысить чувствительность до 78,9% [47].

G. Masoumeh и соавт. (2019 г.) сравнивали количественные и полуквантитативные показатели; среди всех параметров относительная интенсивность сигнала (%) и K_{trans} были наиболее точными диагностическими маркерами ($p < 0,001$, AUC – 0,872, cut off – 121,4, диагностическая точность – 79,6%, чувствительность – 95,5%, специфичность – 66,7%, NPV – 94,8%, PPV – 70,0%; $p < 0,001$, AUC – 0,836, cut off – 0,034, диагностическая точность – 79,6%, чувствительность – 86,4%, специфичность – 74,1%, NPV – 87,0%, PPV – 73,1%). Недостатками данного исследования стали малая выборка ($n=43$), а также то, что ПОЯ не выделялись авторами в отдельную группу в связи с ограниченным числом случаев (3/43), что не позволило отдельно оценить исследуемые параметры у этой группы пациентов.

Заключение

Раннее выявление рака яичников остается важной, но на сегодняшний день недостижимой целью. Усилия по разработке эффективного и экономически оправданного скрининга рака яичников не дали убедительных результатов. УЗИ, дополненное доплеровским картированием, является «золотым стандартом» первичной визуализационной диагностики новообразований яичников, однако существует необходимость поиска более эффективного метода с наименьшей операторозависимостью. В связи с этим стандартизация неинвазивной предоперационной диагностики вызывает большой интерес среди ученых-исследователей. Системы, подобные O-RADS, позволяют улучшить диагностические показатели, подобрать алгоритм дальнейшего наблюдения и лечения, а также избежать недопониманий между рентгенологами и гинекологами/онкологами и, как следствие, неадекватных хирургических вмешательств. Включение мультипараметрической МРТ в алгоритм обследования пациенток с новообразованиями яичников «неопределенного потенциала злокачественности» на этапе уточняющей диагностики улучшает информативность и воспроизводимость метода, что впоследствии позволяет решить вопросы, связанные с маршрутизацией в специализированный стационар, и оптимизировать тактику ведения пациенток. Перфузионные параметры ДКУ-МРТ, наряду с показателем ИКД, могут использоваться в качестве предоперационных визуализационных биомаркеров. Согласно полученным данным суммарное использование нескольких параметров перфузии превосходит их изолированное использование по показателям диагностической эффективности, позволяя с высокой прогностической вероятностью определять степень злокачественности новообразований яичников. Дифференциальная диагностика с применением комплекса визуализационных возможностей (ДКУ-МРТ и ДВ-МРТ) является, безусловно, актуальным и многообещающим диагностическим подходом и требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Работа выполнена в рамках реализации Гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – докторов наук «Разработка алгоритмов диагностики и мониторинга лечения опухолей яичников на основе комплексного применения лучевых и лабораторных методов исследования» (МД-130.2019.7).

The work has been carried out as a part of the grants of RF President for governmental support of young Russia scientists PhD and DSc "Development of algorithms for diagnostics and monitoring of treatment for ovarian tumors based on the comprehensive use of radiation and laboratory research methods" (MD-130.2019.7).

Литература/References

1. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women (Green-top Guideline N 62): RCOG/BSGE Joint Guideline/British Society of Gynecological Endoscopy (BSGE). London: RCOG, 2011. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg62>
2. Макаров О.В., Борисенко С.А. Профилактика, диагностика, лечение рака яичников. Российский медицинский журнал. 1996; 3: 36–40. [Makarov O.V., Borisenko S.A. Prophylaxis, diagnosis, treatment of ovarian cancer. Med J Russ Feder. 1996; 3: 36–40 (in Russian).]
3. Гаспаров А.С., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Дубинская Е.Д. Онкогинекологические аспекты кистозных образований яичников. Вестн. РАМН. 2013; 8 (68): 9–13. [Gasparov A.S., Zhordania K.I., Payanidi Y.G., Dubinskaya E.D. Oncogynecological aspects of adnexal masses. Ann Russ Acad Med Sci. 2013; 68 (8): 9–13 (in Russian).]
4. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. Lancet 2014; 384: 1376–88.
5. Chien J, Poole E. Ovarian cancer prevention, screening and early detection: report from the 11th Biennial Ovarian Cancer Research Symposium. Int J Gynecol Cancer 2018; 27: S20–2.
6. Institute of Medicine, Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer Research, Board on Health Care Services et al. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care. Washington (DC): National Academies Press (US), 2016.
7. Buys SS, Partridge E, Black A et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA 2011; 305 (22): 2295–303. DOI: 10.1001/jama.2011.766
8. Gilbert L, Basso O, Sampalis J et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. Lancet Oncol 2012; 13 (3): 285–91. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70333-3
9. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncol 2009; 10 (4): 327–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70026-9
10. Mohaghegh P, Rockall AG. Imaging strategy for early ovarian cancer: characterization of adnexal masses with conventional and advanced imaging techniques. Radiographics 2012; 32 (6): 1751–73. DOI: 10.1148/rg.326125520
11. Thomassin-Naggara I, Cuenod CA, Darai E et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of ovarian neoplasms: current status and future perspectives. Magn Reson Imaging Clin N Am 2008; 16 (4): 661–72. DOI: 10.1016/j.mric.2008.07.012
12. Anthoulakis C, Nikoloudis N, Pelvic MRI. As the “gold standard” in the systematic evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. Gynecol Oncol 2014; 132: 661–8.
13. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. BMJ 2010; 341: c6839.
14. Van Calster, Van Hoorde K, Valentin L et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. BMJ 2014; 349: g5920. DOI: 10.1136/bmj.g5920
15. Andreotti RF, Timmerman D, Benacerraf BR et al. Ovarian-Adnexal Reporting Lexicon for Ultrasound: A White Paper of the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. J Am Coll Radiol 2018; 15 (10): 1415–29. DOI: 10.1016/j.jacr.2018.07.004
16. Pereira PN, Sarian LO, Yoshida A et al. Accuracy of the ADNEX MR scoring system based on a simplified MRI protocol for the assessment of adnexal masses. Diagn Interv Radiol 2018; 24: 63–71.
17. Солопова А.Е., Макацария А.Д., Сдвижков А.М., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагно-

- стике образований яичника. Возможности количественной мультипараметрической оценки. *Акушерство и гинекология*. 2017; 2: 80–85. DOI: 10.18565/aig.2017.2.80-5 [Solopova AE, Makatsaria AD, Sdvizhkov AM, Ternovoy SK. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of ovarian masses: Capabilities of quantitative multiparametric evaluation. *Obstetrics and Gynecology*. 2017; 2: 80–5. DOI: 10.18565/aig.2017.2.80-5 (in Russian).]
18. Kwee TC, Takahara T, Ochiai R et al. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. *Eur Radiol* 2008; 18: 1937–52.
 19. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR* 2007; 188 (6): 1622–35.
 20. Figueiras RG, Goh V, Padhani AR et al. The role of functional imaging in colorectal cancer. *AJR* 2010; 195 (1): 54–66.
 21. Mohaghegh P, Rockall A. Imaging strategy for early ovarian cancer: characterization of adnexal masses with conventional and advanced imaging techniques. *Radiographics* 2012; 32 (6): 1751–73. DOI: 10.1148/rg.326125520
 22. Zhao SH, Qiang JW, Zhang GF et al. Diffusion-weighted MR imaging for differentiating borderline from malignant epithelial tumors of the ovary: pathological correlation. *Eur Radiol* 2014; 24 (9): 2292–9. DOI: 10.1007/s00330-014-3236-4
 23. Li W, Chu C, Cui Y et al. Diffusion-weighted MRI: a useful technique to discriminate benign versus malignant ovarian surface epithelial tumors with solid and cystic components. *Abdom Imaging* 2012; 37: 897–903.
 24. Katayama M, Masui T, Kobayashi S et al. Diffusion-weighted echo planar imaging of ovarian tumors: is it useful to measure apparent diffusion coefficients? *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 250–6.
 25. Thomassin-Naggara I, Daraï E, Cuenod CA et al. Contribution of diffusion-weighted MR imaging for predicting benignity of complex adnexal masses. *Eur Radiol* 2009; 19: 1544–52.
 26. Kim HJ, Lee SY, Shin YR et al. The value of diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of ovarian lesions: a meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0149465.
 27. Zhang P, Cui Y, Li W et al. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted imaging with conventional MR imaging for differentiating complex solid and cystic ovarian tumors at 1.5 T. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 237.
 28. Ren J, Huan Y, Wang H et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma: correlation with angiogenesis. *Clin Radiol* 2008; 63: 153–9. DOI: 10.1016/j.crad.2007.07.023
 29. Ho VB, Allen SF, Hood MN, Choyke PL. Renal masses: quantitative assessment of enhancement with dynamic MR imaging. *Radiology* 2002; 224: 695–700. DOI: 10.1148/radiol.2243011048
 30. Koo HR, Cho N, Song IC et al. Correlation of perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI with prognostic factors and subtypes of breast cancers. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 145–51. DOI: 10.1002/jmri.23635
 31. Tofts PS, Berkowitz B, Schnall MD. Quantitative analysis of dynamic Gd-DTPA enhancement in breast tumors using a permeability model. *Magn Reson Med*. 1995; 33: 564–568. DOI: 10.1002/mrm.1910330416
 32. Paweletz N, Knierim M. Tumor-related angiogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 1989; 9: 197–242. DOI: 10.1016/S1040-8428(89)80002-2
 33. Thomassin-Naggara I, Bazot M, Daraï E et al. Epithelial ovarian tumors: value of dynamic contrast-enhanced MR imaging and correlation with tumor angiogenesis. *Radiology* 2008; 248: 148–59. DOI: 10.1148/radiol.2481071120
 34. Bernardin L, Dilks P, Liyanage S et al. Effectiveness of semi-quantitative multi-phase dynamic contrast-enhanced MRI as a predictor of malignancy in complex adnexal masses: radiological and pathological correlation. *Eur Radiol* 2012; 22: 880–90. DOI: 10.1007/s00330-011-2331-z
 35. Li HM, Qiang JW, Ma FH, Zhao SH. The value of dynamic contrast-enhanced MRI in characterizing complex ovarian tumors. *J Ovarian Res* 2017; 10: 4. DOI: 10.1186/s13048-017-0302-y
 36. Thomassin-Naggara I, Balvay D, Aubert E et al. Quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging analysis of complex adnexal masses: a preliminary study. *Eur Radiol* 2012; 22: 738–45. DOI: 10.1007/s00330-011-2329-6
 37. Forstner R, Thomassin-Naggara I, Cunha TM et al. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update. *Eur Radiol* 2017; 27: 2248–57. DOI: 10.1007/s00330-016-4600-3
 38. Thomassin-Naggara I, Daraï E, Cuenod CA et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a useful tool for characterizing ovarian epithelial tumors. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28 (1): 111–20. DOI: 10.1002/jmri.21377
 39. Li X, Hu LJ, Zhu LM et al. The clinical value of dynamic contrast-enhanced MRI in differential diagnosis of malignant and benign ovarian lesions. *Tumor Biol* 2015; 36 (7): 5515–22. DOI: 10.1007/s13277-015-3219-3
 40. Dilks P, Narayanan P, Reznik R et al. Can quantitative dynamic contrast-enhanced MRI independently characterize an ovarian mass? *Eur Radiol* 2010; 20 (9): 2176–83. DOI: 10.1007/s00330-010-1795-6
 41. Bernardin L, Dilks P, Liyanage S et al. Effectiveness of semi-quantitative multiphase dynamic contrast-enhanced MRI as a predictor of malignancy in complex adnexal masses: radiological and pathological correlation. *Eur Radiol* 2012; 22 (4): 880–90. DOI: 10.1007/s00330-011-2331-z
 42. Mansour SM, Saraya S, El-Faissal Y. Semi-quantitative contrast-enhanced MR analysis of indeterminate ovarian tumors: when to say malignancy? *Br J Radiol* 2015; 88 (1053): 20150099. DOI: 10.1259/bjr.20150099
 43. Li HM, Qiang JW, Ma FH et al. The value of dynamic contrast-enhanced MRI in characterizing complex ovarian tumors. *J Ovarian Res* 2017; 10: 4.
 44. Emad-Eldin S, Grace MN, Wahba MH et al. The diagnostic potential of diffusion weighted and dynamic contrast enhanced MR imaging in the characterization of complex ovarian lesions. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2018; 49: 884–91.
 45. Farhood Saremi. *Perfusion imaging in clinical practice*. 2015.
 46. Carter JS, Koopmeiners JS, Kuehn-Hajder JE et al. Quantitative multiparametric MRI of ovarian cancer. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38 (6): 1501–9.
 47. Li H, Feng F, Qiang J et al. Quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiating benign, borderline, and malignant ovarian tumors. *Abdom Radiol* 2018; 43: 3132–41. DOI: 10.1007/s00261-018-1569-1

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Носова Юлия Витальевна – акушер-гинеколог, онколог отделения инновационной онкологии и гинекологии, аспирант 3-го года обучения ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: yu_nosova@oparina4.ru

Солопова Алина Евгеньевна – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_solopova@oparina4.ru

Хабас Григорий Николаевич – канд. мед. наук, зав. отделением инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: g_khabas@oparina4.ru

Julia V. Nosova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: yu_nosova@oparina4.ru

Alina E. Solopova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_solopova@oparina4.ru

Grigori N. Khabas – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: g_khabas@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Эндометриоз и спаечный процесс: ЧТО МЫ ЗНАЕМ И ЧТО МОЖЕМ

С.О. Дубровина[✉], Ю.Д. Берлим, А.Д. Александрина, Д.Ю. Богунова, М.Н. Лесной
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
[✉]s.dubrovina@gmail.com

Аннотация

Эндометриоз – заболевание, связанное с воспалительным процессом в брюшной полости, приводящим не только к хронической тазовой боли, но и к спаечному процессу. Частота спаек органов малого таза в первые несколько недель после операции составляет от 25 до 92%. На развитие спаечного процесса влияет ряд факторов, в перечень которых входят степень тяжести эндометриоза, выбор вида хирургического доступа, техника и объем оперативного вмешательства. Образование связанных с эндометриозом спаек может быть предотвращено с помощью совокупности мер, применяемых во время и после оперативного вмешательства. В обзоре литературы представлена оценка степени спаечного процесса, способов его лечения и профилактики у женщин с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, спаечный процесс.

Для цитирования: Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Александрина А.Д. и др. Эндометриоз и спаечный процесс: что мы знаем и что можем. Гинекология. 2020; 22 (6): 32–37. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200569

Review

Endometriosis and adhesion process: what we know and what we can

Svetlana O. Dubrovina[✉], Yuliya D. Berlim, Anna D. Alexandrina, Diana U. Bogunova, Maxim N. Lesnoy
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
[✉]s.dubrovina@gmail.com

Abstract

Endometriosis is disease connected with inflammatory process in the peritoneum area, which leads to the development of the chronic pelvic pain and adhesion process. Frequency of small pelvic organs adhesion within several weeks following the operation makes up from 25 till 92%. A number of factors that influence the development of adhesion process, namely the degree of seriousness of endometriosis, decision on the type of surgery, technique and the amount of surgery. Formation of adhesions caused by endometriosis can be prevented through to joint measures taken in proper time and after the operation. In this literature review the estimation rate of adhesion is represented as well as the ways of its treatment and prevention at women with endometriosis.

Key words: endometriosis, adhesion process.

For citation: Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Alexandrina A.D. et al. Endometriosis and adhesion process: what we know and what we can. Gynecology. 2020; 22 (6): 32–37. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200569

Загадочный патогенез эндометриоза – результат взаимодействия генетических и эпигенетических, эндокринных и иммунологических факторов [1–3].

Наиболее широко принятая теория развития эндометриоза базируется на том, что ретроградная менструация через маточные трубы приводит к трансферу эндометриальных клеток в брюшную полость, где они имплантируются в тазовые структуры. Адгезия, инвазия и пролиферация эктопических эндометриоидных клеток необходимы для формирования очагов эндометриоза. Несмотря на то, что гистологически эндометриоидные клетки доброкачественные, они проявляют инвазивные характеристики. В течение последних лет эпителиально-мезенхимальное преобразование привлекло внимание как один из молекулярных механизмов инвазии злокачественных опухолей. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) относится к клеточным и молекулярным процессам, посредством которых эпителиальные клетки теряют свои межклеточные взаимодействия и апикальную полярность, приобретая мезенхимальные и миграционные свойства. Этот процесс происходит в эмбриональном развитии, заживлении ран, а также, помимо опухолевой прогрессии, при других различных патологических процессах – например, при фиброзе. Существует также и обратный процесс – мезенхимально-эпителиальный переход [4]. Доказано, что эндометриоидные мезенхимальные стволовые клетки, участвующие в патогенезе эндометриоза, значительно способствуют фиброгенезу при эндометриомах яичников [5].

Дисфункция эктопических эндометриальных стволовых клеток (ЭСК) играет критическую роль в возникновении эндометриоза, что напрямую вызывает аномальные характеристики эктопического эндометрия [6]. Впоследствии ретроградная менструация доставляет аномальные ткани

эндометрия и ЭСК в яичники и полость таза, а выживанию дисфункциональных ЭСК способствуют усиление паракринных эффектов и создание благоприятного иммунного микроокружения. Эндометриоидные мезенхимальные стволовые клетки, а не дифференцированные клетки из эндометриоидных поражений, могут попадать в сосудистую циркуляцию и приводят к гематогенному распространению. Это обеспечивает потенциальный механизм, с помощью которого устанавливаются менее распространенные эндометриоидные поражения дистальнее брюшной полости. Эндометриоидные поражения в конечном итоге образуются после постоянного рекрутирования клеток эндометрия (включая ЭСК) и длительного латентного периода [7].

Патогенез эндометриоза, безусловно, связан еще и с генетическими аспектами. Изучение генов-кандидатов, ассоциаций генов и полногеномное ассоциативное сканирование в эндометриозе уже дали более 30 генов-кандидатов [8]. Тем не менее исследования, направленные на определение «пригодности» этих генов для понимания патогенеза эндометриоза, все еще продолжаются. Кроме того, в настоящее время известны 27 независимых однонуклеотидных полиморфизмов, в значительной степени связанных с эндометриозом [9, 10].

На клеточном уровне эпигенетическая информация отражается в первую очередь: уровнем метилирования ДНК, модификациями гистонов, экспрессией miRNA [11–13]. Эти эпигенетические игроки являются регулируемыми сигналами микросреды, такими как гипоксия, провоспалительные цитокины, локально продуцируемый эстрадиол [14].

Связь между эндометриозом и спаечным процессом можно также объяснить с точки зрения генетических изменений. С риском эндометриоза ассоциированы 4 гена,

участвующих в регуляции актинового цитоскелета: WNT4 (Wingless-Type MMTV Integration Site Family Member 4), CDC42 (Cell Division Control Protein 42 Homolog), VEZT (Vezatin, Adherens Junction's Transmembrane Protein), ID4 (Inhibitor of DNA Binding 4, Dominant Negative Helix-Loop-Helix Protein). Актиновый цитоскелет ранее не рассматривался в патогенезе эндометриоза. Однако связь между ними очевидна, принимая во внимание то, что очаги эндометриоза совпадают с участками поверхности брюшины с повреждениями мезотелия и что актиновый цитоскелет играет решающую роль в гомеостазе мезотелиального барьера. Женщины с повышенным генетическим риском эндометриоза особенно предрасположены к активации механизма восстановления ЭМП, который вызывает временную потерю целостности мезотелиального барьера, и это позволяет клеткам эндометрия прикрепляться к подлежащей строме и создавать поражения эндометриоза [15]. Данное убеждение поддерживается экспериментальными наблюдениями A. Demir и соавт., что менструальные выделения могут вызвать ЭМП в мезотелиальных клетках и обеспечить возможность для фрагментов эндометрия прикрепляться к субмезотелиальному внеклеточному матриксу [16]. Споры о свойствах мезотелиального барьера выходят далеко за рамки эндометриоза и в настоящее время исследуются в областях метастазирования рака и послеоперационных спаек брюшной полости, причем все большее внимание уделяется роли ЭМП при этих патологиях [17]. Причастность целостности мезотелиального барьера как патогенного фактора эндометриоза открывает новую парадигму профилактики эндометриоза путем ингибирования ЭМП. Это также дает стимул к исследованию хирургических методов, направленных на минимизацию повреждения мезотелия с учетом времени операции в период отсутствия ретроградной менструации, что снижает риск образования новых очагов поражения. Важно отметить, что терапевтические средства, которые ингибируют и «обращают вспять» ЭМП, в значительной степени негормональные и не обременяют пациента нежелательными эффектами, связанными с гормональным лечением [18].

Попадая в брюшную полость и имплантируясь на поверхности брюшины, фрагменты эндометрия вызывают воспалительную реакцию, что может повлиять на рост фолликулов, качество ооцитов и оплодотворение, поскольку эти процессы происходят в тесном контакте с измененной перитонеальной жидкостью. Глобально эндометриоз сопровождается ангиогенезом, спаечным процессом, фиброзом, рубцеванием, нейрональной инфильтрацией и анатомической дисторсией, приводящим к боли. Воспалительная реакция также способствует дальнейшему прогрессированию заболевания, поскольку эктопический эндометрий стимулируется биомолекулярными изменениями, связанными с хроническим воспалением. В целом, это может вызвать патогенетическую петлю, способствующую развитию болезни [19].

В эндометриозных поражениях эндометриальноподобная ткань представляет незначительный компонент. В некоторых случаях эндометриозная ткань может отсутствовать при рутинном гистологическом исследовании эндометриом. Основным компонентом узлового поражения является не ткань эндометрия, а фибромышечная ткань с редкими пальцеобразными расширениями. Эктопическая эндометриозная ткань минимальна при эндометриозе. Фиброз и спайки гораздо более распространены. Это не исключает фундаментальной роли эктопического эндометрия как спускового механизма воспаления, но также подчеркивает, что последствия воспаления и особенно спаяк фактически являются отличительной чертой заболевания. При эндометриозных поражениях происходит хроническая потеря целостности брюшины с обнажением нижележащей соединительной ткани и внеклеточного матрикса. Фибриновые спайки организуются в фиброзную адгезию из-за вставания фибробластов и эндотелиальных

клеток, что сопровождается образованием капилляров и внедрением коллагена [20].

С молекулярной точки зрения воспалительный ответ считается первой причиной образования спаек [20]. Он приводит к активации тканевых факторов клетками брюшины и местными макрофагами. Это вызывает активацию внешнего пути каскада коагуляции и образование экссудата, богатого фибрином. В нормальных условиях фибрин расщепляется ферментом плазмином, активируемым из его неактивного субстрата плазминогена активатором плазминогена (tPA). В свою очередь, tPA ингибируется ингибитором активатора плазминогена-1 для поддержания баланса фибринолиза. Любое повреждение брюшной полости, нарушающее баланс между tPA и ингибитором активатора плазминогена-1 и приводящее к снижению фибринолитической активности и увеличению экссудата фибрина, в конечном итоге ведет к образованию адгезий. Когда повреждения брюшины незначительны и клетки брюшины в основном интактны, сохраняется баланс между фибринолизом и фибринолизом, что способствует заживлению без спаек. Однако это неактуально для эндометриозных поражений, при которых происходит хроническая потеря целостности брюшины, обнажающая подлежащую соединительную ткань и внеклеточный матрикс. Фибриновые адгезии преобладают в фиброзные из-за вставания фибробластов и эндотелиальных клеток, а далее следует образование капилляров и включение коллагена. Абдоминальная хирургия, направленная на удаление эндометриозных поражений и узлов, вряд ли восстановит равновесие между фибринолизом и фибринолизом, и, поскольку окружающая среда уже смещена в сторону воспалительного состояния, может еще существенно нарушить баланс [20].

Еще более важное значение имеет роль спаек в патогенезе эндометриом яичников. Эти кисты редко диагностируются при отсутствии спаек, и есть свидетельства того, что спайки играют решающую роль в их развитии. Яичник может прикрепляться к заднему листу широкой связки из-за наличия эндометриозных имплантатов, создающих воспалительную среду с последующим образованием спаек. Прикрепленный имплантат способствует овуляции именно в этом месте (воспалительные молекулы участвуют в механизмах овуляции), а эндометриозные клетки могут затем проникать во вновь образованное желтое тело. Предупреждение образования спаек может эффективно предотвращать развитие эндометриом независимо от того, какой из двух патогенетических механизмов формирования эндометриозных кист (теория Сампсона или Хьюздона) является истинным [19].

Существуют слабые, но интригующие данные, свидетельствующие о том, что спайки могут также играть роль в развитии ректовагинальных очагов. Глубина и объем дугласова пространства уменьшаются у женщин с глубоким эндометриозом. Это позволяет предположить, что такие поражения развиваются не в ректовагинальной перегородке, а внутрибрюшинно, а «покрытие» спайками передней стенки прямой кишки создает ложное дно, давая ошибочное впечатление внебрюшинного происхождения [19].

Минимально инвазивные методы, такие как лапароскопия, снижают риск образования спаек *de novo*, но не устраняют его полностью [21]. Данные *second-look* лапароскопии позволяют предположить, что реформация спаек есть и после лапароскопии [22]. Частота спаек при лапароскопии в первые несколько недель после операции составляет от 25 до 92% [23]. С точки зрения влияния адгезиолиза на симптомы, связанные с адгезией, нет рандомизированных контролируемых исследований, специально сфокусированных на эндометриозе. Существует одно исследование по эффектам лапароскопии на бесплодие, связанное со спаечной болезнью, без положительного результата [24]. Исследования, направленные на изучение боли, не связанной с эндометриозом, также приводят к неутешительным результатам, что косвенно подтверждает ограниченные преимущества лапароскопии [25].

Длительное использование прогестинов [26] или оральных контрацептивов в непрерывном режиме может прервать пагубный эффект регулярного кровотечения и, следовательно, формирования адгезий. Существуют доказательства того, что этот подход эффективен при профилактике эндометриоза и рецидивов боли [27, 28], но его влияние на спаечный процесс неизвестно [19].

Не так много возможностей оценить степень спаечного процесса при эндометриозе. Метод подсчета индекса фертильности при эндометриозе полезен для оценки частоты наступления беременности после операции, но его невозможно рассчитать без хирургического вмешательства [29, 30]. Магнитно-резонансная томография – неинвазивный метод, доказавший свою эффективность при обнаружении эндометриом и глубокого инфильтративного эндометриоза, однако он не является идеальным для обнаружения спаек без структурной деформации [31–35].

В 2020 г. опубликованы два Кокрановских обзора по оценке эффективности противоспаечных барьеров, жидкостей и фармакологических агентов [21, 35]. Несмотря на то, что в обзорах мало информации по профилактике спаечного процесса при эндометриозе, на них имеет смысл обратить внимание, поскольку обе публикации дают максимальное представление об оценке эффективности различных фармакологических средств при гинекологических операциях.

Нежелательные явления от использования барьеров зарегистрированы в 15 из 19 рандомизированных контролируемых исследованиях, включенных в обзор по противоспаечным барьерам [21]. О событиях, напрямую связанных с антиадгезионными агентами, не сообщалось. Авторы отмечают, что использование окисленной регенерированной целлюлозы при кровотечении может способствовать отложению фибрина в участках неполного гемостаза, что приводит к образованию спаек, а не к профилактике.

Не останавливаясь на подробном анализе 70-страничного обзора, имеет смысл обратить внимание на выводы авторов, согласно которым:

- нет доказательств влияния барьерных агентов, используемых во время тазовых операций, на тазовую боль или частоту живорождений у женщин репродуктивного возраста;
- делать достоверные выводы сложно из-за отсутствия доказательств и низкого качества включенных исследований;
- доказательства низкого качества позволяют предположить, что коллагеновая мембрана с полиэтиленгликолем и глицерином может быть более эффективной, чем отсутствие лечения в снижении частоты образования спаек после операции на органах малого таза;
- доказательства низкого качества также показывают, что окисленная регенерированная целлюлоза может снизить частоту повторного образования спаек по сравнению с отсутствием лечения при лапаротомии; невозможно сделать выводы об относительной эффективности этих вмешательств из-за отсутствия доказательств;
- не сообщалось о побочных эффектах, напрямую связанных с адгезионными агентами; качество доказательств варьировалось от очень низкого до среднего;
- общие ограничения – неточность и плохое описание методов исследования;
- большинство исследований финансировалось из коммерческих источников, что не позволяет исключить предвзятость публикации.

Во втором обзоре с анализом жидкостей и фармакологических агентов по предупреждению адгезий авторы отмечают следующее [36]. В целом, гидрофлотация и гелевые агенты, по-видимому, уменьшают образование спаек после гинекологической хирургии по сравнению с отсутствием лечения. Однако имеется большой пробел в доказательствах фактического влияния на клинические исходы, которые для женщин важнее, чем степень их спаечного процесса. В частности, для многих сравнений, связанных с беременностью, широкие доверительные интервалы, пересе-

кающие черту отсутствия эффекта, и низкое качество доказательств означают, что нельзя исключить возможность клинического вреда в результате вмешательства. По мнению авторов, необходимы знания о влиянии различных стратегий профилактики спаек на разные подгруппы пациентов (пациенты с активным эндометриозом или воспалительными заболеваниями органов малого таза и без таковых), а также различия, отмеченные между спайками de novo и повторно сформированными спайками.

Согласно систематическому обзору и метаанализу [37], при эндометриозе манипуляционная лапароскопия способна снизить общий уровень боли, но может иметь небольшую разницу или не иметь никакой разницы в результатах, связанных с оплодотворением, по сравнению с диагностической лапароскопией. Нет исследований, которые могли бы сообщить об оптимальном времени операции. Очевидный пробел в доказательствах существует в оценке долгосрочных исходов боли после операции.

Связанные с эндометриозом спайки могут быть предотвращены с помощью двухэтапной стратегии:

- меры, применяемые во время операции;
- последующее введение агентов, способных предотвратить развитие новых спаек.

Эти антиадгезионные агенты должны вводиться в течение длительных периодов времени, поскольку следует предполагать, что их защитный эффект является временным и исчезнет после прекращения их применения [19].

Можно напрямую вмешиваться в процесс воспаления. Показано, что некоторые противовоспалительные препараты эффективно лечат эндометриоз. Вполне вероятно, что эти агенты не только уменьшают эндометриодные очаги, но также активно предотвращают спайки и фиброз. Тем не менее, доступные исследования в основном сосредоточены на эндометриодных поражениях, а не на спайках, а данная гипотеза остается спекулятивной [19].

Перспективным представляется включение в состав комплексного лечения в послеоперационном периоде пациенток с эндометриозом препарата Лонгидаза [38].

Патогенетическим обоснованием является тот факт, что Лонгидаза профилактирует формирование спаек, оказывая прямое противовоспалительное действие. Лонгидаза снижает выраженность болевого синдрома при эндометриозе и проявляет длительный противовоспалительный эффект. Это подтверждает доказанное изменение уровня цитокинов и как следствие – ингибирующее влияние на ангиогенез и протективное действие в отношении спаечного процесса [39].

Согласно другому отечественному исследованию, Лонгидаза в комплексной послеоперационной терапии снижает риск развития спаек. Повторный спаечный процесс в малом тазу у женщин, получавших раствор декаметоксина и свечи с бовгиалурионидазой азоксимером, после хирургического лечения наблюдали в 4,3 раза реже, чем в группе с традиционной тактикой ведения послеоперационного периода [40].

Заключение

В настоящее время патогенез формирования спаек у пациенток с эндометриозом и после оперативных вмешательств, с одной стороны, все еще недостаточно изучен, с другой – не вызывают сомнения общие принципы их образования. С молекулярной точки зрения на первый план выходит воспалительный ответ как первая причина образования спаек и как одна из причин прогрессирования эндометриодных гетеротопий. Согласно имеющимся данным, ни один вид оперативного вмешательства, к сожалению, не может исключить развитие спаечного процесса. Однако своевременное включение в послеоперационном периоде противовоспалительной терапии профилактирует формирование спаек. Комплексная гормональная и противовоспалительная терапия при эндометриозе эффективнее снижает выраженность болевого синдрома, что значительно улучшает качество жизни пациенток и делает данную терапию очень перспективной.



Счастье в продолжении!

**СОХРАНИТЕ СПОСОБНОСТЬ К МАТЕРИНСТВУ –
НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ СПАЕК КАК МОЖНО РАНЬШЕ**

Причиной женского бесплодия может стать спаечный процесс, развивающийся уже с 3-го дня воспаления в органах малого таза. Согласно современным клиническим рекомендациям при первых признаках ВЗОМТ необходимо включать препарат Лонгидаза® в схемы комплексной терапии вместе с антибактериальными препаратами.¹⁻³



РУ: ЛС-000764 от 07.05.2010 г
РУ: ЛСР-00294007 от 01.10.2007 г

Телефон горячей линии: +7 (495) 410-66-34

- Препятствует развитию фиброза⁴
- Снижает выраженность спаечного процесса в 3-5 раз⁵
- Увеличивает эффективность комплексной терапии ВЗОМТ*⁶
- Повышает шансы женщины на беременность в 3 раза**⁵

www.longidaza.ru

* ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.

** При комплексном лечении трубно-перитонеального бесплодия.

1. Гинекология: Национальное руководство / Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Манухина И.Б., Радзинского В.Е. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 461. 2. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем: Руководство для врачей / Кисина В.И., Забиров К.И., Гушин А.Е.; под ред. Кисиной В.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 219–220. 3. Акушерская агрессия, v.2.0/ Радзинский В.Е. М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2017; 257, 749. 4. Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Современные взгляды на спаечные процессы в брюшной полости при трубно-перитонеальном бесплодии. Акушерство и гинекология, 2016; 11: 148–152. 5. Петрович Е.А., Манухин И.Б. Инновационный подход к лечению трубно-перитонеального бесплодия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2010; 9 (6): 5–10. 6. Трошина Н.А., Долгушин И.И., Долгушина В.Ф. с соавт. Микробиологическая эффективность препарата на основе гиалуронидазы у пациенток с хроническим эндометритом и миомой матки. Гинекология. 2015; 17 (6).

На правах рекламы

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Hirsch M, Begum MR, Paniz É et al. Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines. *BJOG* 2018; 125 (5): 556–64.
- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10 (5): 261–75.
- Jerman LF, Hey-Cunningham AJ. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biol Reprod* 2015; 92 (3): 64.
- Yoshida K, Yoshihara K, Adachi S et al. Possible involvement of the E-cadherin gene in genetic susceptibility to endometriosis. *Hum Reprod* 2012; 27: 1685–9.
- Li J, Dai Y, Zhu H et al. Endometriotic mesenchymal stem cells significantly promote fibrogenesis in ovarian endometrioma through the Wnt/ β -catenin pathway by paracrine production of TGF- β 1 and Wnt1. *Hum Reprod* 2016; 31 (6): 1224–35.
- Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Гимбут В.С. и др. Потенциальная роль стволовых клеток в патогенезе эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2017; 23 (2): 66–71. [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Gimbut V.S. et al. Potentsial'naiia rol' stvolovykh kletok v patogeneze endometrioz. *Problemy reproduksii*. 2017; 23 (2): 66–71 (in Russian).]
- Liu Y, Liang S, Yang F et al. Biological characteristics of endometriotic mesenchymal stem cells isolated from ectopic lesions of patients with endometriosis. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11: 346. DOI: 10.1186/s13287-020-01856-8
- Zondervan KT, Rahmioglu N, Morris AP et al. Beyond Endometriosis Genome-Wide Association Study: From Genomics to Phenomics to the Patient. *Semin Reprod Med* 2016; 34: 242–54.
- Sapkota Y, Low S-K, Attia J et al. Association between endometriosis and the interleukin 1A (IL1A) locus. *Hum Reprod* 2015; 30: 239–48.
- Rahmioglu N, Banasik K, Christofidou P et al. Large-scale genome-wide association meta-analysis of endometriosis reveals 13 novel loci and genetically-associated comorbidity with other pain conditions. *bioRxiv* 2018.
- Li X-X, Gao S-Y, Wang P-Y et al. Reduced expression levels of let-7c in human breast cancer patients. *Oncol Lett* 2015; 9: 1207–12.
- Tan M, Luo H, Lee S et al. Identification of 67 histone marks and histone lysine crotonylation as a new type of histone modification. *Cell* 2011; 146: 1016–28.
- Koukoura O, Sifakis S, Spandidos DA. DNA methylation in endometriosis (Review). *Mol Med Rep* 2016; 13: 2939–48.
- Zubrzycka A, Zubrzycki M, Perdas E, Zubrzycka M. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis. *J Clin Med* 2020; 9: 1309. DOI: 10.3390/jcm9051309
- Albertsen HM, Ward K. Genes linked to endometriosis by GWAS are integral to cytoskeleton regulation and suggests that mesothelial barrier homeostasis is a factor in the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Sci* 2017; 24 (6): 803–11. DOI: 10.1177/1933719116660847
- Demir AY, Groothuis PG, Nap AW et al. Menstrual effluent induces epithelial-mesenchymal transitions in mesothelial cells. *Hum Reprod* 2004; 19 (1): 21–9.
- Jin X, Ren S, Macarak E, Rosenbloom J. Pathobiological mechanisms of peritoneal adhesions: The mesenchymal transition of rat peritoneal mesothelial cells induced by TGF- β 1 and IL-6 requires activation of Erk1/2 and Smad2 linker region phosphorylation. *Matrix Biol* 2016; 51: 55–64.
- Davis FM, Stewart TA, Thompson EW, Monteith GR. Targeting EMT in cancer: opportunities for pharmacological intervention. *Trends Pharmacol Sci* 2014; 35 (9): 479–88.
- Somigliana E, Viganò P, Benaglia L et al. Adhesion Prevention in Endometriosis: A Neglected Critical Challenge. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19: 415–21.
- Imai A, Suzuki N. Topical non-barrier agents for postoperative adhesion prevention in animal models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149: 131–5.
- Ahmad G, Kim K, Thompson M et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. Issue 3. Art. No.: CD000475. DOI: 10.1002/14651858.CD000475.pub4
- Davey AK, Maher PJ. Surgical adhesions: a timely update, a great challenge for the future. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14: 15–22.
- Okabayashi K, Ashrafian H, Zacharakis E et al. Adhesions after abdominal surgery: a systematic review of the incidence, distribution and severity. *Surgery Today* 2014; 44: 405–20. PUBMED: 23657643
- Alborzi S, Motazedian S, Parsanezhad ME. Chance of adhesion formation after laparoscopic salpingo-ovariolytic: is there a place for second-look laparoscopy? *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10: 172–6.
- Swank DJ, Swank-Bordewijk SC, Hop WC et al. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2003; 361: 1247–51.
- Дубровина С.О., Берлим Ю.Д. Гестагены в терапии эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2018; 5: 150–4. [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D. Gestageny v terapii endometrioz. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 5: 150–4 (in Russian).]
- Searchable R, Mabrouk M, Frasca C et al. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 94: 464–71.
- Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 93: 52–6.
- Ichikawa M, Akira S, Kaseki H et al. Accuracy and clinical value of an adhesion scoring system: A preoperative diagnostic method using transvaginal ultrasonography for endometriotic adhesion. *J Obstet Gynaecol Res* 2020. DOI: 10.1111/jog.14191
- Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Гимбут В.С. и др. Менеджмент эндометриом. *Гинекология*. 2017; 19 (4): 30–5. [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Gimbut V.S. et al. Management of endometriomas. *Gynecology*. 2017; 19 (4): 30–5 (in Russian).]
- Di Paola V, Manfredi R, Castelli F et al. Detection and localization of deep endometriosis by means of MRI and correlation with the ENZIAN score. *Eur J Radiol* 2015; 84: 568–74.
- Dueholm M, Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 505–12.
- Chapron C, Tosti C, Marcellin L et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod* 2017; 32: 1393–401.
- Bazot M, Lafont C, Rouzier R et al. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92: 1825–33.
- Manganaro L, Vittori G, Vinci V et al. Beyond laparoscopy: 3T magnetic resonance imaging in the evaluation of posterior cul-de-sac obliteration. *Magn Reson Imaging* 2012; 30: 1432–8.
- Ahmad G, Thompson M, Kim K et al. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. Issue 7. Art. No.: CD001298. DOI: 10.1002/14651858.CD001298.pub5
- Leonardi M, Gibbons T, Armour M et al. When to Do Surgery and When Not to Do Surgery for Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2020; 27 (2): 390–407e3. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.10.014
- Дубровина С.О. Современные представления о спаечном процессе. *Доктор.Ру*. 2016; 3 (120): 34–8. [Dubrovina S.O. Sovremennye predstavleniya o spaечnom protsesse. *Doktor.Ru*. 2016; 3 (120): 34–8 (in Russian).]
- Ярмолинская М.И., Дурнева У.И., Сельков С.А. Иммуномодулятор Лонгидаз в комбинированном лечении наружного генитального эндометриоза. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2016; 45: 76–7. [Iarmolinskaja M.I., Durneva U.I., Sel'kov S.A. Immunomodulator Longidaza v kombinirovannom lechenii naruzhnogo genital'nogo endometrioz. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2016; 45: 76–7 (in Russian).]

40. Сулима А.Н., Давыдова А.А., Рыбалка А.Н. и др. Особенности профилактики и лечения спаечного процесса у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Гинекология. 2018; 20 (1): 62–7.

[Sulima A.N., Davydova A.A., Rybalka A.N. et al. Features of the prevention and treatment of adhesions in patients with chronic inflammatory diseases of the pelvic organs. Gynecology. 2018; 20 (1): 62–7 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дубровина Светлана Олеговна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: s.dubrovina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2424-2672

Берлим Юлия Дмитриевна – канд. мед. наук, зав. консультативно-поликлиническим отд-нием ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: juliaberlim@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4582-0988

Александрина Анна Дмитриевна – врач акушер-гинеколог ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: anna221215@inbox.ru

Богунова Дяна Юрьевна – студентка лечебно-профилактического фак-та ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: bogunovadi@yandex.ru

Лесной Максим Николаевич – студент лечебно-профилактического фак-та ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: mx.lesnoy@mail.ru

Svetlana O. Dubrovina – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. E-mail: s.dubrovina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2424-2672

Yuliya D. Berlim – Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University. E-mail: juliaberlim@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4582-0988

Anna D. Alexandrina – obstetrician-gynecologist, Rostov State Medical University. E-mail: anna221215@inbox.ru

Diana U. Bogunova – Student, Rostov State Medical University. E-mail: bogunovadi@yandex.ru

Maxim N. Lesnoy – Student, Rostov State Medical University. E-mail: mx.lesnoy@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Оценка экспрессии гликанов в эпителиальных структурах эндометрия как предиктивный фактор рецептивности эндометрия

М.М. Зиганшина[✉], Н.В. Долгушина, Г.В. Куликова, Н.М. Файзуллина, А.А. Довгань, Н.Ф. Абдурахманова, А.И. Щеголев, А.В. Асатурова, Г.Т. Сухих
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]mmz@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценить гликотип эндометрия в «окно имплантации» у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и разработать критерии оценки рецептивности эндометрия на основе анализа комплексного изменения функциональных групп гликанов в основных эпителиальных структурах эндометрия для использования в клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включены 32 пациентки с бесплодием, проходящие лечение в программах ВРТ. Пайпель-биопсия эндометрия проводилась в период «окна имплантации» в цикле, предшествующем циклу овариальной стимуляции и переноса эмбрионов. С помощью лектиновой гистохимии и иммуногистохимии исследовано содержание гликанов в гликокаликсе поверхностного эпителия (ПЭ) и железистого эпителия (ЖЭ) эндометрия.

Результаты. Выявлены различия в экспрессии маннозобогатых гликанов в ПЭ и N-ацетилгалактозаминтерминированных гликанов в ЖЭ эндометрия и оценена связь экспрессии гликанов, окрашиваемых лектинами: ConA, VVL, UEA-I, SNA, MAL-II, ECL и моноклональными антителами: анти-MECA-79 mAb и анти-LeY mAb в ПЭ и ЖЭ эндометрия у пациенток с бесплодием в зависимости от исхода программы ВРТ. Рассчитанные пороговые уровни экспрессии гликанов и отношение шансов наступления беременности позволили дать характеристики диагностической ценности для исследованных гликомаркеров и разработать критерии оценки рецептивности эндометрия.

Заключение. На основании комплексной оценки гликанов в основных эпителиальных структурах эндометрия в цикле, предшествующем циклу ВРТ, разработаны критерии оценки вероятности наступления беременности, что может повысить эффективность программ ВРТ у пациенток с бесплодием.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, гликотип эндометрия, иммуногистохимия, лектиновая гистохимия, критерии оценки рецептивности эндометрия.

Для цитирования: Зиганшина М.М., Долгушина Н.В., Куликова Г.В. и др. Оценка экспрессии гликанов в эпителиальных структурах эндометрия как предиктивный фактор рецептивности эндометрия. Гинекология. 2020; 22 (6): 38–43. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200490

Original Article

Evaluation of glycan expression in endometrial epithelial structures as a predictive factor for endometrial receptivity

Marina M. Ziganshina[✉], Nataliya V. Dolgushina, Galina V. Kulikova, Nafisa M. Fayzullina, Alina A. Dovgan, Nigora F. Abdurakhmanova, Alexandr I. Shchegolev, Alexandra V. Asaturova, Gennady T. Sukhikh
Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
[✉]mmz@mail.ru

Abstract

Aim. To evaluate the endometrial glycotyp in the "implantation window" in patients with infertility in assisted reproductive technologies (ART) programs and to develop criteria for assessing endometrial receptivity based on the analysis of complex changes in the functional groups of glycans in the main endometrial epithelial to use in clinical practice.

Materials and methods. The study included 32 infertile patients who took part in ART programs. Pipelle endometrial biopsy was performed during the "implantation window" in the cycle preceding the cycle of ovarian stimulation and embryo transfer. Using lectin histochemistry and immunohistochemistry, glycans levels in the glycocalyx of endometrial surface epithelium (SE) and glandular epithelium (GE) was studied.

Results. Differences in the expression of mannose-rich glycans in SE and N-acetylgalactosamine--terminated glycans in the GE of the endometrium were revealed, as well as the link between the expression of lectin staining glycans: ConA, VVL, UEA-I, SNA, MAL-II, ECL and monoclonal antibodies: anti-MECA-79 mAb and anti-LeY mAb in SE and GE of the endometrium in patients with infertility, depending on the outcome of the ART program. The estimated threshold levels in glycan expression and the odds ratio for pregnancy occurrence allow to characterize the diagnostic value for the studied glycomarkers and to develop criteria for assessing endometrial receptivity.

Conclusion. Based on a comprehensive evaluation of glycans in the main endometrial epithelial structures in the cycle preceding the ART cycle, criteria for assessment of the likelihood of pregnancy have been developed, which can increase the effectiveness of ART programs in patients with infertility.

Key words: infertility, assisted reproductive technologies, endometrial glycotyp, immunohistochemistry, lectin histochemistry, criteria for assessment of endometrial receptivity.

For citation: Ziganshina M.M., Dolgushina N.V., Kulikova G.V. et al. Evaluation of glycan expression in endometrial epithelial structures as a predictive factor for endometrial receptivity. Gynecology. 2020; 22 (6): 38–43. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200490

Введение

Актуальность. Имплантация бластоцисты – комплексный, многофакторный процесс, подразумевающий синхронизированное взаимодействие между эмбрионом и эндометрием и определяющийся наличием двух факторов: зуплоидного эмбриона хорошего качества и нормальной рецептивности эндометрия с высоким потенциалом имплантации эмбриона. При наличии эмбрионов хорошего качества, отсутствии гормональных и иммунных нарушений

фактор рецептивности эндометрия становится ведущей причиной бесплодия, определяющей повторные неудачи имплантации в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и неблагоприятные исходы беременности [1–3]. Сложность оценки рецептивности эндометрия заключается в невозможности выполнения инвазивных диагностических процедур в цикле, планируемом для переноса эмбрионов. При этом показатели рецептивности могут претерпевать значительные изменения от цикла к циклу.

Новым и более точным способом прогноза рецептивности эндометрия в цикле зачатия может стать оценка состава гликокаликса (гликотипа) эндометрия. Гликокаликс эндометриального эпителия является зоной первичного контакта с трофэктодермой и «молекулярной границей», которую необходимо преодолеть внедряющемуся эмбриону [4]. Значительный прогресс в понимании изменений гликотипа эндометрия в менструальном цикле и регуляции этих изменений половыми гормонами представлен во множестве исследований, выполненных, в основном на животных моделях [4–8]. Наибольший интерес в аспекте маркеров рецептивности эндометрия представляют глико-маркеры: дифукозилированный гликан Le^Y [9], маннозобогатые гликаны [10] и особенно углеводный лиганд L-селектина MECA-79 [11–14]. Однако диагностическая ценность этих маркеров не подтверждена клинически. Принципиально новым подходом в диагностике является «сигнатурный» подход, основанный на сочетании маркеров, которые выбираются из исследуемой панели.

Цель исследования – комплексная оценка гликотипа эндометрия в период «окна имплантации» у пациенток с бесплодием в зависимости от наступления беременности в программах ВРТ; формирование панели наиболее диагностически ценных глико-маркеров и разработка на основе полученных данных шкалы рецептивности для использования в клинической практике.

Материалы и методы

В проспективное исследование, проводимое в рамках государственного задания «Совершенствование программ вспомогательных репродуктивных технологий при применении инновационных высокотехнологических методик (эмбриологических, клеточных, иммунологических, молекулярно-генетических)» и одобренное комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», включены 32 пациентки, обратившиеся с целью лечения бесплодия с использованием методов ВРТ в период с 2016 по 2018 г. Критериями включения явились нормальный кариотип пациентки и ее партнера, возраст пациенток от 18 до 40 лет, индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 29,9 кг/м² и подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились наличие противопоказаний к ВРТ, выраженная патоспермия у партнера, использование донорских гамет или суррогатного материнства, «бедный» ответ на овариальную стимуляцию, отсутствие blastocyst хорошего качества, а также развитие осложненный ВРТ в изучаемом цикле.

Пациентки стратифицированы на группы в зависимости от наступления беременности: 1-я группа (n=12) – пациентки, у которых наступила беременность, 2-я группа (n=20) – пациентки, у которых беременность не наступила.

На этапе подготовки к программе ВРТ все пациентки проходили обследование согласно Приказу Минздрава России от 30.08.2012 №107н [15]. У всех пациенток в цикле, предшествующем циклу овариальной стимуляции и переноса эмбрионов, в период «окна имплантации» (на 6–8-й день после овуляции, подтвержденной при помощи ультразвукового исследования – УЗИ и тестов на овуляцию, оценивающих пик лютеинизирующего гормона в моче) путем аспирационной пайпель-биопсии из дна полости матки получена ткань эндометрия. Период «окна имплантации» подтверждался датированием эндометрия по Нойсу [16].

На образцах эндометриальной ткани проводилось исследование гликанов с помощью панели растительных лектинов с известной углеводной специфичностью (лектиновая гистохимия) и моноклональных антител к гликанам (иммуногистохимия – ИГХ). В 1-м варианте детектировались функциональные группы гликанов в составе O- и N-гликоконъюгатов, представленных в гликопротеинах и гликолипидах, а во 2-м – конкретные углеводные эпитопы. Для определения гликотипа использованы биотинилированные лектины растительного происхождения: MAL-II (Maackia Amurensis Lectin-II, связывающий α2,3-сиалогликан), SNA (Sambucusnigra Lectin, связывающий α2,6-сиалогли-

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные пациенток
Table 1. Clinical and laboratory data of patients

Параметры	1-я группа (n=12)	2-я группа (n=20)	p-уровень
Возраст, лет**	33,0±3,9	33,2±4,6	0,8779
ИМТ, кг/м ² **	22,3±2,8	22,6±2,7	0,7676
Наружный генитальный эндометриоз*	1 (8,3%)	4 (20%)	0,3788
Миома матки*	2 (16,7%)	8 (40%)	0,1680
Полипы эндометрия в анамнезе*	1 (8,3%)	6 (30%)	0,1511
Длительность бесплодия, лет**	4,7±2,7	8,5±5,3	0,0283
Число беременностей***	1 (0–2,5)	0,5 (0–1,5)	0,4835
Число родов***	0 (0–0,5)	0 (0–0)	0,3603
Число попыток ВРТ в анамнезе***	0,5 (0–2)	0 (0–2)	0,9224
Фолликулостимулирующий гормон, мЕд/мл**	8,2±2,0	7,3±2,7	0,3563
Антимюллеров гормон, нг/мл**	4,8±4,6	3,3±2,7	0,2466
Длительность стимуляции, дни**	9,2±0,9	9,0±1,2	0,6784
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ**	1512,5±371,3	1537,5±532,3	0,8874

*Данные представлены как абсолютные числа и %, χ^2 -тест; **данные представлены как средние ± стандартное отклонение, t-тест; ***данные представлены как медианы с интерквартильным размахом, тест Крускал–Уоллиса.

*Data are presented as absolute numbers and %, χ^2 -test; ** data are presented as means ± standard deviation, t-test; *** data are presented as medians with interquartile range, Kruskal–Wallis test.

каны), ECL (Erythrina Cristagalli Lectin, связывающий терминальные олиголактозаминовые фрагменты в составе N-гликанов комплексного типа), UEA-I (Ulex Europaeus Agglutinin-I, связывающий фукозилированные гликаны), VVL (Vicia Villosa Lectin, связывающий функциональные группы N-ацетилгалактозамина в составе гликанов) и ConA (Concanavalin A, связывающий маннозобогатые гликаны); Vector Labs, USA. Для ИГХ использовались очищенные крысиные антитела к адрессину периферических лимфоузлов мыши, специфически связывающие сульфатированные углеводные эпитопы адрессина (сульфатированные α2,3-сиалогликан), которые являются лигандами L-селектина (анти-MECA-79-антитела, клон MECA-79, BD Pharmingen), и овечьи антитела к антигену, родственному антигенам группы крови Lewis, специфически взаимодействующие с дифукозилированным олигосахаридом [Fucα1-2Galβ1-4(Fucα1-3)GlcNAcβ-R] (анти-Le^Y-антитела, клон LWY/1463, Abcam). Лектиновая гистохимия и ИГХ проводились по протоколу, описанному ранее [16]. Выраженность экспрессии углеводных остатков, связывающихся с лектинами и моноклональными антителами, оценивалась по интенсивности окрашивания продукта реакции в поверхностном эпителии (ПЭ) и железистом эпителии (ЖЭ) эндометрия при помощи системы анализа изображения с применением программного приложения NIS Elements Advanced Research 3.2 program (Laboratory Imaging LTD, Czech Republic).

Оплодотворение ооцитов у всех пациенток осуществлялось методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ). Показатели к ИКСИ, этапы подготовки к ИКСИ, включающие стимуляцию суперовуляции, трансвагинальную пункцию яичников, а также критерии морфологической оценки эмбрионов, переноса эмбриона и регистрации биохимической и клинической беременности аналогичны описанным в предыдущем исследовании [17].

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Статистический анализ проводился с применением χ^2 -теста для сравнения категориальных переменных, t-теста, линейной регрессии или теста Манна–Уитни для сравнения непрерывных данных. Мерой ассоциации для сравнения бинарных данных было скорректированное по конфаундерам отношение шансов (ОШ_{корр}), рассчитанное с помощью метода логистической регрессии. Корреляционный анализ проводился

с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст и ИМТ пациенток сопоставимы в обеих группах ($p > 0,05$). Между группами не выявлено различий в менструальной функции, гравидарности, паритете, параметрах гормонального исследования и соматической заболеваемости. Частота встречаемости гинекологических заболеваний (наружный генитальный эндометриоз, миомы матки, полипы эндометрия в анамнезе) выше в группе пациенток с ненаступившей беременностью. У них также более длительный анамнез бесплодия. При оценке особенностей овариальной стимуляции в программе ИКСИ в группах сравнения не отмечено различий в суммарной дозе гонадотропинов, длительности стимуляции, а также виде препарата для овариальной стимуляции (табл. 1).

Характеристика полученных гамет и эмбрионов выявила значимо более высокое число blastocyst отличного качества у пациенток с наступившей беременностью – среднее число blastocyst на одну пациентку составило 2,5 (1–3) и 0 (0–1,5) в группе, где беременность наступила и не наступила соответственно ($p = 0,0120$). По остальным показателям значимых различий не выявлено.

УЗИ показало, что у пациенток с наступившей в результате переноса эмбрионов беременностью значимо большая толщина эндометрия ($9,6 \pm 1,1$ мм) по сравнению с пациентками, у которых беременность не наступила ($7,0 \pm 1,2$ мм); $p < 0,0001$. У пациенток с толщиной эндометрия ≥ 8 мм беременность наступила в 66,7% случаев (у 12 из 18 человек), тогда как у пациенток с «тонким» эндометрием случаев беременности не зафиксировано (0 из 14 человек); $p = 0,0001$, что соответствует полученным нами ранее данным [17]. При проведении многофакторного анализа методом логистической регрессии с учетом конфаундеров (эндометриоз и число полученных blastocyst) ОШ наступления беременности в зависимости от наличия «тонкого» эндометрия составило 1,47 (95% доверительный интервал – ДИ 1,05–2,5).

При исследовании гликотипа эндометрия окрашенный продукт реакции визуализировался как в ПЭ, так и в ЖЭ эндометрия с различной степенью интенсивности. Анализ содержания гликанов в исследуемых структурах эндометрия проводился в соответствии с двумя подходами:

- 1) отдельно в каждой группе пациенток проводилось внутригрупповое сравнение экспрессии исследуемых гликанов в ПЭ и ЖЭ и определялись корреляционные связи между экспрессией одних и тех же гликанов в исследуемых структурах эндометрия;
- 2) проводилось межгрупповое сравнение экспрессии исследуемых гликанов в гликокаликсе ПЭ и ЖЭ эндометрия у пациенток исследуемых групп.

Первый подход позволил установить повышенную экспрессию исследуемых гликанов в гликокаликсе ПЭ по сравнению с гликокаликсом ЖЭ эндометрия. Наиболее выражена эта закономерность у пациенток 2-й группы. У пациенток 1-й группы экспрессия исследуемых гликанов в подавляющем большинстве случаев сопоставима в обеих эпителиальных структурах эндометрия, что подтверждено при проведении корреляционного анализа и сравнительного анализа в подгруппах с помощью линейного регрессионного анализа. В 1-й группе наблюдалась статистически значимая положительная корреляционная связь средней силы между уровнем экспрессии фукогликанов, окрашиваемых лектином UEA-I, и погранично значимая связь при окрашивании анти-Le^yМАТ в ПЭ и ЖЭ. Во 2-й группе наблюдалась статистически значимая положительная корреляционная связь средней силы между уровнем экспрессии гликанов, окрашиваемых лектинами UEA-I, SNA, VVL, и лектином ECL после преобразования ткани эндометрия ферментом нейраминидазой. Сравнительные результаты окрашивания лектинами и МАТ гликокаликса в ПЭ и ЖЭ эндометрия в 1 и 2-й группах представлены в табл. 2.

Таблица 2. Сравнительные результаты окрашивания лектинами гликокаликса ПЭ и ЖЭ в эндометрии пациенток 1 и 2-й групп
Table 2. Comparative results of staining with lectins of SE and GE glycoalkalix in the endometrium of groups 1 and 2 patients

Лектины/МАТ	ПЭ эндометрия	ЖЭ эндометрия	r	p-уровень
1-я группа (n=12)				
MAL II	0,27±0,10 (0,14–0,52)	0,28±0,07 (0,19–0,43)	0,4564	0,1582
MALII+N	0,15±0,06 (0,10–0,30)	0,14±0,09 (0,05–0,35)	0,3997	0,2232
UEA I	0,27±0,15 (0,08–0,59)	0,22±0,12 (0,10–0,47)	0,6344	0,0266
SNA	0,41±0,07 (0,22–0,51)	0,22±0,09 (0,09–0,41)	0,0525	0,8712
SNA+N	0,32±0,08 (0,21–0,52)	0,16±0,08 (0,06–0,34)	0,3400	0,2795
ECL	0,34±0,11 (0,15–0,52)	0,27±0,15 (0,11–0,62)	-0,0157	0,9614
ECL+N	0,57±0,10 (0,39–0,78)	0,56±0,09 (0,39–0,71)	0,5237	0,0805
VVL	0,24±0,09 (0,10–0,38)	0,18±0,06 (0,09–0,32)	0,3415	0,2773
ConA	0,32±0,06 (0,21–0,42)	0,29±0,06 (0,17–0,40)	0,2919	0,3573
Анти-MECA-79МАТ	0,41±0,11 (0,19–0,65)	0,20±0,07 (0,10–0,31)	0,0983	0,7871
Анти-Le ^y МАТ	0,23±0,07 (0,12–0,35)	0,14±0,07 (0,05–0,27)	0,5659	0,0551
2-я группа (n=20)				
MAL II	0,29±0,08 (0,18–0,47)	0,27±0,09 (0,15–0,45)	0,2314	0,3263
MALII+N	0,15±0,04 (0,09–0,24)	0,10±0,04 (0,04–0,18)	0,2638	0,2611
UEA I	0,22±0,10 (0,06–0,50)	0,17±0,12 (0,05–0,49)	0,5441	0,0160
SNA	0,37±0,09 (0,19–0,51)	0,22±0,08 (0,09–0,38)	0,5064	0,0227
SNA+N	0,34±0,09 (0,14–0,47)	0,19±0,10 (0,07–0,46)	0,4524	0,0452
ECL	0,35±0,10 (0,11–0,51)	0,28±0,11 (0,08–0,42)	0,3423	0,1396
ECL+N	0,54±0,11 (0,24–0,76)	0,56±0,24 (0,27–1,49)	0,5373	0,0145
VVL	0,26±0,09 (0,15–0,46)	0,25±0,12 (0,07–0,53)	0,4773	0,0387
ConA	0,39±0,10 (0,15–0,54)	0,29±0,07 (0,17–0,44)	0,3862	0,1024
Анти-MECA-79МАТ	0,37±0,10 (0,25–0,59)	0,19±0,06 (0,03–0,29)	0,2141	0,3935
Анти-Le ^y МАТ	0,24±0,06 (0,15–0,39)	0,14±0,06 (0,08–0,34)	-0,1927	0,4157

Примечание. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, минимум-максимум, GLM; r – коэффициент корреляции.
Note. Data are presented as mean ± standard deviation, minimum-maximum, GLM; r – correlation coefficient

Второй подход позволил установить, что у пациенток обеих групп экспрессия гликанов в гликокаликсе ПЭ и ЖЭ преимущественно сопоставима. У пациенток с ненаступившей беременностью установлена значимо повышенная экспрессия маннозобогатых гликанов (окраска ConA, $p = 0,0471$) и погранично значимое увеличение экспрессии фрагментов N-ацетилгалактозамина (окраска VVL, $p = 0,0610$) в ПЭ и ЖЭ эндометрия соответственно (см. рисунок).

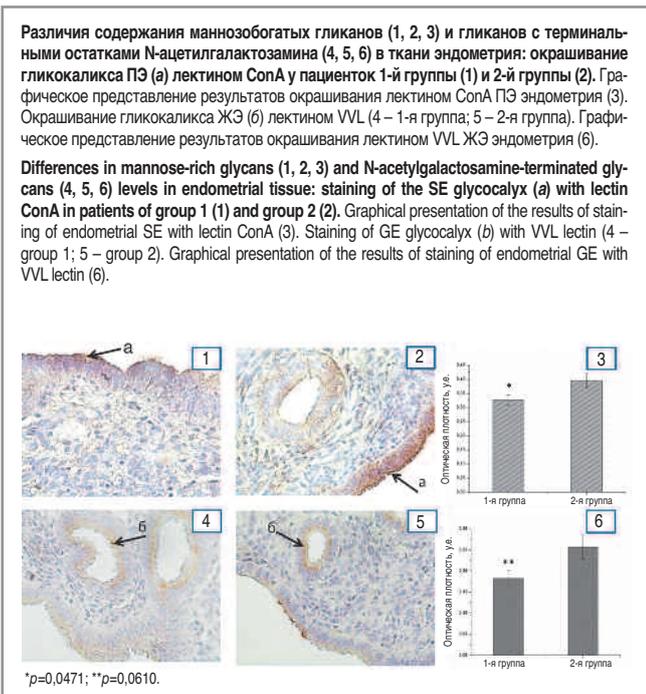
На основании выявленных изменений найдены пороги экспрессии гликанов и составлена шкала рецептивности эндометрия. Оценены пороговые уровни экспрессии, рассчитаны ОШ наступления беременности и даны характеристики диагностической ценности для гликомаркеров: маннозобогатых гликанов (ConA, экспрессия в ПЭ), N-ацетилгалактозаминтерминированных гликанов (VVL, экспрессия в ЖЭ), сульфатированных $\alpha 2,3$ -сиалогликанов МЕСА-79 (анти-MECA-79МАТ, экспрессия в ПЭ), а также дифукозилированного гликана Le^y (анти-Le^yМАТ, разница экспрессии между ПЭ и ЖЭ), $\alpha 2,6$ -сиалогликанов (SNA, разница экспрессии между ПЭ и ЖЭ) и маннозобогатых гликанов (ConA, разница экспрессии между ПЭ и ЖЭ). Данные представлены в табл. 3.

На основании полученных ОШ наступления беременности в зависимости от выявленных гликомаркеров рецептивности разработана шкала рецептивности эндометрия. Для этого округлены и ранжированы рассчитанные ОШ в порядке их возрастания: гликоэпитоп МЕСА-79 в ПЭ – 8,5; маннозобогатые гликаны в ПЭ – 7,5; гликан Le^y между ПЭ и ЖЭ – 6,5; N-ацетилгалактозаминтерминированные гли-

Таблица 3. Пороговые значения экспрессии изучаемых гликомаркеров и характеристика полученных моделей
Table 3. Threshold levels in the studied glycomarkers expression and characteristics of the obtained models

Гликомаркеры	Пороговое значение	ОШ (95% ДИ)	Se, %	Sp, %	AUC, %
Маннозобогатые гликаны (ConA) в ПЭ	0,39	7,50 (1,29–57,92)	83,3	60,0	75,0
GalNAc-терминированные гликаны (VVL) в ЖЭ	0,18	5,57 (1,09–31,18)	75,0	65,0	73,0
Сульфатированный сиалогликан МЕСА-79 в ПЭ	0,42	8,27 (1,32–99,17)	92,8	61,1	78,0
Гликан Le ^y , разница между ПЭ и ЖЭ	0,12	6,30 (1,27–31,90)	64,3	59,4	70,0
α2,6-сиалогликаны (SNA), разница между ПЭ и ЖЭ	0,17	3,67 (1,04–14,94)	75,0	55,0	68,0
Маннозобогатые гликаны (ConA), разница между ПЭ и ЖЭ	0,06	5,57 (1,09–31,18)	75,0	65,0	73,0

Примечание. Se – чувствительность модели, Sp – специфичность модели, AUC – площадь под кривой.
Note. Se – model sensitivity, Sp – model specificity, AUC – area under the curve.



каны в ЖЭ – 5,5; маннозобогатые гликаны между ПЭ и ЖЭ – 5,5; α2,6-сиалогликаны между ПЭ и ЖЭ – 3,5.

Далее мы придали относительный вес каждому из ОШ, начиная с ОШ α2,6-сиалогликанов, приняв его за единицу: ОШ α2,6-сиалогликанов – 1, ОШ N-ацетилгалактозамин-терминированных гликанов – 1,5, ОШ маннозобогатых гликанов между ПЭ и ЖЭ – 1,5, ОШ гликана Le^y – 2, ОШ маннозобогатых гликанов в ПЭ – 2, ОШ гликоэпитопа МЕСА-79 – 2,5 (табл. 4).

Максимальный балл, согласно разработанной шкале, составил 10,5. Поэтому мы допустили, что высокая рецептивность эндометрия будет определяться значением большим или равным медиане распределения, т.е. 5,5. Число баллов менее 5,5 свидетельствует о низкой рецептивности эндометрия.

Обсуждение

Анализ клинико-лабораторных данных позволил установить, что на частоту наступления беременности (ЧНБ) в данной когорте пациенток влияли толщина эндометрия и число полученных бластоцист отличного качества. У пациенток с эндометрием <8 мм, измеренном с помощью УЗИ в период «окна имплантации», и с меньшим числом полученных бластоцист шансы наступления беременности в 1,47 раза ниже, как показано нами ранее [17, 18], что согласуется с данными I. Miwa и соавт. (2009 г.) и других исследователей, которые показали, что толщина эндометрия менее 8 мм значительно снижает ЧНБ [19, 20]. Однако имеются альтернативные исследования, где заявляется об отсутствии влияния толщины эндометрия на ЧНБ [21], что свидетельствует о наличии дополнительных факторов,

Таблица 4. Шкала оценки вероятности наступления беременности на основании гликомаркеров рецептивности
Table 4. Scale for assessing the likelihood of pregnancy based on glycomarkers of receptivity

Гликомаркер рецептивности	Результат	Баллы
МЕСА-79 в ПЭ	≥0,42	2,5
	<0,42	0
Маннозобогатые гликаны в ПЭ	<0,39	2
	≥0,39	0
Le ^y – дельта между ПЭ и ЖЭ	<0,12	2
	≥0,12	0
N-ацетилгалактозаминтерминированные гликаны в ЖЭ	<0,18	1,5
	≥0,18	0
Маннозобогатые гликаны – дельта между ПЭ и ЖЭ	<0,06	1,5
	≥0,06	0
α2,6-сиалогликаны – дельта между ПЭ и ЖЭ	<0,17	1
	≥0,17	0

Примечание. Высокая рецептивность эндометрия – ≥5,5 балла; низкая рецептивность эндометрия – <5,5 балла.
Note. High receptivity of the endometrium – ≥5,5 scores; low receptivity of the endometrium – <5,5 scores.

требующих рассмотрения. В частности, в предварительных исследованиях нами показано, что при «тонком» эндометрии (≤8 мм) изменен гликотип эндометриальной ткани, в частности снижена экспрессия лиганда L-селектина МЕСА-79 (M. Ziganshina и соавт., в печати), что явилось основанием для исследования влияния изменений гликотипа эндометрия на ЧНБ.

Межгрупповой анализ содержания гликанов в основных эпителиальных структурах эндометрия – ПЭ и ЖЭ – выявил у пациенток с ненаступившей беременностью повышение экспрессии гликанов, в частности маннозобогатых гликанов (ConA). Известно, что маннозобогатые гликаны входят в состав не только патогенассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП), сигнализирующих о чужеродных антигенах, но и образуют опасные (ДАМП), которые локализируются на измененных собственных или апоптотических клетках и инициируют активацию макрофагов, естественных киллерных и дендритных клеток, выступая в качестве меток биологической опасности, которую необходимо удалить из организма [22, 23]. Повышенное содержание гликанов, окрашиваемых ConA, отмечалось в постменопаузе при атрофии и гиперплазии эндометрия по сравнению с фертильными женщинами [10]. Изменения экспрессии фукозилированных остатков N-ацетилгалактозамина установлено при эндометриозе III и IV стадий [24]. По-видимому, повышенное содержание маннозобогатых и N-ацетилгалактозаминтерминированных гликанов в эндометрии пациенток с неудачами ВРТ отражает формирование «молекулярных паттернов», подобных ПАМП и ДАМП в эндометрии, как мишеней для локального привлечения иммунных клеток с целью элиминации измененных клеток,

несущих «чужие» или «опасные» антигены, что, по-видимому, не отражает инфекционного процесса, но может быть ассоциировано с молекулярными изменениями вследствие развития атрофических процессов в эндометрии или прелеченного эндометриоза.

Свидетельством измененных паттернов гликозилирования в эндометриальной ткани пациенток с ненаступившей беременностью являются выявленные отличия в корреляционных зависимостях между экспрессией ряда гликанов в ПЭ и ЖЭ в исследуемых группах, что может отражать патологические изменения ткани, которая циклически изменяется под действием гормонов. Известно, что глико-тип эндометрия регулируется половыми гормонами, и описаны пики – максимумы и спады – минимумы экспрессии различных гликанов в период «окна имплантации» [25, 26]. Поскольку гормональный статус пациенток, включенных в исследование, был стабильным от цикла к циклу и не различался между группами, по-видимому, разный характер корреляционных связей между содержанием гликанов в эпителиальных структурах эндометрия в каждой из групп исследования имеет патофизиологическое значение и влияет на рецептивность. Этот вывод представляется важным, поскольку при межгрупповом сравнении выявлены различия всего по двум гликанам (из них один – погранично значимый), а анализ взаимосвязей выявил комплексные изменения в ткани, которые не учитывались в предшествующих подобных исследованиях. Если корреляционные связи в экспрессии фукозилированных гликанов (окраска UEА-I) выявляются в обеих группах, то только в группе с наступившей беременностью выявляется корреляционная связь в экспрессии Le^Y в эпителиальных структурах эндометрия, что в первом случае свидетельствует о наличии единообразных изменений в эндометрии у всех пациенток, а во втором – об измененном паттерне экспрессии. Очевидно, гликану Le^Y отводится особая роль в межклеточных контактах, поскольку он входит в состав углеводных цепей αβ3 интегрина – ключевого белка, экспрессируемого эндометриальным эпителием в секреторную фазу цикла [27]. Установлено, что блокирование экспрессии Le^Y нарушает процессы роста, пролиферации и дифференцировки клеток, поскольку связано с угнетением DAG/PKC сигнального пути, что указывает на функцию гликана Le^Y как регуляторной и сигнальной молекулы [28]. Вследствие этого отсутствие взаимосвязи в экспрессии одного из ключевых гликанов в эпителиальных структурах эндометрия, по-видимому, имеет патофизиологическое значение. Напротив, выявленные корреляционные связи в группе с ненаступившей беременностью являются свидетельством измененных паттернов экспрессии в двух эпителиальных структурах α2,6-сиалогликанов и N-ацетилгалактозаминтерминированных гликанов, что, возможно, свидетельствует о смещении «окна имплантации». Поскольку используемое в настоящее время датирование эндометрия по критериям Нойса не является оптимальным методом оценки рецептивности, то выявленные особенности гликотипа эндометрия в «окно имплантации», несомненно, требуют дальнейших исследований. Авторы выражают надежду на то, что разработанные шкалы рецептивности будут апробированы, результаты обобщены в большом числе специализированных клиник, чтобы в дальнейшем широко использовать их для оценки рецептивности эндометрия в клинической практике для ведения пациенток с бесплодием.

Заключение

Основным итогом данного исследования является разработанная шкала рецептивности эндометрия, учитывающая комплексные изменения экспрессии гликанов гликокаликса основных эпителиальных структур эндометрия в цикле, предшествующем циклу ВРТ, что позволяет характеризовать истинное функциональное состояние эндометрия, поскольку влияние различных препаратов для стимуляции суперовуляции остается за пределами цикла исследования. Использование шкалы рецептивности, несомненно, должно быть апробировано множеством клиник, что повысит цен-

ность предлагаемого подхода и позволит ввести новые критерии оценки рецептивности эндометрия в дальнейшем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено в рамках госзадания №АААА-А18-118053190022-8.

Funding. The study was carried out as a part of state assignment No. АААА-А18-118053190022-8.

Литература/References

1. Strowitzki T, Germeyer A, Popovici R, von Wolff M. The human endometrium as a fertility-determining factor. *Hum Reprod Update* 2006; 12 (5): 617–30. DOI: 10.1093/humupd/dml033
2. Oron G, Hirsch L, Rona S et al. Endometrial thickness of less than 7.5 mm is associated with obstetric complications in fresh IVF cycles: a retrospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 2018; 37 (3): 341–8. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.05.013
3. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16 (1): 1–18. DOI: 10.1186/s12958-018-0414-2
4. Зиганшина М.М., Абдурахманова Н.Ф., Павлович С.В. и др. Гликом эндометрия в менструальном цикле и рецептивность эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2017; 17–24. DOI: 10.18565/aig.2017.12.17-24 [Ziganshina M.M., Abdurakhmanova N.F., Pavlovich S.V. et al. Endometrial glycome in the menstrual cycle and endometrial receptivity. *Obstet Gynecol*. 2017; 17–24. DOI: 10.18565/aig.2017.12.17-24 (in Russian).]
5. Carson DD. The glycobiology of implantation. *Front Biosci* 2002; 7 (1): 1535–44. DOI: 10.2741/a858
6. Clark GF. Functional glycosylation in the human and mammalian uterus. *Fertil Res Pract* 2015; 1 (1): 1–12. DOI: 10.1186/s40738-015-0007-0
7. Aplin JD. Glycans as biochemical markers of human endometrial secretory differentiation. *J Reprod Fertil* 1991; 92 (2): 525–41. DOI: 10.1530/jrf.0.0920525
8. Aplin JD. Embryo implantation: The molecular mechanism remains elusive. *Reprod Biomed Online* 2006; 13 (6): 833–9. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)61032-2
9. Gu J, Sui LL, Cui D et al. Effects of LeY glycan expression on embryo implantation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 3327–35.
10. Noci I, Gheri G, Gheri Bryk S et al. Aging of the human endometrium: Peri-implantation phase endometrium does not show any age-dependent variation in lectin binding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 64 (1): 11–21. DOI: 10.1016/0301-2115(95)02245-7
11. Nejatbakhsh R, Kabir-Salmani M, Dimitriadis E et al. Subcellular localization of L-selectin ligand in the endometrium implies a novel function for pinopodes in endometrial receptivity. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10 (1): 1. DOI: 10.1186/1477-7827-10-46
12. Margarit L, Gonzalez D, Lewis PD et al. L-Selectin ligands in human endometrium: Comparison of fertile and infertile subjects. *Hum Reprod* 2009; 24 (11): 2767–77. DOI: 10.1093/humrep/dep247
13. Foulk RA, Zdravkovic T, Genbacev O, Prakobphol A. Expression of L-selectin ligand MECA-79 as a predictive marker of human uterine receptivity. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24 (7): 316–21. DOI: 10.1007/s10815-007-9151-8
14. Wang B, Sheng JZ, He RH et al. High expression of L-selectin ligand in secretory endometrium is associated with better endometrial receptivity and facilitates embryo implantation in human being. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60 (2): 127–34. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2008.00604.x
15. Приказ Минздрава России №107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаний и ограничений к их применению». 2012. [Приказ Минздрава России no. 107n ot 30 avgusta 2012 g “O porjadke ispol’zovaniya vspomogatel’nyh reproduktivnyh tehnologij, protivopokazaniyah i ogranichenijah k ih primeneniju”. 2012 (In Russian).]
16. Ziganshina MM, Kulikova GV, Fayzullina NM et al. Expression of fuco-sylated glycans in endothelial glycocalyxes of placental villi at early and late fetal growth restriction. *Placenta* 2020; 90: 98–102. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.12.005
17. Куликова Г.В., Абдурахманова Н.Ф., Файзуллина Н.М. и др. Рецептивность «тонкого» эндометрия у пациенток в программах вспо-

- могательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2019; 100–7.
[Kulikova G.V., Abdurakhmanova N.F., Fayzullina N.M. et al. Receptivity of thin endometrium in patients undergoing assisted reproduction. *Obstet Gynecol*. 2019; 100–7 (in Russian).]
18. Абдурахманова Н.Ф., Гвоздева А.Д., Зиганшина М.М., Долгушина Н.В. Результаты программ ВРТ у пациенток с «тонким» эндометрием. *Гинекология*. 2019; 21 (1): 23–27. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190232
[Abdurakhmanova N.F., Gvozdeva A.D., Ziganshina M.M., Dolgushina N.V. The results of assisted reproductive technology programs in patients with “thin” endometrium. *Gynecology*. 2019; 21 (1): 23–7. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190232 (in Russian).]
 19. Miwa I, Tamura H, Takasaki A et al. Pathophysiologic features of “thin” endometrium. *Fertil Steril* 2009; 91 (4): 998–1004. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.029
 20. Takasaki A, Tamura H, Taketani T et al. A pilot study to prevent a thin endometrium in patients undergoing clomiphene citrate treatment. *J Ovarian Res* 2013; 6 (1): 6–10. DOI: 10.1186/1757-2215-6-94
 21. Weiss NS, van Vliet MN, Limpens J et al. Endometrial thickness in women undergoing IUI with ovarian stimulation. How thick is too thin? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2017; 32 (5): 1009–18. DOI: 10.1093/humrep/dex035
 22. Rabinovich GA, Croci DO. Regulatory circuits mediated by lectin-glycan interactions in autoimmunity and cancer. *Immunity* 2012; 36 (3): 322–35. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.03.004
 23. Kane N, Kelly R, Saunders PTK, Critchley HOD. Proliferation of uterine natural killer cells is induced by human chorionic gonadotropin and mediated via the mannose receptor. *Endocrinology* 2009; 150 (6): 2882–8. DOI: 10.1210/en.2008-1309
 24. Miller DL, Jones CJP, Aplin JD, Nardo LG. Altered glycosylation in peri-implantation phase endometrium in women with stages III and IV endometriosis. *Hum Reprod* 2010; 25 (2): 406–11. DOI: 10.1093/humrep/dep401
 25. Miravet-Valenciano JA, Rincon-Bertolin A, Vilella F, Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27 (3): 187–92. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000173
 26. Gu J, Isaji T, Xu Q et al. Potential roles of N-glycosylation in cell adhesion. *Glycoconj J* 2012; 29 (8–9): 599–607. DOI: 10.1007/s10719-012-9386-1
 27. Lessey BA. Adhesion molecules and implantation. *J Reprod Immunol* 2002; 55 (1–2): 101–12. DOI: 10.1016/S0165-0378(01)00139-5
 28. Li Y, Ma K, Sun P et al. LeY oligosaccharide upregulates DAG/PKC signaling pathway in the human endometrial cells. *Mol Cell Biochem* 2009; 331 (1–2): 1–7. DOI: 10.1007/s11010-009-0137-y

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Зиганшина Марина Михайловна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mmz@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1578-8403

Долгушина Наталья Витальевна – д-р мед. наук, зам. дир. – рук. Департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-1116-138X

Куликова Галина Викторовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. 2-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: g_kulikova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-0594-955X

Файзуллина Нафиса Мунаваровна – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_fayzullina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-1804-8523

Довгань Алина Анатольевна – аспирант отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: lina.dovgan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4927-3590

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

Щеголев Александр Иванович – д-р мед. наук, зав. 2-м патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_shchegolev@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-2111-1530

Асатурова Александра Вячеславовна – д-р мед. наук, зав. 1-м патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_asaturova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-8739-5209

Сухих Геннадий Тихонович – акад. РАН, д-р мед. наук, дир. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: g_sukhikh@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7712-1260

Marina M. Ziganshina – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mmz@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1578-8403

Nataliya V. Dolgushina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-1116-138X

Galina V. Kulikova – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: g_kulikova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-0594-955X

Nafisa M. Fayzullina – Cand. Sci. (Chem.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_fayzullina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-1804-8523

Alina A. Dovgan – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: lina.dovgan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4927-3590

Nigora F. Abdurakhmanova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: abd.nigora@yandex.ru

Alexandr I. Shchegolev – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_shchegolev@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-2111-1530

Alexandra V. Asaturova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_asaturova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-8739-5209

Gennady T. Sukhikh – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: g_sukhikh@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7712-1260

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Результаты лечения бесплодия с использованием методов ВРТ у больных, перенесших миомэктомию: факторы риска повторных неудачных программ ВРТ

И.Ф. Козаченко[✉], В.Ю. Смольникова, Л.В. Адамян

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

[✉]irenakozachenko@rambler.ru

Аннотация

Цель. Оценить результаты лечения больных с миомой матки и бесплодием с неэффективными программами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в анамнезе и выявить возможные факторы риска повторных неудач ВРТ.

Материалы и методы. Провели обследование и хирургическое лечение 510 пациенток с миомой матки и бесплодием перед проведением программы ВРТ. Миомэктомию выполнена различными доступами: лапароскопическим – у 250 больных, лапаротомным – у 70, гистероскопическая миомэктомию – у 100, сочетанным доступом (лапароскопическим и гистероскопическим) – у 90 женщин.

Результаты. Первичное бесплодие отметили у 38,0%, вторичное – у 62,0% пациенток. Средняя продолжительность бесплодия составила 4,4±1,9 года. ВРТ в анамнезе – у 54,5% пациенток. За период наблюдения до 2 лет рецидивы миомы матки – у 24,3% женщин. После проведения оперативного лечения и последующей программы ВРТ беременность наступила у 44,3% пациенток. Беременности завершились родами в 58,8% случаев, что превышало суммарную долю (41,6%) неблагоприятных исходов беременности (внематочная беременность, аборт, самопроизвольные выкидыши в различные сроки) в 1,4 раза.

Заключение. Факторами риска повторных неудач ВРТ у больных, перенесших миомэктомию, являются: возраст старше 40 лет; длительность бесплодия более 5 лет и наличие 3 и более неэффективных попыток экстракорпорального оплодотворения в анамнезе; наличие ранее перенесенных оперативных вмешательств, таких как эмболизация маточных артерий и фокусированная ультразвуковая абляция; наличие субмукозной миомы, доминантного узла, расположенного близко к полости матки, и миоматозных узлов с признаками нарушения кровоснабжения; сочетание миомы матки с наружным генитальным эндометриозом и хроническим эндометритом.

Ключевые слова: миома матки, миомэктомию, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, неудачные программы ВРТ.

Для цитирования: Козаченко И.Ф., Смольникова В.Ю., Адамян Л.В. Результаты лечения бесплодия с использованием методов ВРТ у больных, перенесших миомэктомию: факторы риска повторных неудачных программ ВРТ. Гинекология. 2020; 22 (6): 44–49. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200491

Original Article

Results of infertility treatment using ART methods in patients who underwent myomectomy: risk factors for repeated unsuccessful ART programs

Irena F. Kozachenko[✉], Veronika Yu. Smolnikova, Leila V. Adamyan

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

[✉]irenakozachenko@rambler.ru

Abstract

Aim. To evaluate the results of treatment of patients with uterine fibroids and infertility with ineffective art programs in the anamnesis and to identify possible risk factors for repeated art failures.

Materials and methods. 510 patients with uterine fibroids and infertility were examined and surgically treated prior to the ART program. Myomectomy was performed using various approaches: laparoscopic access in 250 patients, laparotomic access in 70 patients, hysteroscopic myomectomy in 100 patients, and combined access (laparoscopic and hysteroscopic) in 90 women.

Results. Primary infertility was observed in 38.0%, secondary – in 62.0% of patients. The average duration of infertility was 4.4±1.9 years. ART had in history 54.5% of patients. During the follow-up period up to 2 years, 24.3% of women had recurrent uterine fibroids. After carrying out of surgical treatment and the following ART pregnancy was achieved in 44.3% of patients. Pregnancies ended in childbirth in 58.8% of cases, which exceeded the total share (41.6%) of adverse pregnancy outcomes (ectopic pregnancy, abortions, spontaneous miscarriages at various times) by 1.4 times.

Conclusion. Risk factors for repeated ART failures in patients who have undergone myomectomy are: age over 40 years; duration of infertility for more than 5 years and the presence of 3 or more ineffective IVF attempts in the history; the presence of previous surgical interventions such as uterine artery embolization and FUS-ablation; the presence of submucous fibroids, a dominant node located close to the uterine cavity and myoma with signs of blood supply disorders; the combination of uterine fibroids with external genital endometriosis and chronic endometritis.

Key words: uterine fibroids, myomectomy, infertility, IVF, failed art programs.

For citation: Kozachenko I.F., Smolnikova V.Yu., Adamyan L.V. Results of infertility treatment using ART methods in patients who underwent myomectomy: risk factors for repeated unsuccessful ART programs. Gynecology. 2020; 22 (6): 44–49. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200491

Введение

Самой распространенной доброкачественной опухолью у женщин в репродуктивном возрасте остается миома матки, занимающая второе место в структуре гинекологических заболеваний [1]. В репродуктивном возрасте миома встречается у 30–35% пациенток, а при применении дополнительных методов обследования частота диагностики миомы возрастает до 77% [2]. Первичное бесплодие выявляется у 20–25%, вторичное – у 35–50%

пациенток с миомой матки, а частота невынашивания беременности в 2–3 раза выше по сравнению с женщинами без миомы [3].

Наблюдается устойчивая тенденция к «омоложению» миомы матки, кроме того, планирование и рождение детей происходит в более старшем возрасте, что обуславливает необходимость выполнения органосохраняющих операций с тем, чтобы сохранить или восстановить репродуктивную функцию у этого контингента женщин [4].

Проведение миомэктомии показано пациенткам с миомой матки, не реализовавшим свою репродуктивную функцию и/или желающим сохранить матку. Также миомэктомия показана пациенткам с бесплодием и невынашиванием беременности, у которых не выявили других причин указанных состояний, кроме миомы матки [5]. Доказано, что проведение миомэктомии способствует в дальнейшем зачатию у ранее бесплодных женщин, улучшает течение и исходы беременности, в том числе наступившей в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [6, 7].

Необходимо отметить, что частота рецидива миомы матки в среднем составляет, по данным разных исследований, до 23%, при этом в 5% возникает необходимость проведения повторного оперативного вмешательства [8].

Несмотря на многочисленные работы, в настоящее время нет единого мнения о влиянии миомы матки на результаты программы ВРТ, и причины снижения их эффективности при миоме матки до конца не определены.

Рядом исследователей в качестве возможных причин предположены следующие: нарушение сократимости миометрия; аномальное кровоснабжение матки; дисциркуляторные изменения; истончение и атрофия эндометрия; повышенная концентрация провоспалительных цитокинов, что может нарушать имплантацию эмбриона; нарушение архитектоники переходной зоны; нарушение миграции гамет; локальные гормональные и рецепторные нарушения [9, 10].

В настоящее время консенсус достигнут в отношении субмукозных и интрамуральных миом, деформирующих полость матки, которые достоверно снижают частоту наступления беременности в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [11]. В то же время данные литературы относительно влияния интрамуральных и субсерозных миом на исход программ ВРТ остаются противоречивыми.

В литературе обсуждается роль миомы матки при неэффективных циклах ЭКО. В одной из обзорных статей [9] проведен подробный анализ литературы, посвященной эффективности методов ВРТ у пациенток с миомой матки, в частности после перенесенной миомэктомии.

Несмотря на наличие многочисленных данных о негативном влиянии миомы матки на результативность программ ВРТ, положительное влияние миомэктомии до конца не доказано. Во многом это связано с недостаточным количеством проспективных исследований по данной проблеме. В большинстве работ [12] оценивается лишь естественная фертильность после миомэктомии, при этом показано, что беременность наступает у каждой второй прооперированной пациентки.

Цель исследования – оценка результатов лечения больных с миомой матки в сочетании с бесплодием с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе и выявление возможных факторов риска повторных неудач.

Материалы и методы

На первом этапе исследования в отделении оперативной гинекологии (руководитель – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Л.В. Адамян) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» провели обследование и хирургическое лечение 510 пациенток с миомой матки и бесплодием перед проведением программы ЭКО в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова (руководитель – доктор медицинских наук, профессор Е.А. Калинина).

Все пациентки, включенные в исследование, в рамках подготовки к программе ЭКО прошли клинико-лабораторное обследование в соответствии с приказом Минздрава России от 30.09.2012 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Миомэктомия выполнена различными доступами: лапароскопическим (ЛС) – у 250 больных, лапаротомным (ЛТ) – у 70, гистерорезектоскопическим (ГРС) – у 100, сочетанным доступом (ЛС и ГРС) – у 90 женщин.

Пациентки, включенные в исследование, проходили лечение от бесплодия методом ЭКО (ЭКО + интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида – ИКСИ) с контролируемой стимуляцией функции яичников и переносом в полость матки нативных эмбрионов или в цикле с переносом в полость матки ранее криоконсервированных эмбрионов (криопротокол). Стимуляция функции яичников выполнялась с использованием препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Триггер овуляции вводился при наличии лидирующих фолликулов диаметром 17 мм и более. В качестве триггера овуляции использовался препарат хорионического гонадотропина. Перенос 1 blastocysts хорошего качества (по классификации D. Gardner и W. Schoolcraft) осуществляли на 5-е сутки после проведения трансвагинальной пункции яичников. При подъеме уровня хорионического гонадотропина в сыворотке крови через 14 дней после переноса эмбриона в полость матки регистрировали биохимическую беременность, а при визуализации плодного яйца в полости матки через 21 день после переноса эмбриона – клиническую беременность.

Статистический анализ полученных данных производили с использованием программного обеспечения MS Office Excel и Statistica 10.0 (США) с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Для определения нормальности распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение (стандартное отклонение), для их сравнения использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для математического выражения влияния переменных, рассматриваемых в качестве факторов риска, на исход программы ЭКО использовали отношение шансов (ОШ), с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

Анализ клинико-анамнестических данных и результатов инструментального обследования 510 пациенток с миомой матки и бесплодием показал, что средний возраст пациенток составил $36,2 \pm 5,68$ года. Большинство пациенток (44,7%) относились к возрастной категории 31–40 лет.

Основные жалобы больных с миомой матки, включенных в исследование: бесплодие (100%), обильные (73,1%), длительные (54,9%), болезненные (13,9%) менструации, нарушение функции тазовых органов (22,2%).

Средняя длительность менструации составила $4,8 \pm 1,2$ дня. Отмечено статистически достоверное преобладание числа женщин с обильными менструациями (73,1%).

Из ранее перенесенных гинекологических заболеваний наиболее часто у больных с миомой матки имели место сальпингоофорит – в 44,5%, наружный генитальный эндометриоз – в 25,9%, хронический эндометрит – в 24,3% случаев и полипы эндометрия – в 19,2% случаев. В среднем каждая пациентка с миомой матки и бесплодием имела от 1 до 2 перенесенных гинекологических заболеваний в анамнезе.

Оперативные вмешательства в анамнезе по поводу различных гинекологических заболеваний отмечены у 92,7% из включенных в исследование 510 пациенток с миомой матки. Чаще всего (65%) отмечали наличие в анамнезе гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания эндометрия и эндоцервикса. Операции по поводу миомы матки ранее уже перенесли 19,7% женщин: миомэктомия выполнена у 13% пациенток, эмболизация маточных артерий (ЭМА) – у 3,7%, фокусированная ультразвуковая (ФУЗ) абляция – у 2,9%.

Все пациентки, включенные в исследование, страдали бесплодием, из них первичным – 38,0%, вторичным – 62,0%. Средняя продолжительность бесплодия составила $4,4 \pm 1,9$ года, при этом у большинства пациенток (51%) дли-

тельность бесплодия – от 3 до 5 лет, а длительность бесплодия более 5 лет отмечена у 30% пациенток.

Попытки ЭКО в анамнезе у более 1/2 (54,5%) пациенток с миомой матки, среднее количество попыток ВРТ составило 3,4±1,3. У большинства пациенток (84%) проводились неоднократные попытки ВРТ с целью преодоления бесплодия, 2–3 раза – у 55,8%, более 3 попыток ВРТ – у 29,1% женщин. Неудачные попытки в анамнезе – у 167 (58%) из 288 женщин, в большинстве (43,7%) случаев 3 и более неудачные попытки ЭКО в анамнезе.

Анализ репродуктивного анамнеза пациенток с миомой матки и вторичным бесплодием до оперативного лечения показал, что среднее число беременностей составило 2,0–0,8. У пациенток с миомой матки до оперативного лечения отмечали статистически значимо меньшее число (39,5%) беременностей, завершившихся родами, по сравнению с числом случаев неблагоприятного завершения беременности (60,5%: аборт, самопроизвольные выкидыши, внематочные беременности). Наступление беременности после проведения программ ВРТ в анамнезе отмечали в 22,3% случаев от общего числа всех беременностей в анамнезе (139 из 622), при этом необходимо отметить низкую частоту родов (20,9%) и высокую частоту (79,1%) неблагоприятных исходов беременности (аборт, самопроизвольные выкидыши, внематочные беременности).

Большинство беременностей, наступивших после ранее проведенных программ ВРТ (43,9%), завершились самопроизвольными выкидышами в различные сроки.

Перед операцией всем пациенткам провели бимануальное влагалищное исследование и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, а также магнитно-резонансную томографию пациенткам с перенесенными ранее оперативными вмешательствами по поводу миомы матки (ЭМА, ФУЗ-абляция, миомэктомия).

Размеры матки с узлами миомы колебались от 8 до 25 нед беременности. У большинства пациенток (81%) – размер матки до 15 нед условной беременности, у остальных пациенток (19%) – 16 нед и более.

Показаниями к оперативному вмешательству у больных с миомой матки служили характерные клинические проявления заболевания: обильные (73,1%) и длительные (54,9%) менструации, боли в нижних отделах живота (39%), отмеченный рост миоматозных узлов (29,2%), большие размеры миоматозных узлов или матки (25,8%), в том числе в сочетании с нарушением функции тазовых органов (22,2%).

В ходе операций помимо оценки количества миоматозных узлов, их расположения и размеров, объема интраоперационной кровопотери, длительности операции нами выделены некоторые особенности (тип субмукозного узла, интралигаментарное и перешеечное расположение узла миомы, повышенная кровоточивость тканей, нарушение кровоснабжения в узле, вскрытие полости матки, наличие конгломерата узлов, наличие спаечного процесса). Так, интралигаментарное расположение миоматозных узлов отмечали у 24% оперированных женщин, перешеечное расположение – у 26,3%, признаки нарушения кровоснабжения в узлах – у 9,6%, наличие узлов $\geq 15,0$ см в диаметре – у 13,9%, вскрытие полости матки при вылуцивании миоматозных узлов – у 21,8%, наличие конгломератов узлов – у 19,2%, повышенная кровоточивость тканей – у 14,3%, спаечный процесс в малом тазу – у 10,6%.

Мы придерживались техники двухрядного послойного восстановления целостности стенки матки вне зависимости от использовавшегося для миомэктомии доступа (ЛС или ЛТ). В раннем послеоперационном периоде при УЗИ рубец определялся в виде ложа неоднородной экоструктуры с гиперэхогенными линейными включениями (шовный материал). Ложе удаленного узла при последующем исследовании визуализировалось в периоде от 3 до 6 мес (в зависимости от размеров узла) и постепенно уменьшалось в размерах. При миомэктомии со вскрытием полости матки рубец визуализировался в виде тонкой экзогенной структуры, соединяющей полость матки с серозной оболочкой.

В послеоперационном периоде проводилась стандартная терапия, направленная на профилактику инфекционных и тромбоземболических осложнений, лечение анемии, симптоматическая терапия, физиотерапия, ранняя активизация больных. Серьезных осложнений в послеоперационном периоде не отмечено. Через 1 мес после оперативного лечения пациентки приглашались на контрольный осмотр.

Результаты хирургического лечения (рецидив заболевания, реализация репродуктивной функции, течение беременности) отслеживались в сроке до 2 лет после миомэктомии.

За период наблюдения до 2 лет рецидивы миомы матки выявлены у 24,3% женщин, из них рецидивы миомы матки после лапаротомии – у 28,6%, после лапароскопии – у 23,6%, после гистерорезектоскопии – у 19% и при сочетанном эндоскопическом вмешательстве – у 28,8% пациенток, достоверно значимых различий по группам мы не выявили.

Планирование беременности разрешалось через 3 мес в группе гистерорезектоскопической миомэктомии и через 6–8 мес – в остальных группах. Все пациентки повторно консультированы репродуктологом, проведены программы ВРТ. Пациенткам, включенным в исследование, проводилось лечение бесплодия методом ЭКО+ИКСИ с контролируемой стимуляцией функции яичников и переносом в полость матки нативных эмбрионов (300 женщин – 58,8%) или в криопотоколе (210 пациенток – 41,2%).

После проведения оперативного лечения и последующей программы ЭКО беременность наступила у 226 (44,3%) пациенток: суммарно большая частота наступления беременности зарегистрирована в группе миомэктомий, выполненных эндоскопическим доступом (45%) по сравнению с числом беременностей в группе миомэктомий, выполненных ЛТ-доступом (40,0%). В большинстве случаев беременности завершились родами (58,8%), что превышало суммарную долю (41,6%) неблагоприятных исходов беременности (внематочная беременность, аборт, самопроизвольные выкидыши в различные сроки) в 1,4 раза.

Нами проведен анализ клинико-анамнестических данных и результатов лечения пациенток с 2 и более неэффективными попытками ВРТ в анамнезе, а также выявление возможных факторов риска повторных неудач ВРТ. По данным нашего исследования, 2 и более неэффективные попытки ВРТ отмечены у 135 из 288 пациенток с наличием ВРТ в анамнезе (46,9%). Пациентки ретроспективно разделены на 2 группы в зависимости от результатов программы ЭКО, проведенной после оперативного лечения. В группу А вошли 59 пациенток с отсутствием беременности после проведенной программы ВРТ, в группу Б – 76 женщин с наступившей после использования методов ВРТ и подтвержденной при УЗИ беременностью в результате ВРТ.

Перенос эмбриона в цикле стимуляции использовался у 33 (55,9%) пациенток группы А и у 39 (51,3%) пациенток группы Б, криопотокол проводился 26 (44,1%) пациенткам группы А и 37 (48,7%) пациенткам группы Б.

Среди пациенток с 2 и более неэффективными попытками ЭКО отмечено преобладание числа женщин старше 30 лет (114 из 135, что составило 84%). Также при сравнении групп А и Б отмечено статистически значимое преобладание числа пациенток в возрасте 40 лет и старше в группе женщин с неэффективной попыткой ВРТ после проведенного оперативного лечения: 23 (38,9%) и 16 (21,1%) соответственно, $p < 0,01$; средний возраст также статистически значимо больше (37,4±5,27 и 35,1±4,87 года соответственно, $p < 0,01$).

Исходя из полученных данных, возраст женщины старше 40 лет при вступлении в программу ВРТ оказался фактором риска нескольких неблагоприятных исходов у больных с миомой матки (ОШ 2,4, 95% ДИ 1,1–5,1).

Жалобы не различались между группами.

Анализ структуры перенесенных соматических заболеваний и оперативных вмешательств не выявил различий между группами: наиболее частые экстрагенитальные заболевания – заболевания органов пищеварения и дыхания, а наиболее частая операция в анамнезе – аппендэктомия.

Таблица 1. Характеристика репродуктивной функции пациенток с миомой матки с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе
Table 1. Characteristics of the reproductive function of patients with uterine fibroids and a history of ineffective IVF attempts

	Группа А (n=59)		Группа Б (n=76)		
	абс.	%	абс.	%	
Первичное бесплодие	19	32,2	21	27,6	
Вторичное бесплодие	40	67,7	55	72,3	
Средняя продолжительность бесплодия	5,64±2,81*		4,61±2,48*		
Длительность бесплодия (лет)	1–2	10	16,9	16	21,0
	3–5	15	25,4	30	39,9
	>5	34	57,6*	30	39,9
Среднее кол-во неэффективных попыток ВРТ	4,57±1,56		4,10±1,55		
Количество неэффективных попыток ВРТ	2–3	11	48,3	26	34,2
	>3	48	81,3*	50	65,8*

*Здесь и далее в табл. 2: $p < 0,05$.

По характеристикам менструального цикла пациентки сравнимых групп достоверно не отличались: возраст менархе составил $12,5 \pm 1,4$ года, длительность менструального цикла – в среднем $28,8 \pm 0,9$ дня, продолжительность менструаций – $4,8 \pm 1,2$ дня.

При анализе показателей **репродуктивной функции** выявлено следующее (табл. 1): статистически значимо большая длительность бесплодия ($5,64 \pm 2,81$ и $4,61 \pm 2,48$ года соответственно, $p < 0,05$), а также преобладание доли женщин с длительностью бесплодия более 5 лет (57,6 и 39,9% соответственно, $p < 0,05$) и доли пациенток с 3 и более неэффективными попытками ВРТ (81,3 и 65,8% соответственно, $p < 0,05$) в группе с неэффективной текущей программой ВРТ по сравнению с группой с наступившей беременностью.

Как свидетельствуют приведенные в табл. 1 данные, длительность бесплодия более 5 лет (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,0–4,2) и наличие 3 и более неэффективных попыток ЭКО в анамнезе (ОШ 2,3, 95% ДИ 1,0–5,1) явились факторами риска повторных неблагоприятных исходов при использовании методов ВРТ у больных с миомой матки.

Из ранее перенесенных гинекологических заболеваний наиболее часто у больных с миомой матки имели место сальпингофорит, наружный генитальный эндометриоз, хронический эндометрит и полипы эндометрия (22,9, 42,2, 22,2 и 38,5% соответственно), в среднем каждая пациентка с миомой матки и бесплодием имела от 1 до 2 перенесенных гинекологических заболеваний в анамнезе. При этом статистически значимо чаще в группе с неудачной попыткой ВРТ после оперативного вмешательства (группа А) отмечено наличие наружного генитального эндометриоза (52,5 и 34,5% соответственно, $p < 0,05$) и эндометрита (30,5 и 15,8% соответственно, $p < 0,05$) по сравнению с группой Б.

Наличие наружного генитального эндометриоза (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,1–4,3) и эндометрита (ОШ 2,3, 95% ДИ 1,0–5,4) являются факторами, негативно влияющими на исход повторных программ ВРТ у пациенток с миомой матки и 2 и более неэффективными попытками ЭКО в анамнезе.

Среди перенесенных оперативных вмешательств по поводу гинекологических заболеваний отмечено преобладание гистероскопий и отдельных диагностических выскабливаний эндометрия и эндоцервикса (у 104 из 135 больных, что составило 77%). У 49 (36,3%) пациенток оперативные вмешательства по поводу миомы матки (миомэктомия – 14,1%, ЭМА – 13,3%, ФУЗ-абляция – 8,8% случаев). В группе А отмечено преобладание доли случаев ЭМА (20,3 и 7,8% соответственно, $p < 0,05$) и ФУЗ-абляции (15,2 и 3,9% соответственно, $p < 0,05$) в анамнезе по сравнению с группой Б.

Наличие ранее перенесенных оперативных вмешательств, таких как ЭМА (ОШ 3,0, 95% ДИ 1,0–8,5) и ФУЗ-абляция (ОШ 4,4, 95% ДИ 1,1–17,0), у пациенток с миомой матки и неэффективными попытками ВРТ в анамнезе является фактором риска повторных неудачных программ ВРТ.

Таблица 2. Результаты хирургического лечения
Table 2. Surgical treatment results

Особенности оперативного вмешательства	Группа А (n=59)		Группа Б (n=76)		Всего (n=135)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Доступ оперативного вмешательства	ЛС	16	27,1	21	27,6	37	27,4
	ЛТ	8	13,6	13	17,1	21	15,6
	ГРС	18	20,5	19	25,0	37	27,4
	ЛС+ГРС	17	28,8	23	30,2	40	29,6
Вскрытие полости матки при вылуцивании узла	10	17,1	6	7,9	18	13,3	
Узел с нарушением кровоснабжения	27	45,8*	20	26,3*	46	34,1	
Наличие конгломерата узлов	19	32,2	16	21,1	33	24,4	
Спаечный процесс в малом тазу	15	25,4	21	27,5	36	26,7	

При анализе результатов обследования нами отмечено отсутствие статистических различий в величине матки, среднем диаметре миоматозных узлов. Отмечено статистически достоверное преобладание числа случаев субмукозного расположения миоматозных узлов в группе с неудачной попыткой ЭКО после оперативного лечения по сравнению с группой с удачной попыткой (13,4 и 8,8% соответственно, $p < 0,05$), а также наличие доминантного узла, деформирующего полость матки (37,1 и 27,9% соответственно, $p < 0,05$) или располагающегося на расстоянии 5 мм по отношению к эндометрию (26,1 и 19,3% соответственно, $p < 0,05$).

Наличие субмукозной миомы (ОШ 3,0, 95% ДИ 1,8–4,7), наличие доминантного узла, расположенного близко к полости матки (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,2–2,8), у пациенток с миомой матки и неэффективными попытками ЭКО в анамнезе являются факторами риска повторных неудач при использовании методов ВРТ.

Что касается интерстициальных или интерстициально-субсерозных миоматозных узлов, деформирующих полость матки по данным УЗИ, то их негативное влияние на исходы повторных попыток ЭКО по результатам нашего исследования не выявлено, что может быть связано как с небольшим числом наблюдений, так и описательным характером термина «деформирующий».

Результаты хирургического лечения больных с миомой матки с неудачными программами ВРТ в анамнезе представлены в табл. 2.

Нами не выявлено зависимости результатов программы ЭКО после операции от доступа, которым выполнена миомэктомия, наличия миомэктомии, произведенной со вскрытием полости матки, а также наличия конгломератов узлов и спаечного процесса. Однако отмечено статистически достоверное преобладание доли оперативных вмешательств с удалением миоматозных узлов с признаками нарушения кровоснабжения в группе больных с неудачной попыткой ЭКО после оперативного лечения по сравнению с группой с удачной попыткой (45,8 и 26,3% соответственно, $p < 0,05$).

Наличие миоматозных узлов с признаками нарушения кровоснабжения (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,1–4,6) у пациенток с миомой матки и неэффективными попытками ЭКО в анамнезе явилось фактором риска повторных неудач при использовании методов ВРТ.

Обсуждение

После проведения оперативного лечения и последующей программы ЭКО беременность наступила у 44,3% пациенток, что согласуется с данными литературы [13, 14].

По данным нашего исследования, 2 и более неэффективных попытки ЭКО в анамнезе отмечены у 46,9% пациенток.

Нами отмечено статистически значимое преобладание числа женщин старше 30 лет (84%) среди пациенток с 2 и более неэффективными попытками ЭКО. Аналогичные данные, подтверждающие зависимость результатов ЭКО у

женщин с миомой матки от возраста пациентки, получены в ряде проведенных работ [15–18].

При изучении показателей репродуктивной функции выявлено статистически значимое преобладание доли женщин с длительностью бесплодия более 5 лет (57,6%), а также преобладание доли пациенток с 3 и более неэффективными попытками ВРТ (81,3%) в группе с неэффективной последующей программой ВРТ.

Наиболее часто у больных с миомой матки с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе имелись указания на наличие сальпингофорита (22,9%), наружного генитального эндометриоза (42,2%), хронического эндометрита (22,2%) и полипов эндометрия (38,5%). При этом статистически достоверно чаще в группе с неудачной текущей попыткой ЭКО отмечено наличие наружного генитального эндометриоза (52,5 и 34,5% соответственно, $p < 0,05$) и хронического эндометрита (30,5 и 15,8% соответственно, $p < 0,05$). Наши результаты согласуются с данными, представленными другими авторами [18].

У 36,3% пациенток с неэффективными программами ЭКО выполнены оперативные вмешательства по поводу миомы матки (миомэктомия – 14,1%, ЭМА – 13,3%, ФУЗ-абляция – 8,8% случаев). В группе с неэффективной попыткой ВРТ после хирургического лечения отмечено преобладание доли случаев ЭМА (20,3 и 7,8% соответственно, $p < 0,05$) и ФУЗ-абляции (15,2 и 3,9% соответственно, $p < 0,05$) в анамнезе по сравнению с группой с удачной текущей программой ВРТ. Ранее состояние репродуктивной функции после перенесенной ЭМА или ФУЗ-абляции изучено в ряде работ [19, 20], данные методы лечения следует избирательно применять у женщин с нереализованной репродуктивной функцией.

Отмечено статистически значимое преобладание числа случаев субмукозного расположения миоматозных узлов в группе с неудачной попыткой ЭКО по сравнению с группой с наступившей в результате ЭКО беременностью (13,4 и 8,8% соответственно, $p < 0,05$), а также наличие доминантного узла, деформирующего полость матки (37,1 и 27,9% соответственно, $p < 0,05$) или близко расположенного к ней (26,1 и 19,3% соответственно, $p < 0,05$), а также статистически значимо большая доля оперативных вмешательств с удалением миоматозных узлов с признаками нарушения кровоснабжения (44,0 и 26,3% соответственно, $p < 0,05$). Анализ характера проведенных оперативных вмешательств (доступ оперативных вмешательств, частота случаев миомэктомии со вскрытием полости матки, наличие конгломератов миоматозных узлов и спаечного процесса) не выявил достоверных различий в изучаемых группах. В немногочисленных работах приводятся сведения о негативном влиянии хирургических вмешательств со вскрытием полости матки на частоту наступления беременности [13].

Заключение

На основании проведенного исследования нами выделены следующие факторы риска повторных неудачных программ ВРТ в группе больных с миомой матки с 2 и более неэффективными попытками ВРТ в анамнезе:

- возраст старше 40 лет при проведении программы ЭКО (ОШ 2,4, 95% ДИ 1,1–5,1);
- длительность бесплодия более 5 лет (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,0–4,2) и наличие 3 и более неэффективных попыток ЭКО в анамнезе (ОШ 2,3, 95% ДИ 1,0–5,1);
- наличие ранее перенесенных оперативных вмешательств, таких как ЭМА (ОШ 3,0, 95% ДИ 1,0–8,5) и ФУЗ-абляция миомы матки (ОШ 4,4, 95% ДИ 1,1–17,0);
- субмукозная миома (ОШ 2,9, 95% ДИ 1,8–4,7), наличие доминантного узла, расположенного близко к полости матки (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,2–2,8), и наличие миоматозных узлов с признаками нарушения кровоснабжения (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,1–4,6);
- сочетание миомы матки с наружным генитальным эндометриозом (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,1–4,3) и хроническим эндометритом (ОШ 2,3, 95% ДИ 1,0–5,4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Dolmans MM, Donnez J, Fella L. Uterine fibroid management: Today and tomorrow. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45 (7): 1222–9. DOI: 10.1111/jog.14002
2. Beyan E, Kanmaz A.G, İnan AH et al. Evaluation of occult uterine leiomyosarcomas. *Ginekol Pol* 2019; 90 (8): 433–7. DOI: 10.5603/GP.2019.0075
3. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В. и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. *Проблемы репродукции*. 2018; 24 (S6): 605–49. [Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artyumuk N.V. et al. Uterine fibroids: diagnostics, treatment and rehabilitation. *Problems of reproduction*. 2018; 24 (S6): 605–49 (in Russian).]
4. Legendre G, Brun JL, Fernandez H. The place of myomectomy in woman of reproductive age. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011; 40 (8): 875–84. DOI: 10.1016/j.jgyn.2011.09.023
5. Bosteels J, Kasius J, Weyers S et al. Hysteroscopy for treating suspected abnormalities of the cavity of the womb in women having difficulty becoming pregnant. *The Cochrane Collaboration* 2015. URL: <http://www.cochrane.org/CD009461>
6. Vigneswaran KP. Fibroids and infertility. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2016; 5: 81–8.
7. Хашикуева А.З., Агаева М.И., Дугиева М.З. и др. Повышение шансов наступления беременности после миомэктомии в программах ВРТ. *Мед. совет*. 2017; 13: 138–42. DOI: 10.21518/2079-701x-2017-13-138-142 [Khashukoyeva A.Z., Agaeva M.I., Dugieva M.Z. et al. Increased chances of pregnancy after myomectomy in art programs. *Medical Council*. 2017; 13: 138–42 (in Russian).]
8. Тоноян Н.М., Токарева А.О., Чаговец В.В. и др. Прогнозирование рецидива миомы матки на основании масс-спектрометрического анализа тканей миометрия и миоматозных узлов. *Проблемы репродукции*. 2020; 26 (2): 69–78. DOI: 10.17116/repro20202602169 [Tonoyan N.M., Tokareva A.O., Chagovets V.V. et al. Predicting recurrence of uterine fibroids based on mass spectrometric analysis of myometrial tissues and myoma nodes. *Reproduction problems*. 2020; 26 (2): 69–78 (in Russian).]
9. Козан И.Ю., Беженарь В.Ф., Доминский А.К., Чмаро М.Г. Эффективность вспомогательных методов репродукции у больных с миомой матки. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2012; 61 (4): 113–7. [Kogan I.Yu., Bezhenar V.F., Dominsky A.K., Chmaro M.G. The effectiveness of assisted reproduction methods in patients with uterine myoma. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012; 61 (4): 113–7 (in Russian).]
10. Шуккина Н.А., Шеина Е.Н., Барина И.В. Клинико-морфологические особенности миомы матки у молодых женщин. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2014; 14 (5): 28–31. [Shchukina N.A., Sheina E.N., Barinova I.V. Clinical and morphological features of uterine fibroids in young women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014; 14 (5): 28–31 (in Russian).]
11. Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Колода Ю.А. и др. Функциональные исходы миомэктомии. *Проблемы репродукции*. 2020; 26 (3): 31–8. DOI: 10.17116/repro20202603131 [Podzolkova N.M., Korennaya V.V., Koloda Yu.A. et al. Functional outcomes of myomectomy. *Reproduction problems*. 2020; 26 (3): 31–8 (in Russian).]
12. Федоров А.А., Сопова Ю.И., Попов А.А. и др. Влияние миомэктомии на репродуктивные исходы. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2020; 20 (4): 47–51. DOI: 10.17116/rosakush20202004147 [Fedorov A.A., Sopova Yu.I., Popov A.A. et al. Impact of myomectomy on reproductive outcomes. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020; 20 (4): 47–51 (in Russian).]
13. Lebovitz O, Orvieto R, James KE et al. Predictors of reproductive outcomes following myomectomy for intramural fibroids. *Reprod Biomed Online* 2019; 39 (3): 484–91. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.04.130
14. Fortin CN, Hur C, Radeva M, Falcone T. Effects of myomas and myomectomy on assisted reproductive technology outcomes. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019; 48 (9): 751–5. DOI: 10.1016/j.jogoh.2019.05.001

15. Tsuji I, Fujinami N, Kotani Y et al. Reproductive Outcome of Infertile Patients with Fibroids Based on the Patient and Fibroid Characteristics; Optimal and Personalized Management. *Gynecol Obstet Invest* 2016; 81 (4): 325–32. DOI: 10.1159/000441788
16. Zhang Y, Hua KQ. Patients' age, myoma size, myoma location, and interval between myomectomy and pregnancy may influence the pregnancy rate and live birth rate after myomectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24 (2): 95–9. DOI: 10.1089/lap.2013.0490
17. Radosa MP, Owsianowski Z, Mothes A et al. Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 180: 35–9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.029
18. Samejima T, Koga K, Nakae H et al. Identifying patients who can improve fertility with myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 185: 28–32. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.033
19. Поротикова И.Е., Адамян Л.В., Гаврилова Т.Ю. и др. Особенности хирургического лечения больных миомой матки после ранее перенесенной неэффективной эмболизации маточных артерий и ФУЗ-МРТ абляции. *Проблемы репродукции*. 2016; 22 (3): 45–52. DOI: 10.17116/repro201622345-52 [Porotikova I.E., Adamyan L.V., Gavrilova T.Yu. et al. Surgical treatment of uterine myoma after ineffective UAE and MRgFUS ablation. *Problemy reprodukcii*. 2016; 22 (3): 45–52 (in Russian).]
20. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 5926470. DOI: 10.1155/2017/5926470

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Козаченко Ирена Феликсовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. гинекологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0003-1822-9164

Смольникова Вероника Юрьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-8025-4849

Адамян Лейла Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. гинекологическим отд-нием, зам. дир. по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-3253-4512

Irena F. Kozachenko – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-1822-9164

Veronika Yu. Smolnikova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-8025-4849

Leila V. Adamyan – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-3253-4512

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Контрацепция: осведомленность и выбор молодых пользователей

Н.В. Аганезова^{✉1}, С.С. Аганезов¹, Т.В. Гугало²¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия✉aganezova@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценить информированность молодежи в России и за рубежом по вопросам планирования семьи, их приверженность к использованию разных методов контрацепции.

Материалы и методы. Анкетирование через сеть Интернет о знаниях, предпочтениях, личном опыте использования контрацепции (на русском/английском языках). Ответы 1010 человек (935 из России, 75 из других стран) обработаны статистическими методами в программе IBM® SPSS Statistics. Группа являлась простой случайной выборкой.

Результаты. 92,5% зарубежных и 54,2% российских респондентов медицинских специальностей не считают противопоказанием к комбинированным оральным контрацептивам (КОК) перенесенный инсульт ($p<0,001$); 45,3 и 42,2% – рак молочной железы в анамнезе. Ошибочно относят к противопоказаниям к КОК осложненную варикозную болезнь и миому матки соответственно 26,4 и 20,8% зарубежных и 54,5 и 44,4% российских участников. 25,1% представителей медицины из России считают гормональную контрацепцию (ГК) возможной причиной бесплодия. Только 4% россиян немедицинских специальностей знают об инсультах и инфарктах как осложнениях КОК, 13,8% – об артериальной гипертензии; такие знания есть почти у 1/2 зарубежных участников ($p<0,05$). Каждый 2-й респондент из России и каждый 3-й из других стран не знают о сроках использования экстренной контрацепции. Российские и зарубежные участницы при применении ГК соответственно отметили: снижение либидо (29,1 и 13%), повышение массы тела (15,0 и 34,8%), головную боль (21,8 и 17,4%), масталгию (20,6 и 13,0%). Каждая 5-я участница не желала иметь менструаций при использовании ГК. У 86 женщин в анамнезе беременности, у 62,2% российских и 75% зарубежных участниц – незапланированные; 40,2% респонденток из России и 25% иностранных участниц прерывали беременности. Наиболее популярный метод контрацепции среди анкетированных из России и других стран – мужские презервативы (92,7 и 84,6%; $p=0,037$). На 2-м месте среди российских респондентов – прерванный половой акт (57,7%), на 3-м – КОК (33,1%); среди зарубежных участников КОК занимают 2-е место (38,5%).

Заключение. Осведомленность по вопросам планирования семьи среди представителей молодежи недостаточна, что отражается на их предпочтениях в выборе контрацепции. Необходимо совершенствовать знания в области планирования семьи и популяризировать высокоэффективные методы контрацепции.

Ключевые слова: методы контрацепции, молодежь, планирование семьи, гормональная контрацепция, побочные эффекты.

Для цитирования: Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гугало Т.В. Контрацепция: осведомленность и выбор молодых пользователей. Гинекология. 2020; 22 (6): 50–55. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200506

Original Article

Contraception: awareness and choice of young users

Natalia V. Aganezova^{✉1}, Sergey S. Aganezov¹, Tatiana V. Gugalo²¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;✉aganezova@mail.ru

Abstract

Aim. To determine awareness about family planning and contraceptive preferences among young people.

Materials and methods. Internet questioner about knowledge, preferences, personal experience of contraception usage. 1010 responders (935 from Russia, 75 from other countries) were processed by statistical methods in the IBM® SPSS Statistics program. The group was a simple random sample.

Results. 92.5% of foreign and 54.2% of Russian respondents with medical specialties do not consider a stroke as a contraindication to combined oral contraceptives – COCs ($p<0.001$); 45.3 and 42.2% respondents have similar views about breast cancer in the anamnesis. Uncomplicated varicose veins and uterine fibroids are mistakenly considered contraindications to COCs by 26.4 and 20.8% of foreign participants and 54.5 and 44.4% of Russian participants, respectively. 25.1% healthcare providers from Russia consider hormonal contraception (HC) a possible cause of infertility. Only 4% of Russians of non-medical specialties know about strokes and heart attacks as complications of COCs, 13.8% – about arterial hypertension; almost half of foreign participants have such knowledge ($p<0.05$). Every second respondent from Russia and every third from other countries does not know about the timing of use of emergency contraception. Russian and foreign participants, when they were using HC, respectively noted: decreased libido (29.1 and 13%), increased body weight (15.0 and 34.8%), headache (21.8 and 17.4%), mastalgia (20.6 and 13.0%). Every fifth participant did not want to have periods of menstrual bleeding when using HC. 86 women have had pregnancies before, from those 62.2% of Russian and 75% of foreign participants had unplanned pregnancies; 40.2% of respondents from Russia and 25% of foreign participants terminated pregnancy. The most popular contraceptive method among Russian and foreign respondents is male condom (92.7 and 84.6%; $p=0.037$). Second most popular in Russia is coitus interruptus (57.7%), in third place are COCs (33.1%); among foreign participants COCs are in second place (38.5%).

Conclusion. Family planning awareness among young people is insufficient, which is reflected in their contraceptive preferences. Knowledge of family planning and highly effective methods of contraception should be popularized.

Key words: methods of contraception, youth, family planning, hormonal contraception, side effects.

For citation: Aganezova N.V., Aganezov S.S., Gugalo T.V. Contraception: awareness and choice of young users. Gynecology. 2020; 22 (6): 50–55. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200506

Введение

Планирование семьи – важнейшее направление сохранения репродуктивного здоровья женщины, включающее профилактику аборт, в том числе небезопасных. По результатам исследования Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 2010 по 2014 г. в мире выполнили 56 млн абортов ежегодно [1]. По данным Минздрава России, в 2018 г. в

Российской Федерации на 1 тыс. женщин фертильного возраста зарегистрировано 14,7 случая искусственного прерывания беременности [2]. Несмотря на существенное уменьшение в последние 25 лет, данный показатель в России превышает соответствующие значения в тех странах, где большая доля женщин репродуктивного возраста эффективно используют средства контрацепции: например, в

2014 г. в Швейцарии совершили 5 аборт на 1 тыс. женщин репродуктивного возраста, в Нидерландах – 8 [3]. Применение надежных противозачаточных средств позволяет снизить долю незапланированных беременностей и число артифициальных абортов, что уменьшает вероятность возникновения разных репродуктивных проблем в будущем.

Сохранение репродуктивного потенциала нации является одной из важнейших задач здравоохранения во всем мире. В настоящее время, начиная половую жизнь в подростковом возрасте, женщины все чаще откладывают время наступления первой беременности/родов, поэтому период, в течение которого чрезвычайно актуально предупреждение абортов, увеличивается и занимает все большую часть жизни. В нашей стране высокоэффективные методы контрацепции используются недостаточно. По данным Минздрава России, в 2018 г. в России из 1 тыс. женщин фертильного возраста лишь 129 (12,9%) используют гормональную контрацепцию – ГК, а 99,6 (10,0%) отдали предпочтение внутриматочной спирали (ВМС) [2].

Одной из целей устойчивого развития, определенных ВОЗ, является всеобщий доступ к услугам по охране репродуктивного здоровья. Оценка прогресса в достижении этой цели требует мониторинга ключевых показателей планирования семьи, включая использование разных методов контрацепции (ВОЗ, 2019 г.) [4]. Учитывая это, изучение вопросов информированности и приверженности разных групп населения в сфере использования контрацепции является актуальной задачей.

Цель исследования – оценить информированность представителей молодежи в России и за рубежом по вопросам планирования семьи, их приверженность использованию разных методов контрацепции.

Материалы и методы

Использован метод анкетирования. Авторы составили анкету на русском и английском языках, состоящую из 44 вопросов. В теоретической части участникам заданы вопросы о видах ГК, противопоказаниях к ней, побочных эффектах, правилах применения экстренной контрацепции (ЭК) и др. Вопросы об акушерско-гинекологическом анамнезе предназначены только для женщин; блоки, касающиеся теоретических знаний, предпочтений и личного опыта использования контрацепции, – для участников обоих полов. Анкета распространена посредством общедоступных социальных сетей, ее заполнение полностью добровольно и анонимно.

Выборка случайная; нет критериев включения в исследование.

Полученные ответы 1010 человек преобразованы в электронную базу данных и обработаны в программе IBM SPSS Statistics. При статистической обработке данных использованы методы описательной и сравнительной статистики. При сравнении номинальных показателей применяли таблицы сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона. За статистически значимые принимали результаты с коэффициентом достоверности $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 1010 человек: 935 из России – 181 (19,4%) мужчина и 754 (80,6%) женщины, 75 из других стран – 25 (33,3%) мужчин и 50 (66,7%) женщин. Респондентами стали студенты медицинских вузов, клинические ординаторы/резиденты, врачи и другие медицинские работники: в целом $n=655$ (64,9%) представителей медицинских специальностей из всех 1010 участников; среди 935 россиян – 602 (64,4%), среди 75 зарубежных представителей – 53 (70,7%), а также лица, не имеющие отношения к медицине.

Средний возраст ответивших на вопросы анкеты $22,7 \pm 0,2$ года (от 18 до 44 лет), из них у россиян – $22,6 \pm 0,2$ года, у иностранных участников – $23,8 \pm 0,5$ года, что позволяет отнести выборку к молодежной возрастной группе.

Для оценки источника знаний по вопросам планирования семьи проанализировали, какое число респондентов – представителей медицинских специальностей (602 российских и 53 зарубежных участника) имели возможность осво-

ить обучающие программы по данному разделу. Результаты нашего исследования показали, что курсы по планированию семьи в рамках программ медицинских университетов и колледжей за рубежом проводятся чаще, чем в России. Так, курс по планированию семьи прошли лишь 19,8% ($n=119$) российских участников, имеющих отношение к медицине, за рубежом – 39,6% ($n=21$) аналогичных респондентов. В отдельном фокусе анализа – знания о ГК как одном из распространенных в мире методов предохранения от нежелательной беременности.

Для оценки знаний о гормональных методах предохранения от нежелательной беременности всем участникам опроса предложили выбрать из списка виды ГК, о которых им известно. Варианты ответов в анкете следующие: таблетки, инъекционные препараты, ВМС, влагалищное кольцо, контрацептивный пластырь. Респонденты из России ($n=935$) по сравнению с иностранными гражданами ($n=75$) оказались менее осведомлены о существовании ГК в виде трансдермальной рилизинг-системы – 43,4% ($n=406$) и 57,3% ($n=43$) соответственно, а также в виде инъекционных форм – 35,5% ($n=332$) и 56,0% ($n=42$) соответственно. Даже среди представителей медицины в России ($n=602$) только 1/2 знают о существовании ГК в виде пластыря (55,5%; $n=334$), в то время как за рубежом – 64,2% ($n=34$; для всех сравнений $p < 0,05$).

Анкетирваемым из числа представителей медицинских специальностей предложили выбрать из списка, содержащего как верные, так и ложные варианты ответов, состояния, являющиеся противопоказанием для применения плановой ГК. Среди иностранных респондентов, имеющих отношение к медицине ($n=53$), абсолютное большинство (92,5%; $n=49$) не считают противопоказанием к применению комбинированных контрацептивных препаратов перенесенный инсульт; среди российских представителей медицинских специальностей ($n=602$) таких участников меньше – 54,2% ($n=326$; $p < 0,001$). Как в России, так и за рубежом немногим более 1/2 участников, имеющих отношение к медицине – 57,8% ($n=348$) и 54,7% ($n=29$) соответственно, – отметили среди противопоказаний к ГК рак молочной железы в анамнезе. Значительная доля российских представителей медицинских специальностей полагает, что неосложненная варикозная болезнь и миома матки являются противопоказаниями к использованию плановой ГК (54,5%; $n=328$ и 44,4%; $n=267$ соответственно); зарубежные участники анкетирования, имеющие отношение к медицине, в 2 раза реже выбирали эти состояния в качестве противопоказаний (26,4%; $n=14$ и 20,8%; $n=11$ соответственно; для всех сравнений $p < 0,05$).

Пункты анкеты, касающиеся осведомленности о побочных эффектах и осложнениях ГК, также содержали правильные и неправильные варианты ответов. 1/4 респондентов медицинских специальностей (25,1%) из РФ считают, что использование ГК может привести к бесплодию. Лишь каждый 3-й участник, имеющий отношение к медицине в России и за рубежом, знает о таких осложнениях применения ГК, как инсульты и инфаркты (35,7 и 30,1% соответственно). Не имеющие отношения к медицине анкетированные из России по сравнению с иностранными участниками аналогичной когорты хуже осведомлены о нежелательных явлениях при использовании ГК: только 4% опрошенных россиян знают о таких осложнениях, как инсульт и инфаркт, 13,8% указали на возможность повышения артериального давления, тогда как за рубежом около 1/2 участников, не связанных с медициной, знают об этих осложнениях/побочных эффектах (табл. 1).

В анкете задан вопрос для выявления осведомленности потенциальных и текущих пользователей о том, как долго можно применять плановую ГК без перерыва или переключения на другие методы. Лишь 23,1% ($n=216$) опрошенных из РФ ($n=935$) и 36,0% ($n=27$) из других стран ($n=75$) знают о возможности применения ГК без перерывов, а также в течение длительного времени вплоть до менопаузы (если не появляются противопоказания/возникают осложнения ГК; $p > 0,05$).

Для оценки знаний о контрацепции среди всех участников исследования в одном из разделов анкеты встречались

Какие осложнения/побочные эффекты таблетированных препаратов ГК вы знаете?	Представители медицины (n=655)					Люди, не имеющие отношения к медицине (n=355)				
	РФ (n=602)		Другие страны (n=53)		p	РФ (n=333)		другие страны (n=22)		p
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Нерегулярность менструаций	196	32,6	20	37,7	0,538	119	35,7	8	36,4	1,000
Тошнота, рвота	366	60,8	23	43,4	0,020	116	34,8	16	72,7	0,001
Кожный зуд	232	38,5	15	28,3	0,185	49	14,7	7	31,8	0,067
Повышение артериального давления	303	50,3	23	43,4	0,409	46	13,8	10	45,5	0,000
Обморок	93	15,4	5	9,4	0,329	26	7,8	2	9,1	1,000
Инфаркты	181	30,1	18	34,0	0,663	14	4,2	9	40,9	0,000
Инсульты	215	35,7	19	35,8	1,000	13	3,9	11	50,0	0,000
Бесплодие	151	25,1	9	17,0	0,250	69	20,7	8	36,4	0,145
Затрудняюсь ответить	83	13,8	16	30,2	0,003	157	47,1	0	0	0,000

вопросы об ЭК. Выяснили, что иностранные респонденты более осведомлены о сроках использования экстренной ГК, чем российские. Почти 2/3 участников из зарубежных стран – 65,3% (n=49) – выбрали правильный ответ: таблетированный гормональный контрацептив, содержащий левоноргестрел, необходимо принять не позднее, чем через 72 ч после незащищенного полового акта. Выбрали неправильный вариант и воздержались от ответа каждый 2-й респондент из России (50,5%; n=472) и каждый 3-й из других стран (34,7%; n=26; p>0,05).

Респондентам предложили ответить на вопросы об их собственном опыте использования контрацепции и личных предпочтениях.

Положительное отношение к ГК отмечали у большего числа зарубежных анкетированных, чем российских, – 50,7% vs 36,9%; p=0,025 (табл. 2).

По результатам опроса опыт применения ГК имели 340 участниц из России и 23 женщины из зарубежных стран. Из них более 1/2 отмечали побочные эффекты: 64,1% (n=218) и 65,2% (n=15) соответственно. Среди пользователей ГК самый частый побочный эффект у участниц из РФ – снижение либидо (у 29,1%; n=99), у женщин из других стран данный эффект возникал в 13,0% случаев (n=3). Иностранные пользователи наиболее часто среди нежелательных явлений отмечали повышение массы тела – 34,8% (n=8) vs 15,0% (n=51) участниц из РФ (p=0,028). Практически с одинаковой частотой россияне и зарубежные участницы указали в качестве побочных проявлений головную боль (21,8%; n=74 и 17,4%; n=4) и болезненные ощущения в молочных железах (20,6%; n=70 и 13,0%; n=3 соответственно; p>0,05).

При ответе на вопрос: «Как часто вы хотели бы иметь менструации при использовании ГК?» большинство женщин (имевших и не имевших опыт использования ГК) желали иметь менструации каждый месяц, однако каждая 5-я респондентка из России (21%; n=156) и других стран (20%; n=10) хотела, чтобы менструаций не стало вообще. Реже, чем 1 раз в месяц, хотели бы иметь менструации 11,3% (n=85) российских и 16,0% (n=8) иностранных участниц.

Несколько вопросов заданы, чтобы выяснить число респонденток, имевших беременности в анамнезе, и исходы этих беременностей. В нашей выборке 86 женщин отметили наличие в анамнезе беременностей, как случайных, так и запланированных (82 женщины из РФ, 4 – из других стран). Среди них более 1/2 российских женщин (62,2%; n=51) и 3 из 4 женщин других стран (75,0%; n=3) имели незапланированные беременности. 40,2% респонденток из России (n=33) и 1 иностранная участница (25,0%; n=1) прервали беременности (искусственный аборт). При ответе на вопрос: «Что бы Вы предприняли в случае возникновения незапланированной беременности?» большинство анкетированных женщин (независимо от наличия беременностей в анамнезе) выбрали ответ: «Предпочла бы сохранить беременность» – 64,5% (n=486) среди опрошенных из России и 62,0% (n=31) из других стран.

Отношение к ГК	РФ (n=935)		Другие страны (n=75)		p
	абс.	%	абс.	%	
Положительное	345	36,9	38	50,7	0,025
Отрицательное	167	17,9	17	22,7	0,378
Нейтральное	293	31,3	14	18,7	0,030
Затрудняюсь ответить	130	13,9	6	8,0	0,206

Для оценки собственного опыта и предпочтений в выборе метода контрацепции проанализированы данные участников исследования обоим пола, имевших опыт половой жизни: россияне – 89,1% (n=833 из 935); иностранные участницы – 87,7% (n=65) из 75. Наиболее часто выбираемым методом контрацепции как в России, так и за рубежом являются мужские презервативы: их использовали 92,7 и 84,6% респондентов соответственно (табл. 3). Следует отметить, что иностранные участницы анкетирования реже применяют этот метод контрацепции, чем россияне (p=0,037). На 2-м месте по популярности в России стоит прерванный половой акт (ППА), который использовали более 1/2 (57,7%) опрошенных. В других странах к данному низкоэффективному методу контрацепции прибегали лишь 18,5% респондентов (p<0,001). На 3-м месте в РФ и на 2-м – за рубежом стоят комбинированные оральные контрацептивы (КОК), которые использовали 33,1 и 38,5% участников соответственно (p=0,459).

Заключительный вопрос о предпочтениях в выборе метода контрацепции предназначен только для мужчин (имели опыт использования контрацепции 174 мужчины из РФ и 11 из зарубежных стран). Среди них, как и в общей выборке, наиболее популярны мужские презервативы. Данный барьерный метод контрацепции предпочитают 71,3% (n=124) мужчин из России и 90,9% (n=10) из других стран. Среди мужчин, имевших опыт использования контрацепции, 33,3% (n=58) и 36,4% (n=4) опрошенных из РФ и других стран соответственно хотели бы, чтобы женщина использовала плановую ГК. Использувавшие ранее контрацепцию мужчины из России чаще предпочитают ППА, чем мужчины из других стран – 28,7% (n=50) и 0% (n=0); p=0,037. За рубежом каждый 3–4-й мужчина анализируемой когорты хотел бы предоставить выбор способа контрацепции женщине (27,3%; n=3), а в России – лишь 14,4% (n=25) партнеров.

Обсуждение

Несмотря на большой выбор эффективных методов контрацепции в настоящее время, проблема возникновения незапланированных беременностей остается актуальной. Хотя незапланированная беременность не всегда нежелательна, как сохранение ее, так и прерывание может представлять разнообразные риски для здоровья жен-

Таблица 3. Используемые/использованные методы контрацепции (собственный опыт участников; возможно выбрать несколько вариантов ответов)
Table 3. Contraceptive methods are using / used (participants' own experience; multiple answers possible)

Какие способы контрацепции вы использовали ранее? Исключены пользователи, не имевшие опыт половой жизни	РФ (n=833)		Другие страны (n=65)		p
	абс.	%	абс.	%	
Мужские презервативы	772	92,7	55	84,6	0,037
Женские презервативы	4	0,5	5	7,7	0,000
КОК	276	33,1	25	38,5	0,459
Чисто гестагенные оральные контрацептивы	53	6,4	5	7,7	0,874
Контрацептивный пластырь	10	1,2	3	4,6	0,093
ВМС, содержащая гормоны	5	0,6	0	0	1,000
ВМС, не содержащая гормоны	13	1,6	1	1,5	1,000
Спермициды	42	5,0	3	4,6	1,000
ППА	481	57,7	12	18,5	0,000
Календарный метод	123	14,8	5	7,7	0,165
Хирургическая стерилизация	3	0,4	1	1,5	0,684
Никогда не использовал (-а) методы контрацепции	9	1,1	2	3,1	0,410
Другое (в списке отсутствует)	16	1,9	0	0	0,522

щины. Поэтому обеспечение доступности регуляции репродуктивной функции – важная задача современного здравоохранения.

В нашем исследовании средний возраст участников $22,7 \pm 0,2$ года, что позволяет отнести респондентов к молодежной возрастной группе, которая составляет репродуктивный потенциал; выбор метода контрацепции и сохранение репродуктивного здоровья для них чрезвычайно актуальны.

В современной литературе мы не встретили публикаций, в которых проведены сравнения различных аспектов знаний и отношения к ГК между российскими и зарубежными представителями молодежи (медицинских и немедицинских специальностей), поэтому комментировали и обсуждали соответствующие данные, полученные в рамках нашего исследования.

Эффективность консультирования по вопросам регулирования репродукции во многом зависит от информированности проводящего его специалиста. По данным нашего исследования, большая часть зарубежных медицинских работников по сравнению с российскими изучали курс по планированию семьи в учебной программе образовательных учреждений, поэтому комментировали и обсуждали соответствующие данные, полученные в рамках нашего исследования. Эффективность консультирования по вопросам регулирования репродукции во многом зависит от информированности проводящего его специалиста. По данным нашего исследования, большая часть зарубежных медицинских работников по сравнению с российскими изучали курс по планированию семьи в учебной программе образовательных учреждений, поэтому комментировали и обсуждали соответствующие данные, полученные в рамках нашего исследования. Эффективность консультирования по вопросам регулирования репродукции во многом зависит от информированности проводящего его специалиста. По данным нашего исследования, большая часть зарубежных медицинских работников по сравнению с российскими изучали курс по планированию семьи в учебной программе образовательных учреждений, поэтому комментировали и обсуждали соответствующие данные, полученные в рамках нашего исследования.

Данные нашего исследования позволяют заключить, что информированность участников анкетирования о видах

ГК недостаточна. Несмотря на то что ГК в форме трансдермальной рилизинг-системы зарегистрирована в мире еще в 2002 г., даже среди представителей медицины в нашей стране около 1/2 не знают о существовании этого контрацептивного средства. Более низкая осведомленность россиян о существовании комбинированной ГК в виде инъекционных форм, вероятно, связана с отсутствием в России соответствующих зарегистрированных препаратов.

Недостаточное знание противопоказаний и страхи возникновения побочных эффектов могут оказывать влияние на выбор метода контрацепции, что актуально и для пользователей, и для консультантов. Представители медицинских специальностей, имеющие неверные сведения о противопоказаниях к ГК, при консультировании пациентов в вопросах предохранения от нежелательных беременностей могут не учесть наличие противопоказаний у пациенток, что является предпосылкой к небезопасному использованию ГК-средств. В ходе анкетирования выявили, что представители медицинского сообщества и в России, и за рубежом не имеют полного представления о противопоказаниях к использованию плановой ГК: соответственно 1/2 и 9 из 10 участников данного контингента не считают противопоказанием к применению комбинированных контрацептивных препаратов перенесенный инсульт, а 42,2 и 45,3% – рак молочной железы в анамнезе. В то же время каждый 2-й представитель медицинских специальностей из России ошибочно рассматривает как противопоказание неосложненную варикозную болезнь и миому матки. Зарубежные участники, имеющие отношение к медицине, выбирали эти состояния в качестве противопоказаний к комбинированным контрацептивам реже – каждый 4–5-й респондент соответственно. Согласно критериям приемлемости использования гормональных контрацептивов (ВОЗ, 2015), данные состояния относятся к 1-й классификационной категории приемлемости для ГК [5]. Необоснованные ограничения использования ГК приводят к уменьшению числа потенциальных пользователей и могут способствовать более частому обращению к менее эффективным методам контрацепции.

Знания о побочных эффектах ГК среди всех респондентов в целом также оказались недостаточными. Даже среди людей с медицинским образованием широко распространено заблуждение, что ГК способна вызвать бесплодие, а это, конечно, ограничивает применение данного высокоэффективного способа контрацепции. Безусловно, представители медицинских специальностей необходимо четко ориентироваться в современной информации о возможных побочных эффектах ГК-средств. Более полные знания о побочных эффектах ГК, продемонстрированные иностранными участниками анкетирования по сравнению с россиянами, могут быть объяснены тем, что, как уже об-

суждалось, за рубежом чаще, чем в России, проводятся курсы по планированию семьи, что ведет к лучшей информированности по данному вопросу представителей медицины и, как следствие, их пациентов – людей других специальностей.

Несмотря на то что ГК используется для предотвращения нежелательных беременностей, позитивной характеристикой ее применения являются также положительные неконтрацептивные эффекты. Одной из ключевых целей в современном мире является улучшение качества жизни. ГК могут внести свою лепту в решение этой задачи с учетом дополнительных, не связанных с задачами предохранения от нежелательных беременностей эффектов и улучшения субъективного самочувствия женщины. Применение комбинированной ГК в пролонгированном режиме или с укороченным безгормональным интервалом позволяет пациенткам выбирать, как часто будут наступать у них менструальноподобные кровотечения. При этом исчезает дискомфорт, связанный с ежемесячной кровопотерей, что улучшает самочувствие и качество жизни женщины. Возможность регулировать частоту менструальноподобных кровотечений, по нашим данным, совпадает с желанием пациенток: среди проанкетированных женщин, которые когда-либо использовали ГК, каждая 5-я не хотела бы при применении данного метода иметь менструации вообще, 11–16% предпочли бы иметь менструации реже чем 1 раз в мес.

Наряду с плановой контрацепцией немаловажную роль в профилактике нежелательных беременностей и абортов играет ЭК. Согласно рекомендациям ВОЗ (2018 г.) все женщины, подвергаясь риску возникновения нежелательной беременности, должны иметь доступ к ЭК, поэтому знания о методах и сроках ее использования актуальны для всех групп населения [6]. К сожалению, по результатам нашего исследования соответствующие знания нельзя считать полноценными у респондентов как из России, так и из других стран. Дали неправильные ответы и воздержались каждый 2-й проанкетированный российский и каждый 3-й иностранный участник.

Собственный опыт участников представляет отдельный интерес и во многом определяет длительность применения контрацептивного средства и выбор метода контрацепции в последующем. Наиболее частый недостаток использования ГК – указанные респондентами побочные эффекты. По результатам нашего исследования, среди побочных эффектов при использовании ГК наиболее распространены: снижение либидо (почти у каждой 3-й российской участницы), повышение массы тела (у каждой 3-й иностранной респондентки, но только у 15% россиянок), мастодиния (в каждом 5–6-м случае) и головная боль (у каждой 5-й анкетированной из России и у каждой 8-й зарубежной участницы). Наши результаты не идут вразрез с более ранними отечественными публикациями: в ходе анкетирования пользовательниц ГК Л.В. Набиева и соавт. (2019 г.) отметили, что на фоне приема ГК опрошенные наблюдали снижение либидо в 48% случаев, набор лишней массы тела – в 13% случаев [7]. В своем исследовании 2020 г. Г.Б. Дикке указывает, что наиболее часто высказываемые женщинами сомнения в отношении КОК – опасения по поводу прибавки массы тела, влияния на эмоциональное состояние и либидо, которые являются причинами досрочного прекращения приема КОК [8]. Зарубежные исследователи (2016 г.) публиковали сходные данные о встречаемости побочных эффектов ГК, анализируя более представительную когорту (3740 женщин 22–28 лет): в Швеции 27% пользовательниц ГК сообщили о снижении сексуального влечения, которое они связывают с использованием данного метода контрацепции, тогда как только 12% женщин, использующих безгормональные контрацептивы, сообщили об уменьшении либидо [9]. Запросы женщин (5120 женщин от 18 до 44 лет) на прекращение приема или переход на другой гормональный контрацептив из-за побочных эффектов колебались от 24% в Испании до 57% в Бразилии (2010 г.) [10]. Это подчеркивает важность индивидуального консультирования при выборе и использовании противозачаточных средств,

необходимость разъяснения безопасности данных побочных явлений для здоровья, возможность нивелирования их с течением времени. В то же время снижение либидо, по данным зарубежных исследователей, – сильный прогностический фактор для смены метода контрацепции [9]. Отсутствие влияния метода контрацепции на либидо является важным требованием для 81% пользователей (по данным опроса 2188 человек 18–45 лет в 4 медицинских центрах планирования семьи США) [11].

Вероятно, по причине боязни возникновения нежелательных явлений предпочтительным выбором метода контрацепции как для российских, так и зарубежных участников нашего исследования являются практически не имеющие побочных эффектов и легкодоступные мужские презервативы. Сходные данные мы уже получали в ранее проведенной работе (2016 г.) [12]. В настоящем исследовании мы не наблюдали трехкратного разрыва в предпочтениях выбора мужского презерватива в пользу россиян, как в нашем предыдущем исследовательском проекте [12]; в данной работе «лидерство» российских мужчин в выборе презервативов менее выражено по сравнению с зарубежными участниками – 92,7 и 84,6% соответственно, хотя различия достоверны ($p=0,037$). Результаты представленной работы соотносятся и с данными популяционного исследования Г.Б. Дикке и соавт. (2016 г.) [13]: презерватив является наиболее часто выбираемым методом контрацепции.

Итоговые показатели нашего исследования фрагментарно соотносятся с данными Г.Б. Дикке и соавт. (2016 г.) [13] в распределении последовательности мест в предпочтениях методов контрацепции: у иностранных участников также на 1-м месте презервативы, на 2-м – КОК, на 3-м – ППА. У россиян при лидирующей популярности презервативов, по нашим данным, ППА и ГК по популярности занимают соответственно 2 и 3-е место; в исследовании Г.Б. Дикке и соавт. (2016 г.) [13] КОК на 2-м месте у россиян. Различия в результатах у участников из России, вероятно, связаны с ограниченностью нашей выборки, в большинстве своем представленной молодежью, тогда как исследование Г.Б. Дикке и соавт. (2016 г.) охватывало более обширную группу населения. Возможно, женщины более старшего репродуктивного возраста, не относящиеся к категории «молодежь», больше склонны применять постоянные методы контрацепции, находясь в браке и стабильных отношениях.

При сравнении результатов, полученных в нашем исследовании, с данными зарубежных авторов, обращает на себя внимание, что из 2126 студенток медицинских вузов Германии, Австрии и Швейцарии, применявших противозачаточные средства, 1535 (72,2%) использовали ГК [14]. К сожалению, у отечественной молодежи остаются предпочтения невысокоэффективных методов контрацепции, что может свидетельствовать о недостаточной информированности населения в России.

Несмотря на доступность эффективных способов контрацепции, более 1/2 беременностей в анамнезе у российских участниц в представленной нами работе незапланированные; 40% женщин имели в анамнезе аборты. Большинство опрошенных нами женщин (около 60%), в том числе без нежеланной беременности в анамнезе, указали, что гипотетически при наступлении случайной беременности они бы сохранили ее. Однако по данным наших предыдущих исследований (2018 г.), практически 2/3 незапланированных беременностей (у 69% представительниц медицинских специальностей и у 60% пациенток, не имеющих отношения к медицине) в России заканчиваются искусственными абортами [15]. По мировым данным, около 44% всех беременностей в мире являются непреднамеренными, а около 56% нежелательных беременностей заканчивается искусственным абортom [16]. Таким образом, природные желания в отношении возможной случайной беременности далеко не всегда реализуются. В России наиболее часто прерывают нежеланную беременность замужние женщины, имеющие 1–2 детей; при этом в 63% случаев пары применяли презерватив или ППА, что представляется нерациональным для этой категории пользователей [8]. Все

это подтверждает необходимость профессионального консультирования женщин об эффективных методах контрацепции с целью дальнейшего снижения числа абортотворения.

Кроме предпочтений женщины, мнение ее партнера является весомым аргументом при выборе метода контрацепции в паре. ППА, имея большую популярность среди всех опрошенных в России по сравнению с другими странами, также более популярен и в отдельности среди мужчин в РФ. Среди опрошенных мужчин за рубежом никто не отметил, что хотел бы использовать данный метод контрацепции, что, возможно, связано с недостаточной выборкой, но тем не менее является показательным в сравнении с Россией. Следует отметить, что мужчины предпочитают ППА ситуацию, когда женщина применяет ГК. В то же время, как уже сказано, на практике пары используют ППА чаще, что может быть связано с аналогичным желанием женщины либо с ее отказом использовать ГК.

Заключение

В целом результаты проведенного исследования продемонстрировали, что теоретические знания о методах контрацепции недостаточны среди молодежи (в исследованной когорте населения). Как среди представителей медицинского сообщества, так и среди людей, не имеющих отношения к медицине, выявлены неполные знания о вариантах, противопоказаниях, побочных эффектах, длительности использования ГК, сроках применения ЭК. Недостаточная информированность ведет к возникновению страхов в отношении ГК, что заставляет пользователей делать выбор в пользу методов предохранения от нежелательной беременности, не обладающих высокой эффективностью.

Необходимо обеспечить грамотное консультирование потенциальных пользователей контрацепции, что невозможно без полноценной теоретической подготовки медицинских работников, осуществляющих данное консультирование. Более широкое введение курсов по планированию семьи в учебную программу медицинских вузов и колледжей могло бы способствовать более успешному решению этой задачи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. WHO. Preventing unsafe abortion. World Health Organization Fact Sheet, June 2018. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preventing-unsafe-abortion>
2. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации в 2018 году. М.: ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2019. [Polikarpov A.V., Alexandrova G.A., Golubev N.A. et al. Main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and obstetric services in the Russian Federation in 2018. Moscow: FGBU TsNIIOIZ of the Ministry of Health of Russia, 2019 (in Russian).]
3. Singh S, Remez L, Sedgh G et al. Abortion Worldwide 2017: Uneven Progress and Unequal Access. Guttmacher Institute, 2018. DOI: 10.1363/2018.29199

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Аганезова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: aganezova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9676-1570; SPIN-код: 2961-5377

Аганезов Сергей Станиславович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: aganezov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9922; SPIN-код: 8186-6778

Гугало Татьяна Витальевна – клин. ординатор каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: tatianagugalo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7881-5440; SPIN-код: 2445-4226

4. Contraceptive Use by Method 2019. Data Booklet. UN. N.-Y., 2019. DOI: 10.18356/1bd58a10-en
5. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf?sequence=9
6. WHO. Emergency contraception. World Health Organization Fact Sheet, February 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/emergency-contraception>
7. Набиева Л.В., Григорьева Н.В., Василькова Г.А. Современные проблемы гормональной контрацепции. Вестн. Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2019; 2 (25): 43–7. [Nabieva L.V., Grigorieva N.V., Vasilkova G.A. Modern problems of hormonal contraception. Vestn. Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti. 2019; 2 (25): 43–7 (in Russian).]
8. Дикке Г.Б. Потребности, ожидания и сомнения у пользователей гормональными контрацептивами. Гинекология. 2020; 22 (1): 33–7. DOI: 10.26442/20795696.2020.1.200044 [Dikke G.B. Needs, expectations and doubt users of hormonal contraceptives. Gynecology. 2020; 22 (1): 33–7 (in Russian).]
9. Malmborg A, Persson E, Brynhildsen J, Hammar M. Hormonal contraception and sexual desire: A questionnaire-based study of young Swedish women. Eur J Contracept Reprod Health Care 2016; 21 (2): 158–67. DOI: 10.3109/13625187.2015.1079609
10. Hooper DJ. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey. Clin Drug Invest 2010; 30 (11): 749–63. DOI: 10.2165/11538900-000000000-00000
11. Higgins JA, Wright KQ, Turok DK, Sanders JN. Beyond safety and efficacy: sexuality-related priorities and their associations with contraceptive method selection. Contraception X 2020; 2: 100038. DOI: 10.1016/j.conx.2020.100038
12. Аганезов С.С., Мороцкая А.В., Аганезова Н.В. Контрацепция среди молодежи: предпочтения и знания. Акушерство и гинекология. 2016; 4: 126–32. DOI: 10.18565/aig.2016.4.126-132 [Aganezov S.S., Morotskaya A.V., Aganezova N.V. Contraception among young people: Preferences and knowledge. Obstetrics and Gynecology. 2016; 4: 126–32 (in Russian).]
13. Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Контрацепция в современной России: применение и информированность. Популяционное исследование. Акушерство и гинекология. 2016; 2: 108–13. DOI: 10.18565/aig.2016.2.108-113 [Dikke G.B., Erofeeva L.V. Contraception in Russia today: Use and awareness (A population-based study). Obstetrics and Gynecology. 2016; 2: 108–13 (in Russian).]
14. Wallwiener CW, Wallwiener L-M, Seeger H et al. Are hormonal components of oral contraceptives associated with impaired female sexual function? A questionnaire-based online survey of medical students in Germany, Austria, and Switzerland. Arch Gynecol Obstet 2015; 292 (4): 883–90. DOI: 10.1007/s00404-015-3726-x
15. Аганезов С.С., Гугало Т.В. Отношение пользователей к гормональной контрацепции. Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2019: Сб. тез. LXXX науч.-практ. конф. с международн. участием. Под ред. Н.А. Гавришевой. СПб., 2019. [Aganezov S.S., Gugalo T.V. User attitudes towards hormonal contraception. Topical Issues in Experimental and Clinical Medicine – 2019: Sat. thesis. In: Gavrishva N.A. (ed.) LXXX scientific and practical conf. with int. participation. Saint Petersburg, 2019 (in Russian).]
16. WHO. Contraception. World Health Organization Evidence Brief, 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/1329884/WHO-RHR-19.18-eng.pdf?ua=1>

Natalia V. Aganezova – D. Sci (Med), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9676-1570; SPIN code: 2961-5377

Sergey S. Aganezov – Cand. Sci (Med), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9922; SPIN code: 8186-6778

Tatiana V. Gugalo – Clinical Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: tatianagugalo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7881-5440; SPIN code: 2445-4226

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Современный подход к тактике ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени

Л.В. Ткаченко[✉], Н.И. Свиридова, Т.И. Костенко, И.А. Грищенко, С.Г. Шишиморова
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия
[✉]tkachenko.fuv@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценить эффективность тактики ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией слабой степени.

Материалы и методы. Выполнено комплексное клинико-лабораторное обследование 72 пациенток в возрасте от 18 до 35 лет с морфологически верифицированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией слабой степени (CIN I). Основную группу составили 36 пациенток, которым наряду с активным наблюдением назначались вагинальные суппозитории дииндолилметана в дозе 200 мг/сут в течение 3 мес. В группу сравнения вошли 36 пациенток, которым согласно клиническим рекомендациям выбрана тактика активного наблюдения.

Результаты. Анализ исходов плоскоклеточных интраэпителиальных поражений легкой степени через 12 мес показал, что в основной группе регрессия CIN I наблюдалась у 91,7% пациенток, персистенция – в 8,3% случаев, в то время как в группе сравнения регрессия CIN I отмечена в 69,4% случаев, персистенция – у 25% больных, а прогрессия в CIN II – в 5,6% случаев.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют считать научно обоснованным включение дииндолилметана, обладающего мультитаргетной противоопухолевой активностью, в комплекс лечения преинвазивных заболеваний шейки матки у молодых женщин.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, CIN I, вирус папилломы человека, 3,3-дииндолилметан.

Для цитирования: Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Костенко Т.И. и др. Современный подход к тактике ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. Гинекология. 2020; 22 (6): 56–61. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200504

Original Article

Modern approach to tactics of management of patients with cervical intraepithelial neoplasia of easy degree

Liudmila V. Tkachenko[✉], Nataliia I. Sviridova, Tatiana I. Kostenko, Irina A. Gritsenko, Svetlana G. Shishimorova
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia
[✉]tkachenko.fuv@mail.ru

Abstract

Aim. Evaluate the effectiveness of management tactics for patients with mild cervical intraepithelial neoplasia.

Materials and methods. A comprehensive clinical and laboratory examination of 72 patients aged 18 to 35 years with morphologically verified CIN I was performed. The main group consisted of 36 patients who, along with active observation, were prescribed vaginal suppositories diindolylmethane at a dose of 200 mg per day for 3 months. The comparison group included 36 patients who, according to clinical recommendations, had chosen the tactics of active observation.

Results. An analysis of the outcomes of mild squamous intraepithelial lesions after 12 months showed that in the main group CIN I regression was observed in 91.7% of patients, persistence in 8.3% of cases, while in the comparison group CIN I regression was noted in 69.4% of cases, persistence in 25% of patients, and progression to CIN II in 5.6% of cases.

Conclusion. The results of the study suggest that the inclusion of diindolylmethane, which has multi-target antitumor activity, in the treatment of pre-invasive diseases of the cervix in young women.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, CIN I, human papillomavirus, 3,3-diindolylmethane.

For citation: Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Kostenko T.I. et al. Modern approach to tactics of management of patients with cervical intraepithelial neoplasia of easy degree. Gynecology. 2020; 22 (6): 56–61. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200504

В последнее десятилетие пристальное внимание ученых приковано к проблеме цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки – ШМ (cervical intraepithelial neoplasia – CIN), или плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (squamous intraepithelial lesion – SIL) [1, 2], представляющих собой патологический процесс, при котором в толще многослойного плоского эпителия ШМ появляются клетки с различной степенью атипичии и нарушением дифференцировки [1, 2].

Данные общемировой статистики относительно частоты встречаемости цервикальной интраэпителиальной неоплазии различной степени тяжести внушают тревогу. Установили, что ежегодно в мире диагностируется около 30 млн новых случаев CIN слабой степени (CIN I) и более 10 млн случаев CIN II–III [3]. Более благополучная ситуация отмечается сегодня в США, развитых странах Европы и Азии. Однако даже там имеет место отчетливая тенденция к росту диагностированных CIN и рака ШМ (РШМ) [3, 4].

Известным является факт, что CIN различной степени тяжести предшествуют развитию инвазивного РШМ, который по-прежнему остается одной из наиболее распростра-

ненных форм злокачественных новообразований женщин, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [3]. Следует отметить, что ежегодно в мире диагностируется около 570 тыс. новых случаев РШМ. Обращает на себя внимание тот факт, что за последние 10 лет рост заболеваемости РШМ составил 7,8%, а смертности – 13,1% [5].

В Российской Федерации показатели заболеваемости и смертности от РШМ приближаются к средним мировым [3]. Так, данные 2017 г. свидетельствуют, что РШМ занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин и 10-е – в структуре смертности [3, 6]. За период с 2007 по 2017 г. заболеваемость РШМ в РФ возросла с 17,58 до 22,33 на 100 тыс. женского населения, что соответствует приросту на 25,8%, в то время как смертность от РШМ выросла на 4,31% [3]. В 2018 г. заболеваемость РШМ, ассоциированным с ВПЧ, в России составила 17,0 на 100 тыс. женщин [3, 6]. Следует отметить, что в последние годы наблюдается тенденция к существенному росту доли женщин репродуктивного возраста, страдающих РШМ [3, 7]. В 2017 г. удельный вес РШМ среди злокачественных опухолей репродуктивных органов четырех основных локализаций у

женщин до 40 лет составил 62,2%. Так, среди молодых женщин, умерших от онкозаболеваний в возрасте 30–34 лет, почти каждая четвертая умерла от РШМ [3, 6].

Как известно, ВПЧ высокого онкогенного риска является ведущим этиологическим фактором развития инвазивного РШМ и предшествующих ему CIN [8–11]. Существует две формы папилломавирусной инфекции (ПВИ) [3, 9]: продуктивная, при которой ДНК вируса находится в инфицированной клетке в свободной эписомальной форме, и интегративная, или трансформирующая, при которой ДНК вируса встраивается в геном инфицированной клетки, утрачивая свою индивидуальность.

Известно, что важнейшую роль в цервикальном канцерогенезе играют эпигенетические нарушения, которые приводят к инактивации опухоль-супрессорных генов и, как следствие, повышению риска малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток ШМ [3, 11, 12]. Согласно современным взглядам на патогенез CIN и РШМ продуктивные и интегративные формы ПВИ возникают и развиваются в разных типах клеток цервикального эпителия [3]. Так, продуктивная инфекция возникает в базальных клетках метапластического плоского эпителия зоны трансформации и примыкающего к ней экзоцервикса, в то время как наиболее уязвимым местом для возникновения интегративной формы ПВИ является переходная зона и зона стыка между многослойным плоским и цилиндрическим эпителиями ШМ [3]. Экспериментально установлено, что пусковым механизмом цервикального канцерогенеза является инфицирование стволовых клеток зоны стыка высокоонкогенными типами ВПЧ с последующей интеграцией вирусной ДНК в геном клетки хозяина и гиперэкспрессией вирусных онкогенов [3, 13, 14]. При неблагоприятных условиях вирусинфицированные стволовые клетки зоны стыка приобретают фенотип опухолевых клеток, что влечет за собой перестройку всего клеточного метаболизма в направлении онкотрансформации. Такое перепрограммирование клеточного генома осуществляется посредством эпигенетических механизмов, главным из которых является аномальное ДНК-метилирование [3].

В соответствии с клиническими рекомендациями «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» от 02.11.2017 лечение CIN II и CIN III проводится с использованием эксцизионных методов [16], в то время как единого мнения по тактике ведения пациенток с CIN I до настоящего времени не существует ввиду высокой вероятности регресса данной патологии. При этом следует отметить, что согласно данным отечественных исследований при CIN I регрессия наблюдается лишь в 57% случаев, персистенция – в 32%, прогрессия – в 11%, а развитие инвазивного рака – только в 1% случаев [9].

Это диктует необходимость оптимизации тактики ведения пациенток с CIN I с включением препарата, обладающего мультитаргетной противоопухолевой активностью, а также эффективно блокирующего молекулярные механизмы патологической пролиферации и малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток цервикального эпителия.

С этих позиций особого внимания заслуживает отечественный лекарственный препарат Цервикон-ДИМ. В качестве действующего вещества он содержит 3,3-диндоллиметан (ДИМ), способный блокировать множественные молекулярные механизмы [16, 17]. В многочисленных исследованиях установили, что ДИМ эффективно блокирует основные молекулярные механизмы, опосредующие опухолевые процессы в цервикальном эпителии; нормализует обмен эстрогенов путем индукции активности цитохрома CYP1A1, ответственного за преимущественное образование функционального метаболита 2-гидроксистерона (2-OHE1), а также избирательно ингибирует экспрессию онкогена E7 ВПЧ [3, 16, 17]. Кроме того, ДИМ проявляет выраженную проапоптотическую активность в отношении вирусинфицированных эпителиальных клеток ШМ [18], а также подавляет местное воспаление за счет нейтрализации ядерного фактора транскрипции NF-κB и других про-

воспалительных медиаторов (оксид азота, простагландин, фактор некроза опухоли α, интерлейкин-6, 1β), ингибирует патологический неопластический ангиогенез и метастатическую клеточную активность [19]. Изучены иммуномодулирующие свойства ДИМ, опосредованные стимуляцией IFN-γ-зависимых сигнальных каскадов, а также его противоопухолевая эпигенетическая активность, обусловленная ДНК-деметилированием «молчавших» опухоль-супрессорных генов [20–22]. Показана избирательная активность ДИМ в отношении опухолевых клеток, являющихся главной причиной рецидивирования и метастазирования злокачественных опухолей [23–25].

На основании результатов доклинических и клинических исследований [26–28] Цервикон-ДИМ официально зарегистрирован как лекарственное средство и вошел в фармакотерапевтическую группу «прочие противоопухолевые препараты». Цервикон-ДИМ – единственный лекарственный препарат, непосредственно воздействующий на патогенез CIN, отличительными особенностями которого являются: новый механизм действия; прямое показание к применению для лечения дисплазий ШМ; эффективность в отношении регрессии цервикальных дисплазий, подтвержденная гистологическим методом исследования; локальное действие и отсутствие системного эффекта [3].

Цель исследования – оценка эффективности тактики ведения пациенток с CIN I.

Материалы и методы

Обследованы 72 пациентки в возрасте от 18 до 35 лет, имеющие CIN I, обоснованную морфологически, все они обратились на этапе планирования беременности в клинику-диагностическую поликлинику ГБУЗ ВОКПЦ №2 г. Волгограда. Проведение исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом ГУ ВМНЦ. Каждая женщина дала добровольно письменное информированное согласие на участие в этом исследовании и на обработку персональных данных.

Критерии включения в исследование: возраст пациенток от 18 до 35 лет, наличие гистологически верифицированной CIN I; цитологически подтвержденный диагноз LSIL; удовлетворительная кольпоскопическая картина (картина поражений ШМ на фоне зоны трансформации 1-го типа); наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска; согласие использовать барьерный метод контрацепции в течение всего периода исследования.

Критерии исключения: необходимость проведения аблационных или эксцизионных методов лечения; наличие терапии иммуномодулирующими препаратами в течение последних 6 мес; наличие острого или обострения хронического процесса органов малого таза; положительные тесты серологического анализа на выявление антител к бледной трепонеме или вируса иммунодефицита человека; тяжелые формы экстрагенитальной патологии; нарушения свертываемости крови; злокачественные новообразования любой локализации; индивидуальная непереносимость используемых лекарственных препаратов; беременность; период грудного вскармливания.

Все пациентки случайным образом распределены на 2 группы. Основную группу составили 36 пациенток, которым наряду с активным наблюдением (с использованием цитологического исследования, кольпоскопии и ВПЧ-тестирования) назначались вагинальные суппозитории Цервикон-ДИМ в дозе 200 мг/сут (по 100 мг 2 раза в день) в течение 3 мес.

В группу сравнения вошли 36 пациенток, которым согласно Клиническим рекомендациям (протоколам диагностики и ведения больных) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» от 02.11.2017 выбрана тактика активного наблюдения [15].

Согласно протоколу исследования всем пациенткам проводили обследование (исходно, через 3, 6 и 12 мес), включающее: микроскопию мазка, цитологическое исследование мазков с экто- и их эндоцервикса (жидкостная цитология);

Результаты кольпоскопического исследования пациенток на этапе скрининга Results of patients' colposcopy at the screening stage		
Кольпоскопический признак	Частота выявления (n=36)	
	основная группа, абс. (%)	группа сравнения, абс. (%)
Ацетобелый эпителий (тонкий, плоский или слегка приподнятый над поверхностью, с неровными, нечеткими краями; сохраняется недлительно)	30 (83,3)	29 (80,6)
Мозаика (нежная, регулярная, расположена плоско, реакция на уксус слабая)	26 (72,2)	28 (77,8)
Пунктация (нежная, регулярная, расположена плоско, реакция на уксус слабая)	24 (66,7)	23 (63,9)
Лейкоплакия (кератоз) [плоская или слегка приподнятая над поверхностью]	13 (36,1)	11 (30,6)
Йоднегативное окрашивание (частичное, нерезко выраженное)	36 (100)	36 (100)

ВПЧ-тестирование методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с оценкой вирусной нагрузки и расширенную кольпоскопию.

Биопсию ШМ с последующим гистологическим исследованием выполняли под кольпоскопическим контролем из наиболее измененных участков ШМ с использованием радиоволнового оборудования («Сургитрон») на этапе включения в исследование и через 12 мес (при наличии показаний в соответствии с Клиническими рекомендациями) от начала наблюдения.

Изучение параметров аутоиммунитета выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специальных наборов реагентов (ЭЛИ-П-Комплекс) в соответствии с рекомендациями производителя – Московского медицинского иммунологического центра «Иммункулус». Проводили полуквантитетное определение регуляторных аутоантител (аутоАТ) класса иммуноглобулина (Ig) G в сыворотке крови обследуемых больных [29]. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся в клинику-диагностическую поликлинику ГБУЗ ВОКПЦ №2 с целью подбора метода контрацепции.

Длительность наблюдения за пациентками составила 12 мес. Основой оценки эффективности лечения CIN I явился расчет доли пациенток с полной регрессией CIN I через 12 мес от начала активного наблюдения. Критерии полной регрессии CIN I: отсутствие признаков CIN I при проведении расширенной кольпоскопии; негативация ДНК-ВПЧ; отрицательный результат цитологического исследования цервикального соскоба; отсутствие морфологических признаков CIN I в биоптате.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики и выполнялась с помощью программы Microsoft Excel, а также статистического пакета Statgraphics. Для количественных параметров определены: среднее значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ), ошибка среднего по выборке (m), медиана (Me), 95% доверительный интервал; для качественных данных – частота (%). При изучении различий в значениях количественного признака по нескольким группам, образованных на основе качественного фактора, использовались инструменты дисперсионного анализа. Достоверность различий сопоставляемых средних величин определялась по параметрическому критерию Стьюдента. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99% уровень значимости).

Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлено, что в возрасте от 18 до 25 лет находились 8 (22,2%) пациенток основной группы и 7 (19,4%) больных группы сравнения; в 77,8 и 80,6% случаев соответственно возраст пациенток колебался от 26 до 35 лет.

Результаты генотипирования выявили, что среди высокоонкогенных типов ВПЧ при CIN I у пациенток обеих групп преобладали: 16 (44,4 и 47,2% соответственно), 18 (22,2 и 19,4%), 31 (11,1 и 8,3%) и 51-й тип (16,7% в обеих группах), в то время как среди низкоонкогенных типов ВПЧ – 6 (8,3 и 5,6% соответственно) и 11-й тип (5,6% в обеих группах).

При расширенной кольпоскопии у всех обследуемых пациенток выявлены аномальные кольпоскопические кар-

тины, характеризующиеся наличием слабовыраженных поражений многослойного плоского эпителия ШМ (см. таблицу), что стало показанием к выполнению биопсии.

Нами установлено, что возможным механизмом развития верифицированной CIN I является угнетенное состояние аутоиммунитета, имеющее дисбаланс показателей, по сравнению с женщинами контрольной группы ($p < 0,05$).

Вызывает интерес достоверное снижение уровней аутоАТ к двуспиральной ДНК ($p < 0,05$) у пациенток с CIN I ($-35,64 \pm 3,22$ и $-34,86 \pm 3,05\%$ для основной группы и группы сравнения соответственно) в сравнении с женщинами контрольной группы ($-4,04 \pm 1,16\%$); рис. 1, 2.

Однако следует отметить, что у пациенток основной группы и группы сравнения обнаружена неустойчивость профилей аутоАТ к белку S-100, играющих большую роль в нормализации течения апоптоза.

Полученные данные свидетельствуют о том, что определение содержания уровней аутоАТ к двуспиральной ДНК и белку S-100 в сыворотке крови методом ЭЛИ-П-тест, могут быть использованы в качестве вероятных показателей прогнозирования развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Согласно протоколу исследования всем больным основной группы наряду с активным наблюдением назначен препарат Цервикон-ДИМ, таргетно воздействующий на патогенез CIN и механизмы их последующей опухолевой трансформации. Пациентки получали вагинальные суппозитории в дозе 200 мг/сут в течение первых 3 мес наблюдения. Пациенткам группы сравнения выбрана тактика активного наблюдения в течение 1 года.

Через 3 мес от начала лечения в ходе цитологического мониторинга в основной группе доля пациенток с LSIL составила 16,7%, что достоверно ниже, чем в группе сравнения (36,1%; $p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток с сохранившимися аномальными результатами цитологического исследования, получавших Цервикон-ДИМ, отмечено значительное уменьшение площади слабовыраженных цервикальных поражений, в то время как в аналогичной когорте больных группы сравнения выраженной динамики кольпоскопических картин не отмечено.

Согласно результатам исследования в анализируемый период у пациенток основной группы произошла нормализация содержания уровней аутоАТ в 83,3% случаев, статистически значимое улучшение показателей аутоАТ – у 3 (8,3%) пациенток ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствовали об устранении исходного дисбаланса показателей иммунореактивности до значений, сопоставимых с показателями контрольной группы (см. рис. 1). И лишь в 8,3% случаев в динамике после окончания терапии не выявили достоверных изменений иммунореактивности ($p > 0,05$), что в 3,7 раза реже, чем в группе сравнения ($p > 0,05$).

Обращает на себя внимание достоверное повышение среднего содержания профилей аутоАТ к двуспиральной ДНК ($-7,58 \pm 1,46\%$) и белку S-100 ($0,26 \pm 0,15\%$) у пациенток основной группы ($p < 0,01$), что свидетельствует об активации процессов апоптоза (см. рис. 1). На основании вышеизложенного можно сделать вывод об эффективности тактики активного наблюдения больных с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями легкой степени с

Рис. 1. Изменение показателей аутоАТ у пациенток основной группы.
Fig. 1. Changes in autoAB levels in the main group patients.

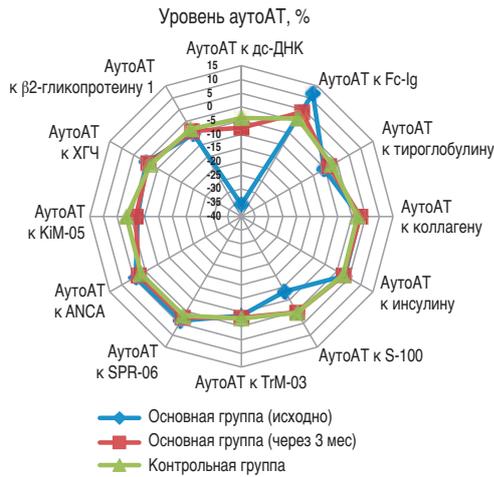
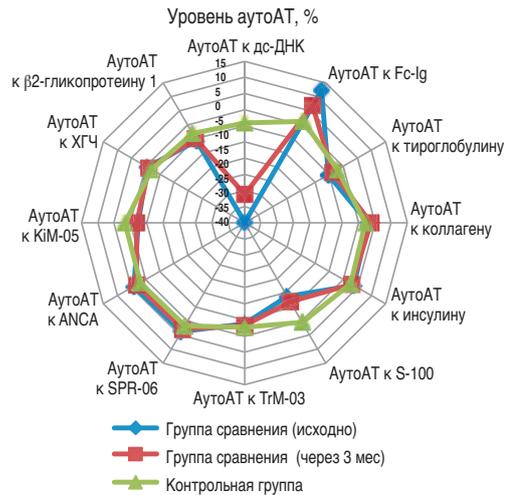


Рис. 2. Изменение показателей аутоАТ у пациенток группы сравнения.
Fig. 2. Changes in autoAB levels in the comparison group patients.



включением локальной мультитаргетной противоопухолевой терапии.

Результаты лечения больных группы сравнения показывают сохраняющееся умеренное снижение профилей аутоАТ к двуспиральной ДНК на фоне статистически незначимого повышения профилей аутоАТ к белку S-100 ($p > 0,05$) [см. рис. 2]. Данный факт свидетельствует о недостаточной эффективности тактики активного наблюдения, и как следствие этого – высокий риск персистенции ВПЧ и дальнейшего прогрессирования CIN.

Повторное цитологическое исследование, проведенное через 6 мес от начала наблюдения, показало отсутствие па-

тологических изменений у 31 (86,1%) пациентки основной группы и в 66,7% случаев больных группы сравнения. Персистенция ВПЧ сохранялась у каждой 3-й женщины группы сравнения, в то время как в основной группе наблюдалась лишь в 13,9% случаев.

В ходе цитологического исследования через 12 мес от начала лечения в группе больных, получавших Цервикон-ДИМ, признаки, характерные для LSIL с последующей морфологической верификаций CIN I, диагностированы лишь у 3 (8,3%) пациенток. Негативация ДНК ВПЧ выявлена в 91,7% случаев. В группе сравнения результаты цитологического исследования свидетельствовали о наличии признаков,

СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ

ЦЕРВИКОН-ДИМ

Единственный в России лекарственный препарат на основе дииндолилметана для лечения дисплазии шейки матки*



- Ускоряет элиминацию ВПЧ-инфицированных клеток*
- Обладает противоопухолевой активностью в отношении ВПЧ-инфицированных клеток**
- Значительно повышает вероятность регрессии дисплазии шейки матки**

Остановить развитие дисплазии шейки матки в ваших руках!



реклама

*Инструкция по медицинскому применению Цервикон-ДИМ.

**Сухих Г.Т. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолилметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN I-II), Акушерство и гинекология, 2018; 9: 91-98.

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников
Номер регистрационного удостоверения ЛП-004939

характерных для LSIL, в 9 (25%), а для HSIL – в 5,6% случаев, в дальнейшем морфологически подтвержденные как CIN I и CIN II соответственно.

Заключение

Анализ исходов плоскоклеточных интраэпителиальных поражений легкой степени через 12 мес показал, что в основной группе регрессия CIN I наблюдалась у 91,7% пациенток, персистенция – в 8,3% случаев, в то время как в группе сравнения регрессия CIN I отмечена в 69,4% случаев, персистенция – у 25% больных, а прогрессия в CIN II – в 5,6% случаев.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности включения препарата Цервикон-ДИМ, обладающего мультитаргетной противоопухолевой активностью, а также блокирующего молекулярные механизмы патологической пролиферации и малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток цервикального эпителия, в комплекс лечения преинвазивных заболеваний ШМ у молодых женщин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Gynecology. National leadership. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, I.B. Manukhina, V.E. Radzinsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
2. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С. и др. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток. Доктор.Ру. 2019; 11 (166): 61–7. [Bairatova G.R., Baranov I.I., Ezhova L.S. et al. Squamous Intraepithelial Cervix Lesions: Possible Early Diagnostics and Management. Doctor.Ru. 2019; 11 (166): 61–7 (in Russian)].
3. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Ашрафян А.Л., Сухих Г.Т. Новая парадигма прогрессирования цервикальных неоплазий: от фундаментальных знаний – к практической гинекологии. Акушерство и гинекология. 2019; 1: 5–12. [Kiselev V.I., Muzhnek E.L., Ashraphyan L.A., Sukhikh G.T. A new paradigm in cervical neoplasia progression: from fundamental knowledge to practical gynecology. Obstetrics and gynecology. 2019; 1: 5–12 (in Russian)].
4. Ochs K, Meili G, Deibold J et al. Incidence trends of cervical cancer and its precancerous lesions in women of Central Switzerland from 2000 until 2014. *From Med (Lausanne)* 2018; 5: 58.
5. GLOBOCAN, 2018. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Agency for Research on Cancer (IARC); WHO: <http://gco.iarc.fr/>
6. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI them. P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2018 (in Russian)].
7. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н. и др. Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации. Доктор.Ру. 2019; 11 (166): 50–4. [Ashraphyan L.A., Kiselev V.I., Kuznetsov I.N. et al. Cervical Cancer: Issues with Prevention and Screening in the Russian Federation. Doctor.ru. 2019; 11 (166): 50–4 (in Russian)].
8. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Шишиморова С.Г. Анализ структуры носительства вируса папилломы человека у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. Вестник ВолгГМУ. 2020; 1 (73): 116–9. [Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Shishimorova S.G. Analysis of the carrier structure of the human papilloma virus in patients with cervical intraepithelial neoplasia of a light degree. Journal of VolgSMU. 2020; 1 (73): 116–9 (in Russian)].
9. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. Гинекология. 2017; 19 (5): 4–9. [Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. HPV-associated diseases of cervix. Complex therapy options. Gynecology. 2017; 19 (5): 4–9 (in Russian)].
10. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммуногенеза к рациональной тактике ведения. Гинекология. 2018; 20 (3): 5–11. [Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Filatova G.A. Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management. Gynecology. 2018; 20 (3): 5–11 (in Russian)].
11. Mittal S, Banks L. Molecular mechanisms underlying human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein-included cell transformation. *Mutat Res Rev* 2017; 772: 23–35.
12. Steenberg RD, Snijders PJ, Heideman DA, Meijer CJ. Clinical implications of epigenetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nat Rev Cancer* 2014; 14 (6): 395–405.
13. Herfs M, Parra-Herran C, Howit BE et al. Cervical squamocolumnar junction-specific markers define distinct, clinically relevant subsets of low-grade squamous intraepithelial lesions. *Am J Surg Pathol* 2013; 37 (9): 1311–8.
14. Sano D, Oridate N. The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2016; 21 (5): 819–26.
15. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака». М., 2017; с. 54. [Clinical recommendations (protocols for the diagnosis and management of patients) «Benign and precancerous diseases of the cervix uteri from the perspective of cancer prevention». Moscow, 2017; p. 54 (in Russian)].
16. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Друх В.М. и др. Клиническое исследование по изучению эффективности суппозиториев «Цервикон-ДИМ» при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени. Вестн. Рос. научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2014; 14 (3): 6. [Kiselev V.I., Ashraphyan L.A., Drukh V.M. et al. Clinical study on the effectiveness of cervicon-DIM suppositories in the treatment of mild to moderate cervical intraepithelial neoplasia. Bulletin of the Russian Scientific Center for X-ray Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2014; 14 (3): 6 (in Russian)].
17. Maruthanila VL, Purnima J, Murinalini S. Attenuation of carcinogenesis and the mechanism underlying by the influence of indol-3-carbinol and its metabolite 3,3-diindolylmethane: a therapeutic marvel. *Adv Pharmacol Sci* 2014; 2014: 832161.
18. Zhu J, Guan C, Chen Z. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of 3,3-diindolylmethane in human cervical cancer cells. *Oncol Rep* 2012; 28 (3): 1063–8.
19. Banerjee S, Kong D, Wang Z et al. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutat Res* 2011; 728 (1-2): 47–66.
20. Wu TY, Khor TO, Su ZY et al. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors. *AAPS J* 2013; 15 (3): 864–74.
21. Wong CP, Hsu A, Buchanan A et al. Effects of sulforafane and 3,3-diindolylmethane on genome-wide promoter methylation in normal prostate epithelial cells and prostate cancer cells. *PLoS One* 2014; 9 (1): e86787.
22. Beaver LM, Yu TW, Sokolowski EL et al. 3,3-diindolylmethane, but not indol-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 263 (3): 345–51.
23. Semov A, Iourtchenko L, Liu LF et al. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 424 (1): 45–51.
24. Kong D, Sethi S, Li Y et al. Androgen receptor splice variants contribute to prostate cancer aggressiveness through induction of EMT and expression of stem cell marker genes. *Prostate* 2015; 75 (2): 161–74.
25. Chen D, Banerjee S, Cui QC et al. Activation of AMP-activated protein kinase by 3,3-diindolylmethane (DIM) is associated with human prostate cancer cell death in vitro and in vivo. *PLoS One* 2012; 7 (10): e47186.
26. Ashraphyan L, Sukhikh G, Kiselev V et al. Double-blind randomized placebocontrolled multicenter clinical trial (phase II a) on diindolyl-

- methanes efficacy and safety in the treatment of CIN implications for cervical cancer prevention. EPMA J 2015; 6: 25.*
27. Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т., Киселев В.И. и др. Исследование эффективности препарата Цервикон-ДИМ у пациенток с диагнозом CIN 1–2 степени. Вестн. Рос. научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2015; 15 (4): 28–39. [Ashraphyan L.A., Sukhikh G.T., Kiselev V.I. et al. Study of the effectiveness of the drug Cervicon-DIM in patients with a diagnosis of CIN 1–2 degrees. Bulletin of the Russian Scientific Center for X-ray Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2015; 15 (4): 28–39 (in Russian)].
28. Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолимметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN I–II). Акушерство и гинекология. 2018; 9: 91–8. [Sukhikh G.T., Ashraphyan L.A., Kiselev V.I. et al. Study of the efficacy and safety of the drug based on diindolymethane in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN I–II). Obstetrics and gynecology. 2018; 9: 91–8 (in Russian)].
29. Поletaев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: Миклош, 2015; с. 219. [Poletaev A.B. Physiological immunology (autoantibodies and problems of nanomedicine). Moscow: Miklosh, 2015; p. 219 (In Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ткаченко Людмила Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

Свиридова Наталия Ивановна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: n.i.sviridova@yandex.ru

Костенко Татьяна Ивановна – доц. каф. акушерства и гинекологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: kostenko.ti@mail.ru

Гриценко Ирина Анатольевна – доц. каф. акушерства и гинекологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: Irina-gritsenko@yandex.ru

Шишиморова Светлана Геннадьевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: trigerz@mail.ru

Liudmila V. Tkachenko – D. Sci (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

Nataliia I. Sviridova – D. Sci (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: n.i.sviridova@yandex.ru

Tatiana I. Kostenko – Assoc. Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: kostenko.ti@mail.ru

Irina A. Gritsenko – Assoc. Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: Irina-gritsenko@yandex.ru

Svetlana G. Shishimorova – Graduate Student, Volgograd State Medical University. E-mail: trigerz@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Иммуноцитохимическая характеристика слизистой эндометрия у ВИЧ-инфицированных женщин

И.Н. Воробцова^{✉1}, Н.И. Тапильская^{1,2}, Е.С. Орлова³, Н.Н. Рухляда¹, С.Н. Прошин⁴, Р.И. Глушаков^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

✉ ririna-1979@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. ВИЧ-инфекция является независимым фактором снижения фертильности, а также фактором риска невынашивания беременности. Имеются данные о нарушении процессов инвазии трофобласта в эндометрий, однако истинные причины снижения фертильности при ВИЧ-инфекции остаются неизвестными.

Цель. Изучение экспрессии антигенов CD20, CD56 и TLR9 в биоптатах эндометрия у ВИЧ-инфицированных пациенток и эффективности нуклеоспермата натрия в качестве иммуномодулирующего средства.

Материалы и методы. В исследование включены ВИЧ-инфицированные (n=12) и ВИЧ-негативные (n=22) пациентки в возрасте от 26 до 49 лет (средний возраст – 33,35±2,9 года). Проведено иммуноцитохимическое исследование (ИЦХИ) биоптатов эндометрия, взятых на 7–10-й день менструального цикла до и после лечения нуклеосперматом натрия. Курс лечения нуклеосперматом натрия составил 42 дня.

Результаты. Уровни экспрессии CD56 и TLR9 у ВИЧ-инфицированных пациенток составили 7,64±0,92 и 0,33±0,18% соответственно и достоверно отличались от уровней экспрессии у серонегативных пациенток. После лечения нуклеосперматом натрия произошло снижение уровней экспрессии CD20 и CD56 и повышение уровней экспрессии TLR9 у пациенток обеих групп.

Заключение. Снижение экспрессии TLR9 у ВИЧ-инфицированных пациенток может свидетельствовать об отсутствии способности врожденного иммунитета элиминировать патогены, ассоциированные с субклиническим воспалением, что коррелирует с повышением экспрессии маркеров хронического эндометрита.

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные пациентки, эндометрий, TLR9.

Для цитирования: Воробцова И.Н., Тапильская Н.И., Орлова Е.С. и др. Иммуноцитохимическая характеристика слизистой эндометрия у ВИЧ-инфицированных женщин. Гинекология. 2020; 22 (6): 62–67. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200456

Original Article

Immunocytochemical characteristic of the endometrial mucosa HIV-infected women

Irina N. Vorobtsova^{✉1}, Natalya I. Tapilskaya^{1,2}, Elena S. Orlova³, Nikolay N. Rukhlyada¹, Sergei N. Proshin⁴, Ruslan I. Glushakov^{1,3}

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

³Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁴Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

✉ ririna-1979@yandex.ru

Abstract

Relevance. Human immunodeficiency virus (HIV) infection is an independent factor in reduced fertility and a risk factor for miscarriage. There are some data an endometrial receptivity of HIV-infected patients has changed that plays an important role in embryo invasion, but the true reasons for the decrease in fertility rate in HIV infection remain unknown.

Aim. Study of the expression of CD20, CD56 and TLR9 antigens on uterine epithelial cells of HIV-infected patients and the effectiveness of treatment for chronic endometritis by sodium nucleospermate.

Materials and methods. This parallel-group study was done at two centres in the Russia. Participants were adults women aged 26 to 49 years (mean age 33.35±2.9 years), who were HIV-infected (n=12) and HIV-negative (22). An immunocytochemical study of endometrial biopsies taken on the 7–10th day of the menstrual cycle before and after treatment was done. The course of treatment with sodium nucleospermate was 42 days.

Results. The expression level of CD56 and TLR9 in HIV-infected patients was 7.64±0.92% and 0.33±0.18%, respectively, and significantly differed from the expression levels in HIV-seronegative patients. There was a decrease in the expression levels of CD20 and CD56 and an increase in the expression levels of TLR9 in all groups of patients after treatment with sodium nucleospermate.

Conclusion. A decrease TLR9 expression on uterine epithelial cells in HIV-infected patients showing lack of ability of innate immunity to eliminate pathogens associated with subclinical inflammation and it correlates with an increase in the expression of markers of chronic endometritis.

Key words: HIV-infected women, endometrium, TLR9.

For citation: Vorobtsova I.N., Tapilskaya N.I., Orlova E.S. et al. Immunocytochemical characteristic of the endometrial mucosa HIV-infected women. Gynecology. 2020; 22 (6): 62–67. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200456

Введение

Первые исследования, проведенные в Африке, показали, что у ВИЧ-инфицированных женщин рождаемость на 40% ниже, чем у ВИЧ-негативных. Исследование В. Zaba и соавт. стало одной из первых работ, в которых обсуждается взаимосвязь между ВИЧ/СПИД и бесплодием [1]. Аналогичное по дизайну исследование подтвердило данный тезис: по

данным эпидемиологического исследования (n=413) распространенность ВИЧ-инфекции у бесплодных женщин заметно выше, чем у фертильных, – 18,2 и 6,6% соответственно [2].

Снижение фертильности у ВИЧ-инфицированных женщин описано в США в более поздних исследованиях: частота наступления беременности составила 7,4 и 15,2 на

100 человеко-лет у серопозитивных и серонегативных женщин соответственно ($p < 0,0001$). При этом использование антиретровирусных препаратов также ассоциировано со снижением шансов на зачатие как для моно-, так и для комбинированной терапии: относительный риск 0,34 (95% доверительный интервал 0,49–0,98) и относительный риск 0,34 (95% доверительный интервал 0,03–4,28) соответственно [3]. Прямое и опосредованное (прежде всего за счет изменения состояния иммунной системы) влияние ВИЧ на физиологию репродуктивной системы может быть причиной снижения фертильности у ВИЧ-инфицированных женщин. Продemonстрировано, что у ВИЧ-инфицированных женщин достоверно чаще отмечается бесплодие, ассоциированное с отсутствием овуляции, и/или аменорее, при этом тяжесть ВИЧ/СПИД находится в обратной зависимости с количеством овуляторных циклов [4, 5]. В целом у ВИЧ-позитивных женщин намного раньше наступает истощение функции яичников, что показали несколько исследований, в которых измеряли уровни фолликулостимулирующего гормона, антимюллерова гормона и/или ингибина В [6, 7]. По данным испанского исследования, как у женщин ($n=130$), так и у мужчин ($n=121$), больных ВИЧ-инфекцией, отмечались факторы и сопутствующие заболевания, значительно влияющие на показатели фертильности обоих полов. Однако у половины включенных в данное исследование пациентов диагностирован также вирусный гепатит С, что могло исказить истинную картину бесплодия при ВИЧ-инфекции [8]. Тем не менее установление прямой связи между ВИЧ-инфекцией и бесплодием осложняется наличием коинфекций (вирусные гепатиты, рецидивирующие герпес, инфекции, передаваемые половым путем), системных заболеваний, острым и хроническим стрессом, а также вредными привычками (курение, употребление алкоголя и психоактивных веществ).

Несмотря на множество полученных данных, истинные причины снижения фертильности у ВИЧ-инфицированных пациенток неизвестны. В связи с системным и локальным снижением количества нейтрофилов и нарушением их функции (хемотаксиса и фагоцитоза) происходит изменение ответа на инвазию патогена в иммунной системе слизистых оболочек [9]. Рассматривая эндометрий как часть мукозального отдела иммунной системы [10], можно предположить, что ВИЧ-инфекция приводит к нарушению локального иммунного гомеостаза эндометрия, что способствует нарушению процессов инвазии трофобласта в эндометрий.

Цель исследования – изучить некоторые параметры расположенного в эндометрии мукозального отдела иммунной системы у ВИЧ-инфицированных женщин и влияние иммуномодулирующей терапии на показатели данных параметров.

Материалы и методы

Общий дизайн

Проведено сравнительное иммуноцитохимическое исследование (ИЦХИ) эндометрия у пациенток с ВИЧ-инфекцией ($n=12$) на предмет определения уровней экспрессии антигенов CD20, CD56 и TLR9. В группу сравнения для ИЦХИ вошли пациентки без ВИЧ-инфекции, проходившие обследование с целью планирования беременности ($n=22$), у которых аспирируют эндометрия забирали в те же сроки менструального цикла. Эти пациентки составили группу сравнения. Объем обследования и критерии включения/невключения для обеих групп пациенток были одинаковыми. В качестве прегравидарной подготовки пациентки обеих групп получали нуклеоспермат натрия.

Критерии включения:

1. Женщины от 18 до 49 лет включительно.
2. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.
3. Полное обследование пациентки согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.08.2012 №107н (в ред. Приказов Минздрава РФ от 11.06.2015 №332н, от 01.02.2018 №43н).

Таблица 1. Клиническая характеристика ВИЧ-инфицированных пациенток
Table 1. Clinical characteristics the HIV-infected patients

Номер пациентки	Возраст в момент включения в исследование	Год предполагаемого инфицирования	Год взятия на учет по поводу ВИЧ	Год начала антиретровирусной терапии
1	34	1999	2002	2007
2	28	2000	2002	2010
3	31	2002	2003	2006
4	26	2008	2009	2010
5	32	2008	2010	2010
6	38	2008	2008	2009
7	40	2001	2003	2009
8	49	2007	2008	2008
9	36	2001	2001	2005
10	38	2009	2009	2010
11	42	2002	2004	2009
12	35	2000	2000	2005

4. Планирование естественной беременности или беременности с помощью разных методов вспомогательных репродуктивных технологий.

Критерии не включения:

1. Возраст пациентки моложе 18 или старше 49 лет.
2. Наличие хотя бы одного искусственного выкидыша в анамнезе.
3. Нерегулярный менструальный цикл.
4. Хронические или острые воспалительные, хронические атрофические и/или онкологические заболевания женских половых органов.
5. Наличие репродуктивно значимых инфекций и дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища.
6. Оперативные вмешательства на наружных или внутренних половых органах в течение 12 мес до включения в исследование.
7. Родоразрешение путем операции кесарева сечения в анамнезе.
8. Положительный анализ на гепатиты В и С.
9. Психиатрические заболевания, алкоголизм и/или наркомания в настоящее время или в анамнезе, злокачественные новообразования и/или лимфопролиферативные заболевания в анамнезе, включая дисплазии любой степени.
10. Любые другие клинические заболевания и/или состояния, которые, по мнению исследователей, могут повлиять на результаты.

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

В обследование включены пациентки, пораженные ВИЧ-инфекцией (далее – ВИЧ), которым проводится лечение в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (руководитель – академик Н.А. Беляков). Возраст пораженных ВИЧ-инфекцией на момент обследования составлял от 26 до 49 лет ($n=12$); табл. 1.

ВИЧ-инфицированные пациентки планировали беременность, при этом пациентки 40 лет и старше планировали проведение программы вспомогательных репродуктивных технологий с использованием ооцитов донора. Сравнительно небольшой размер выборки объясняется достаточно жесткими критериями включения/невключения в исследование, в результате чего снизилось влияние других медицинских и социальных факторов, потенциально способных влиять на фертильность (табл. 2).

Объем обследования

Всем пациенткам с целью проверки на соответствие критериям включения и отсутствие критериев исключения выполнялся следующий объем обследований.

Таблица 2. Сравнительная характеристика исследуемых групп Table 2. Baseline characteristics of the women including in study			
Показатель	Значение		
	Всего	ВИЧ «+»	ВИЧ «-»
Число пациенток, n	34	12	22
Возраст, лет:			
Минимальный–максимальный*	26–49	26–49	28–41
Средний**	33,35±2,9	35,75±0,77	35,14±0,80
Медиана (25%; 75% перцентиль)	35 (31,25; 39,5)	36 (32; 38)	36 (32; 38)
Коэффициент вариации	17,66	12,22	13,14
W	0,979	0,956	0,968
A	0,835	0,550	0,490
Акушерский анамнез***			
Количество родов, n (%):			
не было	16 (47,1)	4 (33,3)	12 (54,5)
1	18 (52,9)	8 (66,7)	10 (45,5)
Количество выкидышей***, n (%):			
не было	26 (76,5)	9 (75,0)	17 (77,3)
1	8 (23,5)	3 (25,0)	5 (22,7)
Курение n (%):			
курят	14 (41,2)	5 (41,7)	9 (40,9)
не курят	20 (58,8)	7 (58,3)	13 (59,1)

Примечание. А – критерий Андерсона–Дарлинга, W – критерий Шапиро–Уилка; *регламентировано дизайном исследования; **в момент начала обследования; ***в момент госпитализации по поводу инфицированного выкидыша.

- Путем аспирационной биопсии с помощью вакуумной кюретки (катетер Пайпеля) по стандартной методике выполнялось взятие аспирата из полости матки с последующим ИЦХИ препарата, выполненным по ранее апробированной и зарекомендовавшей себя методике с набором соответствующих антител (на антигены CD20, CD56 и TLR9) [11, 12]. Биопсия выполнялась дважды, на 7–10-й день менструального цикла, до и после лечения нуклеосперматом натрия.
 - Исследование отделяемого из цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции, для чего использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени («ДНК-технология», Москва) для выявления ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, вируса простого герпеса и цитомегаловируса.
 - Исследование отделяемого из влагалища методом «Фемофлор-16» для выявления соотношения ДНК факультативных и облигатных анаэробов [13], в том числе *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*, *Candida* spp., к количеству лактобацилл.
 - Исследование крови на вирусные гепатиты В и С.
- ВИЧ-инфицированным пациенткам дополнительно выполнялось определение вирусной нагрузки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (real-time PCR) на аппарате Diagnostic Rosche, а удельный вес (%) CD3 в крови ВИЧ-инфицированных пациенток оценивался методом проточной цитометрии на аппарате FACS Calibur (Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями).

Назначение иммуномодулирующей терапии

Пациентки обеих групп в качестве прегравидарной подготовки получали по ранее доказавшей свою эффективность схеме лечения [11, 12, 14] натрия нуклеоспермат ректально по 1 введению (25,0 мл) в день при помощи микроклизмы с интервалом в 3 дня; продолжительность терапии составила 42 дня (6 нед).

Рис. 1. Вирусная нагрузка.

Fig. 1. Viral load.

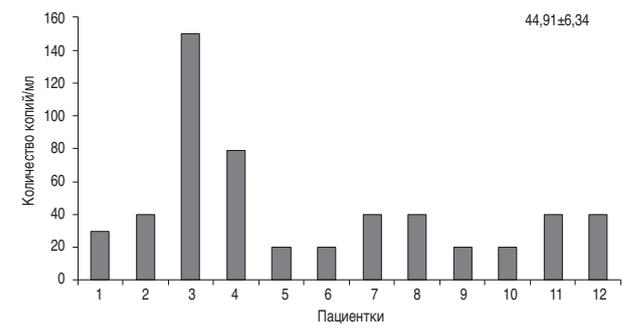
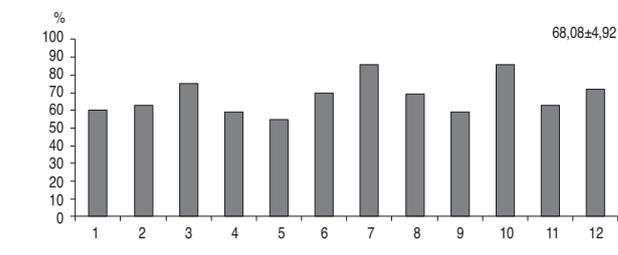


Рис. 2. Частота CD3 (%) в крови у ВИЧ-инфицированных пациенток, выявленная методом проточной цитометрии, в точке взятия материала на ИЦХИ эндометрия.

Fig. 2. Rate of CD3 (%) in the blood of HIV-infected patients, revealed with flow cytometry, at the point of sampling at immunocytochemical analysis of endometrium.



Статистический анализ результатов

Описание количественных признаков в зависимости от варианта распределения признаков представлено в виде среднего значения \pm стандартное квадратичное отклонение и/или в виде медианы (с границами 25 и 75% перцентиль), качественные признаки представлены в виде долей (%), абсолютных чисел. Выбор варианта дальнейшего статистического анализа зависел от сравниваемых признаков (группы признаков). Для сравнения частоты встречаемости признака в сравниваемых группах применяли непараметрический точный критерий Фишера и/или парный U-критерий (Вилкоксона), также выполняли расчет критерия хи-квадрат (χ^2). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) считали равным 0,05.

Этические правила и нормы

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», действующими порядками и стандартами оказания медицинской помощи и другими применимыми регуляторными требованиями к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в Российской Федерации. Протокол наблюдения за пациентами, программа дополнительного лечения и обследования одобрены локальным этическим комитетом.

Результаты

Результаты вирусной нагрузки и удельный вес (частота) CD3-клеток ВИЧ-инфицированных пациенток представлены на рис. 1, 2.

В аспирате из полости матки клетки, позитивные по искомым антигенам, окрашивались в коричневые тона хромогеном диаминобензидином (рис. 3). Частота клеток, экспрессирующих антигены CD20, CD56 и TLR9, в препаратах эндометрия у пациенток из группы сравнения (обследуемых по поводу планирования беременности) и у ВИЧ-инфицированных принципиально отличалась (табл. 3). При

Таблица 3. Уровни экспрессии CD20, CD56 и TLR9 в слизистой эндометрия у пациенток до и после лечения
 Table 3. Expression of CD20, CD56 and TLR9 in the uterine mucosa in patients before and after treatment the uterine mucosa

Показатель	ВИЧ «+»		ВИЧ «-»	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD20, %	5,44±0,88	3,21±0,46***	4,07±0,73	1,61±0,34**†
CD20, n _{отр} (%)	0	2 (1,67%)	4 (18,18)	6 (27,27)
CD56, %	7,64±0,92*	4,18±0,38***	2,9±1,6*	2,7±0,29**
CD56, n _{отр} (%)	0	3 (25,0)	5 (27,73)	5 (27,73)
TLR9, %	0,33±0,18*	1,29±0,54***	1,22±0,35*	2,49±0,86
TLR9, n _{отр} (%)	8 (66,67)	3 (25,0)	5 (27,73)	3 (13,64)

Примечание: n_{отр} – число пациентов с отрицательными результатами; *различия между сравниваемыми признаками у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациенток до лечения; **различия между сравниваемыми признаками у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациенток после лечения; ***различия между сравниваемыми признаками в группе ВИЧ-инфицированных до и после лечения; †различия между сравниваемыми признаками в группе сравнения до и после лечения.

Рис. 3. Клетка, позитивная по антигену CD20. Аспират из полости матки ВИЧ-инфицированной пациентки. Иммуноцитохимия. x1000.

Fig. 3. Expression of CD20 on uterine epithelial cells. Material is aspirated from HIV-infected patient. Immunocytochemistry. x1000 magnification.

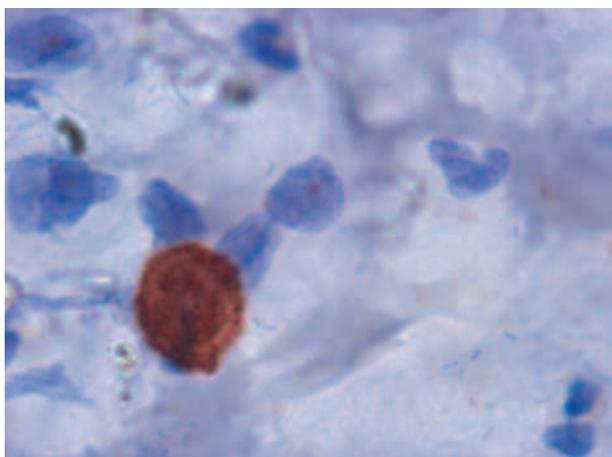
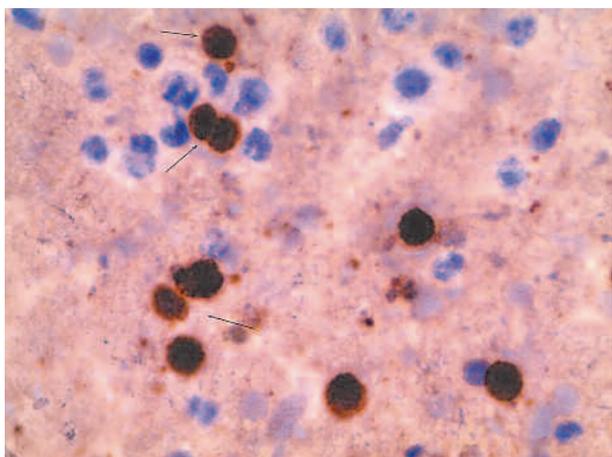


Рис. 4. Клетки, позитивные по антигену CD56. Скопления клеток отмечены стрелками. Аспират из полости матки пациентки, обследуемой по поводу планирования беременности. Иммуноцитохимия, x1000.

Fig. 4. Expression of CD56 on uterine epithelial cells. Clusters of cells are marked with arrows. Material is aspirated from HIV-negative patient. Immunocytochemistry, x1000 magnification.



этом отмечали снижение экспрессии TLR9 и повышение экспрессии CD20 и CD56 у ВИЧ-инфицированных пациенток, что говорит о наличии хронического эндометрита. Как видно из рис. 4, документирующего ИЦХИ материала эндометрия с использованием моноклональных антител

на антиген CD56, клетки-киллеры (НК-клетки) могут образовывать скопления, что может указывать на высокую степень инфильтрации эндометрия при хроническом эндометрите у ряда пациенток, обследуемых по поводу планирования беременности.

После проведенного лечения нуклеосперматом натрия отмечено снижение инфильтрации слизистой эндометрия клетками, экспрессирующими CD20- и/или CD56-антиген, что свидетельствует о снижении активности воспаления (рис. 5). ИЦХИ продемонстрировало, что клетки, экспрессирующие Toll-like-рецепторы (TLR) 9-го типа – TLR9 (рис. 6), в группе ВИЧ-инфицированных пациенток до лечения нуклеосперматом натрия регистрировались с низкой частотой. Однако после лечения нуклеосперматом натрия в данной группе пациенток частота клеток, экспрессирующих TLR9, значительно повысилась (см. табл. 3). Полученные результаты свидетельствуют о принципиальных различиях по частоте исследуемых клеток в слизистой эндометрия у ВИЧ-инфицированных и условно здоровых пациенток. Корреляционный анализ между вирусной нагрузкой, частотой CD3 в крови ВИЧ-инфицированных и данными экспрессии антигенов в эндометрии не выявил связи между данными событиями.

Обсуждение

Важнейшим звеном между заболеванием матки и бесплодием является воспаление. Система врожденного иммунитета немедленно реагирует на патогены, распознавая эволюционно выбранные наиболее консервативные молекулы, общие для инфекционных патогенов или образующиеся в результате повреждения тканей [15]. Примерами таких структур могут служить компоненты бактериальных стенок: липополисахариды грамотрицательных бактерий, пептидогликаны и липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий, флагеллин, вирусные нуклеиновые кислоты.

Эпителий слизистых оболочек насыщен клетками, способными к презентации антигенов, совокупность которых образует мукозальный отдел иммунной системы [16, 17]. Достоверно установлено, что немедленный ответ врожденной системы иммунитета млекопитающих в ответ на вторжение патогена опосредован главным образом через семейство рецепторов, получивших название TLR. Данные рецепторы экспрессируются на макрофагах, нейтрофилах, естественных киллерах, дендритных клетках и распознают высококонсервативные молекулы (домены), свойственные целым группам микроорганизмов, так называемые патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP – pathogen-associated molecular patterns) [18]. На клеточном и тканевом уровне связывание TLRs с PAMP приводит к активации транскрипции тканеспецифичных генов, кодирующих различные провоспалительные цитокины, хемокины и ассоциированные с ними факторы, также необходимые для развития дальнейшего иммунного ответа [19]. В нашем исследовании отмечено повышение экспрессии CD20 и CD56 у ВИЧ-инфицированных пациентов, что является признаком наличия хронического эндометрита.

Рис. 5. Частота клеток, экспрессирующих антигены CD20, TLR9 и CD56 в слизистой эндометрии у пациенток, обследуемых по поводу бесплодия, до и после лечения нуклеосперматом натрия; * $p < 0,05$.

Fig. 5. Expression of CD20, TLR9 and CD56 on uterine epithelial cells in HIV-negative patients before and after treatment with sodium nucleospermate; * $p < 0.05$.

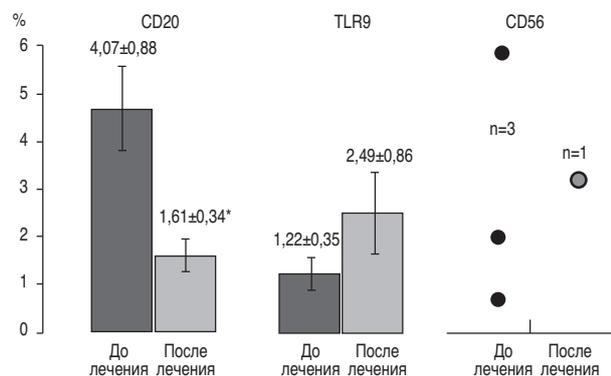
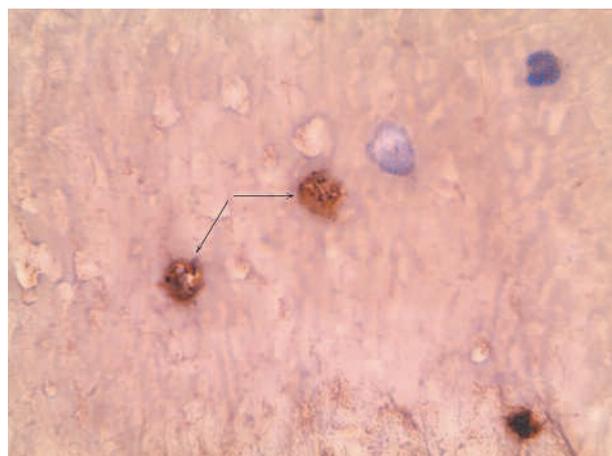


Рис. 6. Клетки, экспрессирующие TLR9. Аспират из полости матки пациентки, обследуемой по поводу планирования беременности. Иммуноцитохимия, $\times 1000$.

Fig. 6. Expression of TLR9 on uterine epithelial cells. Material is aspirated from HIV-negative patient. Clusters of cells are marked with arrows. Immunocytochemistry, $\times 1000$ magnification.



Экспрессия определенных типов TLR в нижних и верхних отделах женского репродуктивного тракта различается: регулярная экспрессия TLR1 и TLR6 (TLR 1 и 6-го типа) независимо от фазы цикла регистрируется в эпителии слизистой как верхних, так и нижних отделов репродуктивного тракта (маточные трубы, эндометрий, эндо- и эктоцервикс и влагалище) [20, 21]. Интересно отметить, что экспрессия TLR1 регистрировалась на НК-клетках и эндотелиальных клетках сосудов эндометрия матки, тогда как экспрессию TLR6 можно было выявить на НК-клетках и на фибробластах подслизистой влагалища. Регулярная экспрессия TLR2 регистрируется в клетках слизистой и стромы всех отделов репродуктивного тракта, при этом в стромальных клетках эндометрия экспрессия TLR2 выше по сравнению с клетками однослойного цилиндрического эпителия. Пик экспрессии TLR2 регистрируется в секреторную фазу менструального цикла [22, 23]. Следствием активации TLR9 может быть повышение количества ряда цитокинов, включая интерлейкин-8, на что убедительно указывают экспериментальные данные. Неметилированные CpG олигонуклеотиды, которые являются агонистами TLR9, индуцируют продукцию интерлейкина-8 первичными клетками, изолированными из ткани маточных труб и шейки матки [24, 25]. Следует отметить, что полиморфизм TLR9 ассоциирован с персистенцией цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр в слизистой эпителии репродуктивного

тракта [26, 27]. Снижение экспрессии TLR9 у ВИЧ-инфицированных пациенток может свидетельствовать об отсутствии способности врожденного иммунитета элиминировать патогены, ассоциированные с субклиническим воспалением, что коррелирует с повышением экспрессии маркеров хронического эндометрита.

Заключение

Полученные нами данные указывают, что в момент взятия материала у ВИЧ-инфицированных пациенток экспрессия TLR9 была ниже, а экспрессия маркеров хронического эндометрита – выше по отношению к группе сравнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Zaba B, Gregson S. Measuring the impact of HIV on fertility in Africa. *AIDS* 1998; 12 (Suppl. 1): 41–50. PubMed PMID: 9677188.
- Favot I, Ngalula J, Mgalla Z et al. HIV infection and sexual behaviour among women with infertility in Tanzania: a hospital-based study. *Int J Epidemiol* 1997; 26 (2): 414–9. DOI: 10.1093/ije/26.2.414
- Massad LS, Springer G, Jacobson L et al. Pregnancy rates and predictors of conception, miscarriage and abortion in US women with HIV. *AIDS* 2004; 18 (2): 281–6. DOI: 10.1097/00002030-200401230-00018
- Chirgwin KD, Feldman J, Muneyirci-Delale O et al. Menstrual function in human immunodeficiency virus-infected women without acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* 1996; (5): 489–94. DOI: 10.1097/00042560-199608150-00008
- Cejtin HE, Kalinowski A, Bacchetti P et al. Effects of human immunodeficiency virus on protracted amenorrhea and ovarian dysfunction. *Obstet Gynecol* 2006; 108 (6): 1423–31. DOI: 10.1097/01.AOG.0000245442.29969.5c
- Clark RA, Mulligan K, Stamenovic E et al. Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies. *J Infect Dis* 2001; 184 (10): 1325–7. DOI: 10.1086/323999
- Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G et al. Biologic markers of ovarian reserve and reproductive aging: application in a cohort study of HIV infection in women. *Fertil Steril* 2007; 88 (6): 1645–52. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.01.122
- Coll O, Lopez M, Vidal R et al. Fertility assessment in non-infertile HIV-infected women and their partners. *Reprod Biomed Online* 2007; 14 (4): 488–94. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60897-8
- Gilbert RO. Symposium review: Mechanisms of disruption of fertility by infectious diseases of the reproductive tract. *J Dairy Sci* 2019; 102 (4): 3754–65. DOI: 10.3168/jds.2018-15602
- Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. *Предпосылки для фармакологической коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2002; 1 (2): 15–26. [Tapil'skaia N.I. Rol' immunnoi sistemy v patogeneze nevynashivaniia beremennosti. Predposylki dlia farmakologicheskoi korrektsii. Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. 2002; 1 (2): 15–26 (in Russian).]
- Тапильская Н.И., Савичева А.М., Рыжкова О.С., Сеницына О.В. Эффективность препарата ВирутерР в лечении хронического эндометрита. *Мед. алфавит.* 2016; 1 (7): 10–4. [Tapil'skaia N.I., Savicheva A.M., Ryzhkova O.S., Sinitsyna O.V. Effektivnost' preparata ViruterR v lechenii khronicheskogo endometrita. Med. alfavit. 2016; 1 (7): 10–4 (in Russian).]
- Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Семенова И.В. и др. Клинико-иммунологические критерии эффективности нуклеоспермата натрия в лечении хронического эндометрита у пациенток с бесплодием и папилломавирусной инфекцией. *Экспер. и клин. фармакология.* 2013; 76 (3): 27–30. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-3-27-30 [Proshin S.N., Glushakov R.I., Semenova I.V. et al. Kliniko-immunologicheskie kriterii effektivnosti nukleospermata natriia v lechenii khronicheskogo endometrita u patsientok s besplodiem i papillomavirusnoi infektsiei. Eksp. i klin. farmakologia. 2013; 76 (3): 27–30. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-3-27-30 (in Russian).]

13. Савичева А.М., Тапильская Н.И., Шипицына Е.В., Воробьева Н.Е. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры: особенности диагностики и терапии. *Акушерство и гинекология*. 2017; 5: 24–31. DOI: 10.18565/aig.2017.5.24-31 [Savicheva A.M., Tapil'skaia N.I., Shipitsyna E.V., Vorob'eva N.E. Baktetrial'nyi vaginoz i aerobnyi vaginit kak osnovnye narusheniia balansa vaginal'noi mikroflory: osobennosti diagnostiki i terapii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 5: 24–31. DOI: 10.18565/aig.2017.5.24-31 (in Russian).]
14. Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д. и др. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия. *Клет. трансплантология и тканевая инженерия*. 2011; 6 (1): 91–7. [Proshin S.N., Glushakov R.I., Shabanov P.D. et al. Znachenie ekspres-sii TLR-retseptorov dlia vybora farmakologicheskoi korreksii patologii sheiki matki i endometriia. *Klet. transplantologiya i tkanevaia inzheneriia*. 2011; 6 (1): 91–7 (in Russian).]
15. Bryant C, Fitzgerald KA. Molecular mechanisms involved in inflammasome activation. *Trends Cell Biol* 2009; 19 (9): 455–64. DOI: 10.1016/j.tcb.2009.06.002
16. Lee J, Chuang T-H, Redecke V et al. Molecular basis for the immunostimulatory activity of guanine nucleoside analogs: activation of Toll-like receptor 7. *PNAS USA* 2003; 100 (11): 6646–51. DOI: 10.1073/pnas.0631696100
17. Bahia W, Soltani I, Haddad A et al. Links between SNPs in TLR-2 and TLR-4 and idiopathic recurrent pregnancy loss. *Br J Biomed Sci* 2020; 77 (2): 64–8. DOI: 10.1080/09674845.2019.1687151
18. Herbst-Kralovetz MM, Quayle AJ, Ficarra M et al. Quantification and comparison of Toll-like receptor expression and responsiveness in primary and immortalized human female lower genital tract epithelia. *Am J Reprod Immunol* 2008; 59 (3): 212–24. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2007.00566.x
19. Pioli PA, Amiel E, Schaefer TM et al. Differential expression of Toll-like receptors 2 and 4 in tissues of the human female reproductive tract. *Infect Immun* 2004; 72 (10): 5799–806. DOI: 10.1128/IAI.72.10.5799-5806.2004
20. Hirata T, Osuga Y, Hamasaki K et al. Expression of Toll-like receptors 2, 3, 4, and 9 genes in the human endometrium during the menstrual cycle. *J Reprod Immunol* 2007; 72 (1–2): 53–60. DOI: 10.1016/j.jri.2006.11.004
21. Lin Z, Xu J, Jin X et al. Modulation of expression of Toll-like receptors in the human endometrium. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61 (5): 338–45. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2009.00700.x
22. Afatoonian R, Tuckerman E, Elliott SL et al. Menstrual cycle-dependent changes of Toll-like receptors in endometrium. *Hum Reprod* 2007; 22 (2): 586–93. DOI: 10.1093/humrep/del388
23. Ulevitch RJ. Immunology: toll gates for pathogen selection. *Nature* 1999; 401 (6755): 755–6. DOI: 10.1038/44490
24. Andersen JM, Ak-khairy D, Ingalls RR. Innate immunity at the mucosal surface: role of Toll-like receptor 3 and Toll-like receptor 9 in cervical epithelial cell responses to microbial pathogens. *Biol Reprod* 2006; 74 (5): 824–31. DOI: 10.1095/biolreprod.105.048629
25. Harwani SC, Lurain NS, Zariffard MR, Spear GT. Differential inhibition of human cytomegalovirus (HCMV) by Toll-like receptor ligands by interferon-beta in human foreskin fibroblasts and cervical tissue. *Virology* 2007; 4: Article 133. DOI: 10.1186/1743-422X-4-133
26. Askra S, Kalla M, Delecluse H-J et al. Toll-like receptor agonist synergistically increase proliferation and activation of B cells by Epstein-Barr virus. *J Virology* 2010; 84 (7): 3612–23. DOI: 10.1128/JVI.01400-09
27. Nagai Y, Akashi S, Nagafuku M et al. Essential role of MD-2 in LPS responsiveness and TLR4 distribution. *Nat Immun* 2002; 3 (7): 667–72. DOI: 10.1038/ni809

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Воробцова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: ririna-1979@yandex.ru

Тапильская Наталья Игоревна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГП им. Д.О. Отта», проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: tapnatalia@yandex.ru

Орлова Елена Станиславовна – ст. науч. сотр. науч.-исслед. лаб. науч.-исслед. отд. (всерамский мед. регистр МО РФ) науч.-исслед. центра, ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: oes17@yandex.ru

Рухляда Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: nicolasr@mail.ru

Прошин Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: psnjsn@rambler.ru

Глушаков Руслан Иванович – канд. мед. наук, нач. науч.-исслед. отд. (медико-биологических исследований) науч.-исслед. центра, ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»; доц. каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: glushakovruslan@gmail.com

Irina N. Vorobtsova – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: ririna-1979@yandex.ru

Natalya I. Tapil'skaya – D. Sci. (Med.), Prof., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: tapnatalia@yandex.ru

Elena S. Orlova – Senior Res. Officer, Kirov Military Medical Academy. E-mail: oes17@yandex.ru

Nikolay N. Rukhlyada – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: nicolasr@mail.ru

Sergei N. Proshin – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University. E-mail: psnjsn@rambler.ru

Ruslan I. Glushakov – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: glushakovruslan@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Биоэлектрическая активность мозга у женщин со склерозирующим лихеном вульвы

В.В. Логинов^{✉1}, А.В. Варганов^{1,2}, С.А. Фейгин¹, А.В. Соколова¹, И.А. Аполихина^{1,3}

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]v_loginov@oparina4.ru

Аннотация

Цель. Изучить особенности биоэлектрической активности головного мозга пациенток со склерозирующим лихеном вульвы (СЛВ). Определить взаимосвязь между иммунной системой и центральной нервной системой, структурами головного мозга и основными симптомами СЛВ.

Материалы и методы. 102 пациентки с СЛВ в возрасте 21–78 лет (средний возраст – 50,57±13,92 года) опрошены о качестве сна и наличии фобий. Из них 30 пациенткам в возрасте 21–72 лет (средний возраст – 46,07±15,42 года) после подписания информированного согласия проведена электроэнцефалография (ЭЭГ). Критерием включения служил СЛВ в стадии обострения, подтвержденный гистологическим исследованием.

Результаты. Среди жалоб значимым отмечен только зуд наружных половых органов и/или во влагалище, коррелирующий с системными изменениями мозговой активности и взаимосвязанный с такими структурами, как ствол мозга и бледный шар, вентральный стриатум, островок, парietальная кора, поле 40 по Бродману (супрамargинальная извилина), а также области первичной зрительной коры (поле 17 по Бродману).

Заключение. СЛВ чаще сопровождается зудом наружных половых органов (73,3%) и имеет средний показатель 5,6 балла по 10-балльной шкале. При длительности заболевания 6 лет и более и уровне интенсивности зуда 5–6 баллов и выше могут быть рекомендованы консультация невролога и проведение ЭЭГ. Основной особенностью биоэлектрической активности при СЛВ является наличие признаков органического поражения головного мозга. Заболевание сопровождается нарушением висцеральных регуляторных механизмов головного мозга, что приводит к формированию низкокомплементарного «висцерома» и нейродегенеративных признаков на ЭЭГ. Частое сочетание нарушений в центральной нервной и иммунной системе дает основание рассматривать СЛВ в рамках синдрома хронической усталости.

Ключевые слова: склерозирующий лихен вульвы, биоэлектрическая активность мозга, электроэнцефалографическое исследование.

Для цитирования: Логинов В.В., Варганов А.В., Фейгин С.А. и др. Биоэлектрическая активность мозга у женщин со склерозирующим лихеном вульвы. Гинекология. 2020; 22 (6): 68–73. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200466

Original Article

Bioelectric activity of the women's brain with vulvar lichen sclerosis

Victor V. Loginov^{✉1}, Alexander V. Vartanov^{1,2}, Semyon A. Feigin¹, Anastasiia V. Sokolova¹, Inna A. Apolikhina^{1,3}

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

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]v_loginov@oparina4.ru

Abstract

Aim. To study the characteristics of bioelectric activity of the brain in patients with vulvar lichen sclerosis (VLS), as well as the interaction between certain structures of the brain and their relationship with the manifestations of VLS.

Materials and methods. 102 patients aged 21 to 78 years (average age 50.57±13.92 years) were questioned about the VLS symptoms, the quality of sleep and presence of phobias, of which 30 patients aged 21 to 72 years (average age 46.07±15.42 years) after signing informed consent underwent electroencephalographic (EEG) study. Inclusion criteria were patients aged 18 and older, vulvar lichen sclerosis in the acute stage, confirmed by histological examination.

Results. The common complaint was itching in external genitalia (73.3%), which was statistically evident in the analysis of brain activity. Itching of external genitalia in patients with VLS could account for systemic changes in the activity and interactions of such structures as the brain stem and globus pallidus, ventral striatum, islet, parietal cortex, field 40 according to Broadman (supramarginal gyrus), as well as areas of the primary visual cortex (field 17 according to Broadman).

Conclusion. VLS is often accompanied by itching in the external genitalia (73.3%), and has an average score of 5.6 on a ten-point scale. EEG is recommended with a disease duration of more than 6 years and an itch level of 5–6 points or more. The main feature of brain bioelectric activity in patients with VLS is evident signs of organic brain damage. The disease is accompanied by impairment of the visceral regulatory mechanisms of the brain, which leads to the formation of a low-complementary “viscerom” and neurodegenerative signs in the EEG. A frequent combination of disorders in the central nervous system and immune system gives reason to consider VLS associated with chronic fatigue syndrome.

Key words: vulvar lichen sclerosis, bioelectric activity of the brain, electroencephalographic study.

For citation: Loginov V.V., Vartanov A.V., Feigin S.A. et al. Bioelectric activity of the women's brain with vulvar lichen sclerosis. Gynecology. 2020; 22 (6): 68–73. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200466

Введение

В настоящее время сформировалось устойчивое представление о том, что крауроз – склерозирующий лихен вульвы (СЛВ) – является полиэтиологическим заболеванием. Среди наиболее частых причин СЛВ называют гормональные, вирусно-инфекционные и генетические влияния, а также механическое воздействие и образ жизни [1–5]. Каждый из факторов объясняет отдельные аспекты развития заболевания, но в целом патогенетическая картина СЛВ остается предметом научного поиска, а

отсутствие четких представлений о возможных причинах возникновения этого заболевания затрудняет поиск эффективного метода лечения. Достаточно сказать, что и гормональные мази, и обогащенная тромбоцитами плазма, а также аутологичные стволовые клетки, как и физиотерапевтические и деструктивные методы (лазер, фотодинамическая терапия), не отличаются высокой эффективностью [6].

Вместе с тем имеются сведения о том, что СЛВ – это аутоиммунное заболевание, сопровождающееся актива-

цией Th1-клеточного иммунного ответа [7]. Это подразумевает, что в аутоиммунный деструктивный процесс могут быть вовлечены не только отдельные участки кожных покровов или органов, но и глиальные клетки и/или нейроны как гематоэнцефалического барьера, так и самого мозга. В этом случае на поздних стадиях развития СЛВ могут быть обнаружены признаки органического поражения мозга посредством рутинной клинической электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Достоверная связь между ЭЭГ-маркерами и основным клиническим проявлением СЛВ – зудом в области половых органов [8] – свидетельствует о наличии центрального регуляторного звена в патогенезе этого заболевания. С другой стороны, центральная нервная система (ЦНС) и иммунная система – основные патогенетические мишени при синдроме хронической усталости (СХУ), и наличие тесной взаимосвязи между ними существенно меняет представление о патогенезе СЛВ, представляя его как финальный этап в цепи негативных событий, таких как стресс, гипоксия, психоэмоциональная лабильность, СХУ. В этом случае объяснимо также резкое омоложение СЛВ и трудности лечения этого заболевания, подобно известным нейродегенеративным заболеваниям.

Таким образом, задача настоящего исследования – изучение особенностей биоэлектрической активности головного мозга пациенток с СЛВ, а также устойчивого взаимодействия между отдельными структурами головного мозга и их взаимосвязи с основными проявлениями СЛВ.

Цель исследования – изучить биоэлектрическую активность головного мозга пациенток с СЛВ и определить взаимосвязь между ЦНС и иммунной системой, структурами головного мозга, основными симптомами СЛВ.

Материалы и методы

В период с 2017 по 2020 г. исследованы 102 пациентки с диагнозом СЛВ, обратившиеся в отделение эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик Г.Т. Сухих). Средний возраст составил 50,57±13,92 года; 30 пациенткам с наличием СЛВ в стадии обострения (диагноз подтвержден гистологическим исследованием) дополнительно проводилась ЭЭГ.

Критерии исключения: вирусные и инфекционные заболевания, острые и хронические в стадии обострения; экстрагенитальные заболевания в декомпенсированной стадии; иммунодефицитные состояния, такие как ВИЧ-инфекция; онкологические заболевания в период исследования; психические нарушения; беременность, послеродовый период и лактация.

Для каждой пациентки количественно оценивалась в баллах от 0 до 10 выраженность ощущений по следующим симптомам:

- 1) жжение в области наружных половых органов (НПО);
- 2) жжение во влагалище;
- 3) боль в области НПО;
- 4) боль во влагалище;
- 5) зуд в области НПО;
- 6) зуд во влагалище;
- 7) сухость в области НПО;
- 8) сухость во влагалище;
- 9) диспареуния в области НПО;
- 10) диспареуния во влагалище;
- 11) частые позывы к мочеиспусканию;
- 12) недержание мочи при повелительном позыве к мочеиспусканию;
- 13) недержание мочи при кашле/чихании/поднятии тяжести.

Пациентки прошли ЭЭГ-обследование на электроэнцефалографе фирмы Medicom. Запись осуществлялась монополярно по 19 каналам по системе 10–20% в стандартных условиях рутинного клинического ЭЭГ-обследования: состояние спокойного бодрствования (Fon), с открытыми (OG) и закрытыми (ZG) глазами, при фотостимуляции на разных частотах (изменение частоты от 3 до 27 Гц,

FT-3-27), а также при гипервентиляции (GV1, GV2, GV3) и сразу после нее (Posle_GV).

Проводили визуальный анализ ЭЭГ и анализ с помощью авторского способа определения локализации мозговой активности «виртуально живленный электрод» (разработчик А.В. Варганов, метод в стадии оформления патента в России). Технология позволяет по данным скальповой ЭЭГ реконструировать электрическую активность, источник которой располагается в определенном месте внутри головы, заранее заданными координатами относительно скальповых электродов, что можно рассматривать как аналог потенциала локального поля. Наиболее близким к такой процедуре является метод пространственной фильтрации (представлен в US Patent №5263488, авторы Van Veen, Joseph, Necoх, 23.11.1993), а также его последующее развитие в виде группы методов локализации источников, объединенных общим названием «формирование диаграммы направленности» (beamforming). В отличие от данных методов описанный авторский способ решает задачу иначе, что позволяет получать однозначное и надежное решение. Кроме того, к одним и тем же данным ЭЭГ способ можно применять неограниченное число раз, что позволяет произвести эффективную «очистку», дифференцировать активность исследуемого источника с активностью, генерируемой в окружающих местах, за счет вычитания активности окружающих точек (с радиусом 1 см).

Исследована активность в 29 точках, выбранных по атласу MNI152 в центре следующих структур: Brainstem, Mesencephalon, Hypothalamus L, Caput n.Caudati L, Caput n.Caudati R, Medula Oblongata, G. Cingulate Medialis, Globus Pallidus Medialis L, Globus Pallidus Medialis R, Corpus Amygdaloideum L, Corpus Amygdaloideum R, Anterior Cingulate BA32, Dorsomedial prefrontal cortex L (BA9), Dorsomedial prefrontal cortex R (BA9), Hippocampus L, Hippocampus R, Insula L (BA13), Insula R (BA13), Parietal cortex L (BA7), Parietal cortex R (BA7), Putamen L, Putamen R, Supramarginal gyrus L (BA40), Supramarginal gyrus R (BA40), Thalamus L, Thalamus R, V1 L (BA17), V1 R (BA17), Ventral Striatum BA25. По каждой из этих структур за весь период записи ЭЭГ по каждому из исследуемых условий вычисляли интегральный показатель средней амплитуды сигнала (стандартное отклонение), а в качестве показателя функциональной связности рассчитывали коэффициенты корреляции между всеми парами данных структур.

Затем на основе полученных по каждой пациентке интегральных показателей активности и связности исследуемых мозговых структур вычисляли коэффициенты корреляции с исследованными показателями субъективных ощущений. В частности, исследовали зависимость от выраженности зуда в НПО и влагалище (оценки по данным субъективным шкалам усреднены). С целью коррекции на множественное сравнение для выявленных больших коэффициентов корреляции проводили экспертный анализ корреляционных полей и для дальнейшего анализа оставляли только те связи мозговых структур, которые сильно изменялись (коэффициент корреляции менялся от 0 до 0,5) в зависимости от выраженности зуда.

Результаты

Анализ исследования показал, что ухудшение качества жизни вследствие нарушения сна, снижения работоспособности, тревоги и депрессивного состояния имели 10,8% пациенток с СЛВ, тогда как в других работах эти значения доходят до 58% [9]. Наличие нозофобий (тревожное фобическое расстройство, проявляющееся иррациональным страхом развития угрожающих жизни заболеваний) у пациенток с СЛВ обусловлено изменением цвета НПО в виде локального побеления (14,71%, $p < 0,01$), появлением трещин задней спайки влагалища (13,73%), сужением входа во влагалище (7,84%) и необоснованным страхом передать заболевание половому партнеру. У пациенток, которым проводилось ЭЭГ-обследование, заболевание сопровождалось чаще зудом НПО (73,3%, 22/30), жжением НПО в 66,7% (20/30), болью в НПО в 60% (18/30) и диспареунией в 50%

Рис. 1. ЭЭГ пациентки с антеризацией: а – фоновая запись (α-ритм представлен равномерно во всех отведениях); б – амплитудный спектр α-ритма по отведениям (α-ритм полиморфный, наблюдается его постепенное замедление); в – распределение α-ритма по поверхности головы (α-ритм распределен по всей поверхности головы, и имеет место смещение α-ритма в теменную область).
Fig. 1. EEG of a patient with anterization: a – baseline traces (alpha-rhythm is uniform in all leads); b – amplitude spectrum of alpha-rhythm along the leads (alpha-rhythm is polymorphic, its gradual slowing down is observed); c – distribution of alpha-rhythm over the head surface (alpha-rhythm is distributed over the entire surface of the head with a shift to the parietal region).

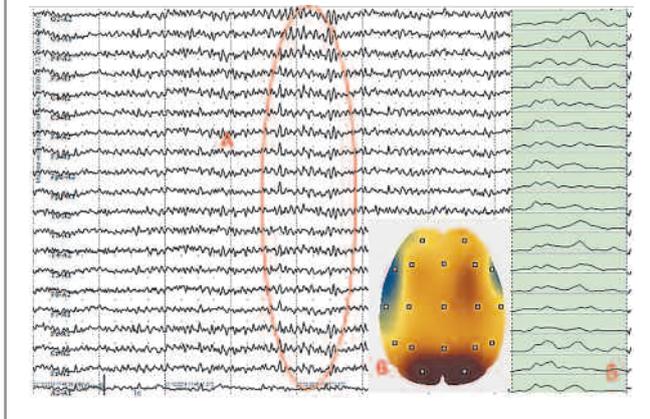
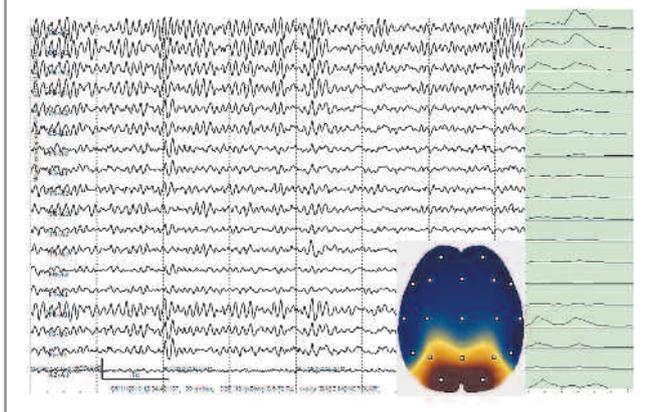


Рис. 2. ЭЭГ больной С. 53 лет соответствует возрастной норме.
Fig. 2. EEG of a 53 year-old patient S. corresponds to age-appropriate normal value.



(15/30) случаев. Средние показатели интенсивности зуда и жжения в НПО составляли 5,6 балла каждый, боль в НПО в среднем имела показатель 4,5 балла, диспареуния – 3 балла. Средняя длительность заболевания составила 5,7 года (от 1 года до 28 лет). При этом раннюю стадию СЛВ имели 47% пациенток (14/30), а позднюю – 53% (16/30).

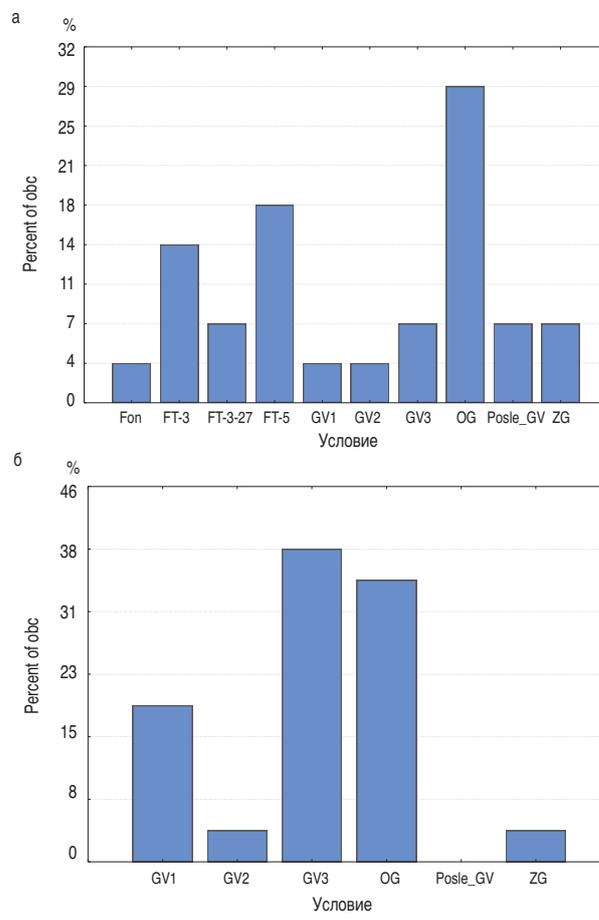
По данным экспертного ЭЭГ-анализа, у всех пациенток наблюдали диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга: от легкой степени до явно выраженной. У 6 пациенток отметили изменение биоэлектрической активности головного мозга нейродегенеративного характера по типу антеризации. Она выражалась в нарушении градиента α-ритма: постепенном смещении источника активности α-ритма от затылочного отведения к лобным с преобладанием в последних (рис. 1), усилении диффузной медленно-волновой активности в ЭЭГ и постепенном преобладании медленно-волновой активности в фоновой ЭЭГ.

Для 5 пациенток характерна дезорганизация нормальной ритмики ЭЭГ при гипервентиляции, о чем свидетельствуют замедление и увеличение амплитуды α-ритма, появление волн φ-ритма на фоне гипервентиляции и отдельные всплески диэнцефальной стволовой активности после гипервентиляции.

У 2 пациенток выявили изменения сосудистого характера в виде нарушений нормального характера α-активности (межполушарная асимметрия и полиморфный харак-

Рис. 3. Частота распределения (%) значимых и сильных $[abs(r)>0,5]$ коэффициентов корреляции, выявленных в разных условиях регистрации: а – для амплитуды сигнала выраженностью активности; б – для амплитуды сигнала связности мозговых структур.

Fig. 3. Distribution frequency (%) of significant and strong $[abs(r)>0,5]$ correlation coefficients identified in different registration conditions: a – for the signal amplitude by the severity of activity; b – for the signal amplitude of brain structures links.



тер α-ритма). Другие 2 пациентки имели на ЭЭГ ярко выраженные признаки психоэмоционального напряжения, заключавшиеся в невыраженном α-ритме и отсутствии его депрессии в ответ на пробу с открытием глаз. Зафиксированные нарушения ЭЭГ не зависели от возраста.

У 15 пациенток ярко выраженных патологических изменений биоэлектрической активности в их записях не обнаружили (рис. 2).

Однако с помощью нового метода пространственной локализации активности выявлены более тонкие изменения биоэлектрической активности, не заметные при визуальном анализе. Чаще всего изменение активности, коррелирующее с выраженностью зуда, наблюдали в структурах Corpus Amygdaloideum R, Globus Pallidus Medialis L, Globus Pallidus Medialis R, Insula R (BA13), Parietal cortex L (BA7), Supramarginal gyrus L (BA40), Supramarginal gyrus (BA40) R, Thalamus R, V1 (BA17) L, V1 (BA17) R. На рис. 3 показана частота распределения значимых и сильных $[abs(r)>0,5]$ коэффициентов корреляции активности этих структур с зудом, выявленных в разных условиях регистрации (рис. 3, а). Очевидно, что корреляция активности структур с выраженностью зуда в НПО и/или влагалитце чаще наблюдается в состоянии с открытыми глазами и при фотостимуляции, тогда как в начале гипервентиляции и сразу после нее она наблюдается реже. Иная картина при анализе связности мозговых структур (рис. 3, б): высококоррелируемая связность с выраженностью зуда во влагалитце чаще обнаруживалась не только в фоне с открытыми глазами, но и при гипервентиляции.

Система наиболее изменяющихся в связи с выраженностью зуда (в НПО и/или влагалище) активности и взаимосвязей структур упрощенно представлена в виде граф-схемы (рис. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что выраженность зуда в НПО и/или во влагалище коррелирует с системными изменениями мозговой активности и взаимосвязана с подкорковыми структурами, такими как ствол мозга, средний мозг, продолговатый мозг, скорлупа (путамен), хвостатое ядро, бледный шар и таламус, а также включает вентральный стриатум, островок, парietoальную и цингулярную кору, супрамаргинальную извилину и области первичной зрительной коры (поле 17 по Бродману).

Обсуждение

Пилотное исследование может служить основой для изучения связи между симптомами СЛВ и мозговой активностью в дальнейшем (в научной литературе авторы еще не встречали подобных работ).

Выявлена система координированных с выраженностью зуда изменений связей скорлупы (как части дорсального стриатума) с таламусом и левым миндалевидным телом и повышением активности правого таламуса и правого миндалевидного тела. Как известно [9], правая миндалина связана с негативными эмоциями (страх и грусть), тогда как левая, напротив, связана в основном с положительными эмоциями. Исследования показали наличие зависимости между состоянием миндалевидного тела и сексуальной ориентацией человека. У гомосексуальных мужчин миндалины работают больше по женскому типу (преобладает левая), тогда как у гомосексуальных женщин они работают преимущественно по мужскому типу (преобладает правая) [10]. В исследовании у женщин с СЛВ показано увеличение собственной активности правого таламуса и правого миндалевидного тела, в то время как связи скорлупы усиливаются с левым таламусом и левым миндалевидным телом. Известно также, что скорлупа играет важную роль в обучении с подкреплением и неявном обучении, соответственно, она может быть важным звеном в так называемой цепи ненависти мозга [11], участвовать в восприятии презрения и отвращения, являясь частью двигательной системы, которая мобилизована для принятия мер.

Обнаружена также роль среднего и продолговатого мозга во взаимосвязи с хвостатым ядром и вентральным стриатумом. Вентральный стриатум (и, в частности, прилежащее ядро) в первую очередь опосредует вознаграждение, познание, подкрепление и мотивационную значимость, т.е. он активируется стимулами, связанными с вознаграждением, а также отвратительными, новыми, неожиданными

или интенсивными стимулами и сигналами, связанными с ними [11]. Дисфункция вентрального стриатума может привести к множеству расстройств, в том числе к депрессии и обсессивно-компульсивному расстройству. Вентральный стриатум играет также важную роль в формировании зависимости, поскольку участвует в путях вознаграждения. Хорошо известно также, что вентральный стриатум активно участвует в увеличении усиливающего действия лекарственных препаратов (особенно стимуляторов) посредством дофаминергической стимуляции [12]. Это также объясняет поведенческую и субъективную симптоматику при развитии СЛВ.

Полученные результаты показывают, что выраженность ощущения зуда, с одной стороны, обусловлена усилением прямого влияния ствола мозга

(регулирующего эндокринные и висцеральные функции внутренних органов) на переднюю поясную кору, которая является важной частью лимбической системы и отвечает за формирование и обработку эмоций [13]. В свою очередь, выраженность ощущения зуда связана с парietoальной и зрительной корой, что объясняет специфику интеграции разных сигналов и формирование соответствующих ощущений [14]. В эту систему включен также бледный шар левого полушария, связанный с левой дорсомедиальной префронтальной корой и гиппокампом. Далее усиливаются и связи левого островка с парietoальной, дорсомедиальной и зрительной корой, тогда как правый островок усиливает связи с левосторонней супрамаргинальной извилиной (ВА40). При этом связи между правосторонним и левосторонним

Овестин Эстриол

ОНА МЕНЯЕТСЯ, НЕ ИЗМЕНЯЯ СЕБЕ!

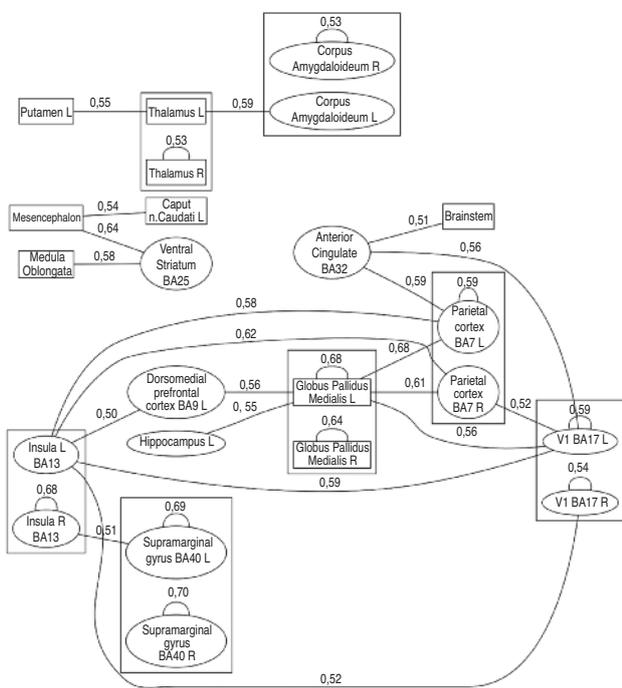
- ГМС*** Действует на весь комплекс локальных симптомов¹.
- Докладанный профиль эффективности и безопасности².**
- Рекомендован к длительному применению³.**
- Экономичен: 1 упаковка крема на 4 месяца терапии³.**

* ГМС-гемитуринный менопаузальный синдром. I.C. Rueda, A. M. Osorio, A. C. Avelleda, C. E. Pinzon и J. Restrepo (2017) The efficacy and safety of estradiol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Сlinacteric*, 20:4, 321-330. 2. Baber RJ, Panay N, Fenton A the IMS Writing Group (2016). 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Сlinacteric* 2016;19(2):109-150. 3. Генитуринный менопаузальный синдром - междисциплинарная проблема. *Гинекология*. 2018; 20 (5): 9-14. DOI: 10.26442/20795696_2018.5.9-14. Информация для медицинских и фармацевтических работников. Полная информация по препаратам крем и суппозитории Овестин содержится в инструкциях по медицинскому применению и находится на сайте: www.ovestin.ru/instrukcyu/. Держатель регистрационного удостоверения: Аспен Фарма Трейддинг Лимитед, 3016 Лейн Драйв, Сигвест Бизнес Кампус, Дублин 24. Наименование, адрес организации, уполномоченной владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя: ООО «Аспен Хэлс» 123317, г. Москва, Пресненская наб., д. 6/2, тел.: +7 (495) 969-20-51. Для получения дополнительной информации направляйте запросы на электронную почту: aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk или звоните по телефону: +7 (495) 108-02-40, www.aspenpharma.com. Товарные знаки принадлежат или переданы в пользование группе компаний Аспен. © 2019 Группа компаний Аспен или ее лицензиар. Все права защищены. RU-EST-1118-0267.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Рис. 4. Граф-схема. Мозговые структуры, изменение электрической активности которых наиболее коррелирует с выраженностью зуда в НПО и/или во влагалище. Показаны связи, изменение которых наиболее коррелирует с выраженностью зуда.

Fig. 4. Graph diagram. Brain structures, change in electrical activity of which most correlates with the severity of itching in the EG and/or in the vagina. The links are shown, change of which most correlates with the severity of itching.



Примечание. Цифрами около соответствующих связей показаны значения коэффициентов корреляции. Подкорковые образования представлены прямоугольниками, области коры – овалами.

бледными шарами не наблюдается, хотя самостоятельная активность обоих этих ядер повышается в связи с усилением зуда. Это может свидетельствовать о латеральном расхождении работы ядер бледного шара и появлении нежелательных поведенческих реакций. Как известно, бледный шар – это структура мозга, участвующая в регуляции произвольного движения, он оказывает преимущественно тормозящее действие, которое уравнивает возбуждающее действие мозжечка. Ядра бледного шара играют важную роль в проявлении синдрома Туретта. Как известно, синдром Туретта – это хроническое психоневрологическое расстройство, для которого характерны не контролируемые сознанием множественные двигательные и звуковые тики – непроизвольные повторяющиеся сокращения мышц, вызывающие стереотипные движения. Снизить эти проявления возможно путем глубокой стимуляции головного мозга (DBS) globus pallidus internus (GPI) [11, 15, 16]. Имеются также данные о пользе одностороннего разрушения правого бледного шара в лечении синдрома Туретта [17]. Это подтверждает возможную роль усиления изолированной от левой активности правого Globus Pallidus Medialis в развитии поведенческой симптоматики при СЛВ и выраженности зуда во влагалище.

Кора островковой доли (BA13), которая также участвует в патогенезе СЛВ, осуществляет обработку мультимодальной сенсорной информации, а также играет роль в ее осознании и возникновении эмоций. Островок участвует в восприятии тепла и холода (без болевых ощущений) на коже, а также в ощущении полноты желудка и мочевого пузыря [18–23]. В социальном аспекте островковая кора участвует в обработке информации о нарушении общепринятых норм поведения [24]. Это помогает объяснить симптоматику развития СЛВ. К тому же поле 7 по Бродману (parietal cortex), являясь ассоциативной зоной и местом перекрытия различных анализаторов, где происхо-

дит интеграция различных сигналов, формирование соответствующих ощущений, осуществление сложных аналитико-синтетических функций, обеспечивает стереогноз – способность узнавать предметы на ощупь [14]. Таким образом, участие данной структуры в патогенезе СЛВ вполне объяснимо.

Супрамаргинальная извилина также вовлечена в систему изменений в связи с развитием СЛВ: она является частью соматосенсорной ассоциативной коры головного мозга, которая интерпретирует тактильные сенсорные данные и участвует в восприятии пространства и расположения конечностей. По-видимому, супрамаргинальная извилина правого полушария играет центральную роль в управлении эмпатией: разрушение нейронов в правой супрамаргинальной извилине заставляет людей проецировать собственные эмоции на других, подавляя способность к эмпатии [25].

Участие в системе первичной зрительной коры правого и левого полушарий и патологическое изменение их связей с островковой корой, вентральным стриатумом и областями коры супрамаргинальной извилины может объяснить использование в ЭЭГ-исследовании фотостимуляции. Тем не менее изменения описанных связей свидетельствуют о возможности трансформации даже зрительных восприятий при развитии патологического процесса при СЛВ. Таким образом, полученные результаты и представленная схема изменений активности и связности описанных мозговых структур хорошо согласуются с литературными данными.

Заключение

СЛВ чаще сопровождается зудом (73,3%), жжением (66,7%), болью (60%) и диспареунией (50%), локализуясь в НПО. Зуд в НПО имеет наиболее интенсивные показатели, средние значения которых по 10-балльной шкале составляют 5,6 балла. По данным пилотного исследования, выраженность зуда в НПО и/или во влагалище коррелирует с системными изменениями мозговой активности и взаимосвязана с подкорковыми структурами. Основная особенность биоэлектрической активности при СЛВ – наличие признаков органического поражения головного мозга. Получены данные, свидетельствующие о том, что при СЛВ имеет место нарушение висцеральных регуляторных механизмов головного мозга. Центральное патогенетическое звено СЛВ должно рассматриваться как причина и как следствие функциональных и органических изменений ЦНС пациенток. В качестве патогенетических причин СЛВ могут выступать психоэмоциональная лабильность, недостаточная стрессоустойчивость, низкая устойчивость к гипоксии, низкая переносимость информационно-энергетических нагрузок, быстрая истощаемость энергетических и пластических ресурсов, а также недостаточность восстановительных механизмов организма. Как основное следствие – формирование низкокомплементарного «висцерома» и нейродегенеративных признаков в ЭЭГ. В связи с этим пациенткам с длительностью заболевания 6 лет и более и уровнем интенсивности зуда 5–6 баллов и выше могут быть рекомендованы консультация невролога и проведение ЭЭГ. Сочетание нарушений в ЦНС и иммунной системе дает основание рассматривать СЛВ в рамках СХУ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Literature/References

- Howard A, Dean D, Cooper S et al. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 12–5.
- Aidé S, Lattario FR, Almeida G. et al. Epstein–Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus. *J Low Genit Tract Dis* 2010; 14(4): 319–22.

3. Virgili A, Borghi A, Cazzaniga S et al. GLS Italian study group. New insights into potential risk factors and associations in genital lichen sclerosus: data from a multicentre Italian study on 729 consecutive cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 31 (4): 699–704.
4. Marfatia Y, Surani A, Baxi R. Genital lichen sclerosus et atrophicus in females: an update. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2019; 40 (1): 6–12. DOI: 10.4103/ijstd.IJSTD_23_19
5. Haefner HK, Welch KC, Rolston AM et al. Genomic profiling of vulvar lichen sclerosus patients shows possible pathogenetic disease mechanisms. *J Low Genit Tract Dis* 2019; 23 (3): 214–9.
6. Аполыхина И.А., Соколова А.В. Лечение склерозирующего лишена вульвы: от стандартов к инновациям. *Акушерство и гинекология*. 2020; 8. [Apolikhina I.A., Sokolova A.V. Lechenie skleroziruiushchego likhena vul'vy: ot standartov k innovatsiiam. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; 8 (in Russian).]
7. Tran DA, Tan X, Macri CJ et al. Lichen sclerosus: an autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci* 2019; 15 (7): 1429–39.
8. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med* 2005; 50: 477–80.
9. Lanteaume L et al. Emotion induction after direct intracerebral stimulations of human amygdale. *Cerebr Cortex* 2007; 17 (6): 1307–13.
10. Swaab DF. Sexual orientation and its basis in brain structure and function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*. *Am J* 2008; 105 (30): 10273–4. DOI:10.1073/pnas.0805542105
11. Zeki S, Romaya JP, Lauwereyns J. Neural Correlates of Hate. *PLoS ONE* 2008; 3 (10): e3556. DOI: 10.1371/journal.pone.0003556
12. Volman SF, Lammel S, Margolis EB et al. New insights into the specificity and plasticity of reward and aversion encoding in the mesolimbic system. *J Neurosci* 2013; 33 (45): 17569–76.
13. Everitt BJ, Robbins TW. From the ventral to the dorsal striatum: devolving views of their roles in drug addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37 (9): 1946–54.
14. Hadland KA, Rushworth MF et al. The effect of cingulate lesions on social behaviour and emotion. *Neuropsychologia* 2003; 41 (8): 919–31. DOI: 10.1016/s0028-3932(02)00325-1
15. Винчук С.М., Дубенко Е.Г., Мачерет Е.Л. та ін. Нервові хвороби. К.: Здоров'я. 2001; 115–6. [Vinichuk S.M., Dubenko E.G., Macheret E.L. et al. *Nervovi khvorobi*. K.: Zdorov'ia. 2001; 115–6 (in Ukrainian).]
16. Van der Linden C, Colle H, Vandewalle V. Successful treatment of tics with bilateral internal pallidum (GPi) stimulation in a 27-year-old male patient with Gilles de la Tourette's syndrome (GTS). *Mov Disord* 2002; 17 (5): 341.
17. Martínez-Fernández R, Zrinzo L, Aviles-Olmos I. Deep brain stimulation for Gilles de la Tourette syndrome: a case series targeting subregions of the globus pallidus internus. *Mov Disord* 2011; 26: 1922–30.
18. Dong S, Zhuang P, Zhang X-H et al. Unilateral deep brain stimulation of the right globus pallidus internus in patients with Tourette's syndrome: two cases with outcomes after 1 year and a brief review of the literature. *J Int Med Res* 2012; 40 (5): 2021–28.
19. Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 2000; 3 (2): 184–90.
20. Ladabaum U, Minoshima S, Hasler WL et al. Gastric distention correlates with activation of multiple cortical and subcortical regions. *Gastroenterology* 2001; 120 (2): 369–76. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508501699906>
21. Matsuura S, Kakizaki H, Mitsui T et al. Human brain region response to distention or cold stimulation of the bladder: a positron emission tomography study. *J Urol* 2002; 168 (5): 2035–9. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-5347\(05\)64290-5](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-5347(05)64290-5)
22. Hamaguchi T, Kano M, Rikimaru H et al. Brain activity during distention of the descending colon in humans. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 (3): 299–309.
23. Olausson H, Charron J, Marchand S et al. Feelings of warmth correlate with neural activity in right anterior insular cortex. *Neurosci Lett* 2005; 389 (1): 1–5.
24. Song GH, Venkatraman V, Ho KY et al. Cortical effects of anticipation and endogenous modulation of visceral pain assessed by functional brain MRI in irritable bowel syndrome patients and healthy controls. *J Pain Symptom* 2006; 126 (1–3): 79–90. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304-3959\(06\)00340-X](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304-3959(06)00340-X)
25. Sanfey AG, Rilling JK, Aronson JA et al. The neural basis of economic decision-making in the ultimatum game. *Science* 2003; 300 (5626): 1755–8.
26. Silani C. I'm OK, You're not OK: right supramarginal gyrus plays an important role in empathy. *Sci Daily*. 2013.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Логинов Виктор Владимирович – канд. биол. наук, зав. лаб. нейрофизиологии ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_loginov@oparina4.ru

Варганов Александр Валентинович – канд. психол. наук, ст. науч. сотр. лаб. нейрофизиологии ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова», доц., ст. науч. сотр. фак-та психологии ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: a_v_vartanov@mail.ru

Фейгин Семен Александрович – специалист лаб. нейрофизиологии ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s_feigin@oparina4.ru

Соколова Анастасия Владимировна – врач акушер-гинеколог, аспирант отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: stasia0590@mail.ru

Аполихина Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., врач акушер-гинеколог, рук. отд-ния эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: i_apolikhina@oparina4.ru

Victor V. Loginov – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_loginov@oparina4.ru

Alexander V. Vartanov – Cand. Sci. (Psychol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Lomonosov Moscow State University. E-mail: a_v_vartanov@mail.ru

Semyon A. Feigin – Specialist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s_feigin@oparina4.ru

Anastasiia V. Sokolova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: stasia0590@mail.ru

Inna A. Apolikhina – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: i_apolikhina@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Папилломавирусная инфекция и заболевания шейки матки у беременных женщин. Факторы риска социального статуса, репродуктивного и контрацептивного поведения

Т.Н. Бибнева^{✉1}, Г.Б. Дикке²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия

✉bebn@mail.ru

Аннотация

Цель. Определить факторы риска инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) и заболеваний шейки матки (ЗШМ) у беременных женщин, связанные с особенностями социального статуса, репродуктивного и контрацептивного поведения.

Материалы и методы. Дизайн: открытое сравнительное неинтервенционное когортное исследование в параллельных группах. Число пациенток – 330, из них 148 человек без ВПЧ и с ВПЧ – 182. Они разделены на 4 группы в зависимости от наличия или отсутствия ЗШМ. Методы: анализ анамнестических данных, общеклинические, тест «Квант-21» для определения ВПЧ, цитологическое исследование, расширенная кольпоскопия.

Результаты. Выявлены наиболее значимые факторы риска инфицирования ВПЧ ВКР: микоплазменная инфекция (отношение шансов – ОШ 5,9) и бактериальный вагиноз в анамнезе (ОШ 5,3), употребление алкоголя (ОШ 4,0). Значимыми также являются инфекции, передаваемые половым путем, в анамнезе (трихомоноз и хламидийная инфекция), а также более 3 половых партнеров (ОШ 2,7). Наиболее значимыми факторами риска ЗШМ у ВПЧ-инфицированных женщин оказались: возраст старше 35 лет (ОШ 3,8), бактериальный вагиноз в анамнезе (ОШ 3,0) и отсутствие регулярного скрининга (ОШ 2,4). Кроме того, имело значение коитархе ранее 16 лет (ОШ 2,2). Обнаружены также факторы, указывающие на низкий риск инфицирования ВПЧ ВКР – использование презервативов (ОШ 0,3), а о низком риске ЗШМ свидетельствовали возраст моложе 25 лет (ОШ 0,2) и регулярный скрининг (ОШ 0,3).

Заключение. Инфицированность ВПЧ ВКР и распространенность ЗШМ у беременных на фоне ВПЧ-инфекции связаны преимущественно с социальными факторами риска, в меньшей степени – с факторами репродуктивного и контрацептивного поведения.

Ключевые слова: беременность, вирус папилломы человека, заболевания шейки матки, факторы риска.

Для цитирования: Бибнева Т.Н., Дикке Г.Б. Папилломавирусная инфекция и заболевания шейки матки у беременных женщин. Факторы риска социального статуса, репродуктивного и контрацептивного поведения. Гинекология. 2020; 22 (6): 74–79. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200460

Original Article

Papillomaviral infection and cervical diseases in pregnant women. Risk factors of social status, reproductive and contraceptive behavior

Tamara N. Bebnava^{✉1}, Galina B. Dikke²

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

³Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia

✉bebn@mail.ru

Abstract

Aim. To determine the risk factors for human papillomavirus of high carcinogenic risk (HPV HCR) and cervical diseases (CD) in pregnant women associated with the social status, reproductive and contraceptive behavior.

Materials and methods. Design: open-label comparative non-interventional cohort study in parallel groups. The total number of patients – 330 people, of whom 148 women were negative for HPV and 182 women were positive. They were divided into 4 groups depending on the presence or absence of CD. Methods: analysis of anamnesis data, general clinical, test “Kvant-21” to determine HPV, cytological examination, extended colposcopy.

Results. The most significant risk factors for HPV HRS infection were identified: history of mycoplasma infection (OR 5.9) and BV (OR 5.3), alcohol consumption (OR 4.0). A history of STIs (trichomoniasis and chlamydial infection), as well as more than 3 sexual partners (OR 2.7) were also significant. The most significant risk factors for CD in HPV-infected women were: age over 35 years (OR 3.8), a history of bacterial vaginosis (OR 3.0), and lack of regular screening (OR 2.4). The coitarche earlier than 16 years old (OR 2.2) also mattered. There were also found factors indicating a low risk of HPV infection – the use of condoms (OR 0.3), and a low risk of CD was indicated by age under 25 years (OR 0.2) and regular screening (OR 0.3).

Conclusion. HPV infection with HRS and the prevalence of CMC in pregnant women against the background of HPV infection is associated mainly with social risk factors, to a lesser extent – with factors of reproductive and contraceptive behavior.

Key words: pregnancy, human papillomavirus, cervical diseases, risk factors.

For citation: Bebnava T.N., Dikke G.B. Papillomaviral infection and cervical diseases in pregnant women. Risk factors of social status, reproductive and contraceptive behavior. Gynecology. 2020; 22 (6): 74–79. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200460

Распространенность инфекций, вызванных вирусами папилломы человека (ВПЧ) у беременных женщин, составляет от 5,5 до 65% [1] и обнаруживается в 2 раза чаще по сравнению с небеременными [2]. Развитие неопластических процессов шейки матки (ШМ) во время беременности объясняется увеличением возраста беременных женщин и ростом распространенности папилломавирусной инфекции (ПВИ) [3].

Признание факта, что инфицирование ВПЧ – необходимое условие развития рака ШМ (РШМ), имеет большое практическое значение, так как привело к пересмотру концепции групп риска: к группе высокого риска развития РШМ сейчас принято относить женщин с персистирующей ПВИ и некоторыми факторами риска, в особенности – связанными с другими инфекциями [4]. Следствием этого явилась разработка новых стратегий скрининга и профилактики

тики РШМ. Однако они недостаточно разработаны для беременных женщин.

Диагностика ВПЧ у беременных женщин представляет интерес, во-первых, с точки зрения влияния на исходы беременности (показана большая частота задержки роста плода, преждевременного излития околоплодных вод, преэклампсии и преждевременных родов), во-вторых, предполагается, что беременность может усугублять тяжесть предраковых заболеваний ШМ (ЗШМ) [1]. Повышенная чувствительность эпителия ШМ к ВПЧ у беременных связана с влиянием эстрогенов и прогестерона, которые увеличивают экспрессию ВПЧ 16-го типа [5]. Однако российскими регламентирующими документами предусмотрено лишь выполнение цитологического исследования у беременных при постановке на диспансерный учет, что ограничивает возможность проведения профилактических мероприятий. Определение факторов риска может стать основанием для более углубленного обследования.

Распространенность ПВИ в популяции беременных женщин в России не определена, а факторы риска инфицирования ВПЧ и ЗШМ изучены недостаточно в отличие от небеременных женщин. Н.В. Зароченцевой 11 лет назад показано, что частота доброкачественных ЗШМ у беременных составляет 78,6% с преобладанием в их структуре цервикальных интраэпителиальных неоплазий (34%), эктопии (24%) и полиповидных образований цервикального канала (9%), протекающих на фоне воспаления. Факторами риска развития доброкачественных ЗШМ названы урогенитальные инфекции, раннее начало половой жизни, курение, отсутствие адекватной терапии ЗШМ в прегравидарном периоде (вывод сделан на основании преобладания указанных факторов у пациенток с ЗШМ по сравнению с женщинами без них, при этом методы статистического анализа не применялись) [6]. Более поздних исследований ПВИ и ЗШМ у беременных женщин в русскоязычной литературе не обнаружили. В зарубежной литературе также не найдено исследований факторов риска у беременных женщин. Одними из значительных факторов риска инфекции ВПЧ у небеременных женщин признаны раннее начало половой жизни (возраст <15 лет) и полигамия, указываются также низкий уровень образования, развод, статус безработной, низкий доход и курение [7], а также аногенитальные бороздки в анамнезе [8].

Изложенное свидетельствует об актуальности выбранной темы и послужило основанием для исследования.

Цель исследования – определить факторы риска инфицирования ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) и ЗШМ у беременных женщин, связанные с особенностями социального статуса, репродуктивного и контрацептивного поведения.

Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое сравнительное неинтервенционное когортное клиническое исследование в параллельных группах. Общее число пациенток, включенных в данное исследование, составило 330 человек, из них с отрицательным результатом на ВПЧ 148 женщин и с положительным – 182. При создании протокола исследования учитывались положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2008 г.), а также документа «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей». Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании.

Отбор пациенток производили в соответствии с критериями включения и исключения. Критерии включения: возраст пациенток 18–45 лет, беременность. Критерии исключения: тяжелые соматические заболевания, резус-отрицательный фактор крови, преэклампсия, угроза прерывания беременности, психические заболевания и когнитивные расстройства, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), без предварительной санации, злокачествен-

ные новообразования любой локализации, отказ пациентки от участия в исследовании.

Для проведения обследования включенные в исследование пациентки разделены на 4 группы: 1-я (n=73) – без ЗШМ и с отрицательными результатами на ВПЧ (ЗШМ-/ВПЧ-); 2-я (n=75) – с наличием ЗШМ и отрицательными результатами на ВПЧ (ЗШМ+/ВПЧ-); 3-я (n=96) – без ЗШМ и с положительными результатами на ВПЧ (ЗШМ-/ВПЧ+); 4-я (n=86) – с наличием ЗШМ и положительными результатами на ВПЧ (ЗШМ+/ВПЧ+). ЗШМ включали: N87. Дисплазия шейки матки; N72. Воспалительная болезнь шейки матки; N88. Другие невоспалительные болезни женских половых органов.

Применялись общеклинические методы исследования (изучение жалоб и анамнеза, объективное и акушерское обследование); лабораторные методы включали тестирование на ВПЧ и возбудителей ИППП методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (тест «Квант-21»), цитологическое исследование мазков экто- и эндоцервикса по Папаниколу с оценкой по классификации Бетесда (пересмотр 2014 г.); функциональные методы – кольпоскопия (для оценки кольпоскопических картин использовали принятую в России классификацию, предложенную Международной федерацией патологии шейки матки и кольпоскопии, принятую в 2011 г. на XII Всемирном конгрессе в Рио-де-Жанейро).

Статистический анализ данных выполнен с помощью статистических пакетов SAS 9.4, Statistica 12 и IBM-SPSS-24. При анализе количественных признаков вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD); качественные – фактические и процентные частоты наблюдений (n, %). Статистическую значимость различий между двумя средними показателями оценивали с помощью непарного t-теста Стьюдента с поправкой Бонферрони (различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$). Использовали метод логит-регрессионных моделей с целью выявления наиболее значимых факторов риска.

Результаты

В табл. 1, 2 представлена общая клиническая характеристика обследованных женщин, стратифицированная в зависимости от особенностей социального статуса, репродуктивного и контрацептивного поведения.

Средний возраст пациенток составил 29 (SD±2) лет, большинство из них находилось в среднем репродуктивном возрасте (25–35 лет – суммарно 64,5%). Пациентки старшей возрастной группы (старше 35 лет) статистически значимо чаще имели ЗШМ (25,6%, 22/86) по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). В отношении вредных привычек выявили, что большее число пациенток с ВПЧ и ЗШМ курят или курили до начала беременности и признают за собой употребление алкогольных напитков по сравнению со здоровыми (54,5% против 24,7% и 24,4% против 5,5% соответственно, $p = 0,0004$, $p = 0,006$).

Возраст начала половой жизни ниже в группах, инфицированных ВПЧ (16,6–16,9 года), по сравнению с ВПЧ-отрицательными женщинами (17,8–18,2 года). Беременные, инфицированные ВПЧ, как с ЗШМ, так и без них, указывали на большее число половых партнеров, чем пациентки без вируса. Число пациенток с ЗШМ, инфицированных ВПЧ, имевших 4 и более партнеров в течение последних 3 лет, в 2,8 раза больше по сравнению со здоровыми беременными женщинами (38,3% против 13,7%, $p = 0,0009$). В 3 и 4-й группах с меньшей частотой встречались женщины, указавшие одного полового партнера, нежели в 1 и 2-й группах.

Анализ посещений гинеколога (в плане скрининга РШМ) показал, что наиболее часто эта опция выявлялась у беременных без ВПЧ и без ЗШМ – ежегодно или 1 раз в 2 года подвергались скринингу 83,6% из них. Женщины с ВПЧ (как с ЗШМ, так и без них) чаще, чем женщины без вируса, отказывались от осмотра гинекологом либо делали это реже, чем 1 раз в 3 года, при этом максимальное их число (67,4%) – в группе пациенток с ВПЧ и ЗШМ по сравнению с имеющими ВПЧ без ЗШМ (46,9%, $p = 0,008$).

Таблица 1. Возрастной состав обследованных женщин и особенности социального статуса (n=330)								
Table 1. Age characteristics and social status features of the examined women (n=330)								
Возраст	Группы							
	1-я (n=73) ЗШМ-/ВПЧ-		2-я (n=75) ЗШМ+/ВПЧ-		3-я (n=96) ЗШМ-/ВПЧ+		4-я (n=86) ЗШМ+/ВПЧ+	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Возрастная структура, лет</i>								
<25	23	31,6	15	20,0	10	10,4*	8	9,3*#
25–30	20	27,6	22	29,3	38	39,6	26	30,2
31–35	21	29,0	30	40,0	40	41,7	30	34,0
>35	9	11,8	8	10,7	8	8,3	22	25,6*#
<i>Наличие вредных привычек</i>								
Курят	18	24,7	29	38,7	42	43,8	46	54,5*
Употребляли ранее алкоголь	4	5,5	10	13,3	18	18,8*	21	24,4*
<i>Число половых партнеров в течение 3 лет</i>								
1	43	58,9	32	42,7	19	19,8*#	13	15,1*#
2–3	17	23,3	11	14,7	31	32,3	20	23,3
4 и более	10	13,7	22	29,3*	29	30,2*	33	38,3*
Не указали	3	4,1	10	13,3	17	17,7	20	23,3*
<i>Частота инфекционных заболеваний полового тракта в анамнезе</i>								
Трихомониаз	8	11,0	26	34,7*	29	30,2*	30	34,9*
Хламидийная инфекция	14	19,2	20	26,7	38	39,6*	37	43,0*
Микоплазменная инфекция	23	31,5	42	56,0*	56	58,3*	48	55,8*
Аэробный вагинит	11	15,1	27	36,0	34	35,4	49	57,0*
Кандидозный вульвовагинит	16	21,9	23	30,7	36	37,5	38	44,2*
БВ	8	11,0	25	30,0	38	39,6*	57	66,2*
<i>Частота посещений акушера-гинеколога (цитологическое исследование)</i>								
Ежегодно	36	49,4	17	22,7*	25	26,0	12	14,0*
1 раз в 2 года	25	34,2	32	42,7	26	27,1	16	18,6
1 раз в 3–5 лет	12	16,4	18	24,0	19	19,8	30	34,8
Не посещали	0	0	8	10,6	26	27,1*	28	32,6*#
Здесь и далее в табл. 2: различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по сравнению с соответствующим значением *в группе 1; #в группе 2; в группе 3. Here and below in table. 2: the differences are statistically significant ($p < 0.05$) compared to the corresponding value *in group 1; #in group 2; in group 3.								

Беременные с ВПЧ статистически значимо чаще незамужние. По признаку наличия или отсутствия детей разницы между группами не выявили. Подобное соотношение наблюдалось и в отношении перво- и повторно беременных.

Анализ способов предохранения от нежелательной беременности показал, что наиболее часто использовались презервативы и комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Носительницы ВПЧ статистически значимо реже использовали презерватив, чем беременные женщины без ВПЧ (22,1% против 53,4%, $p=0,0001$). Практика прерванного полового акта связана с существенно более высокими показателями женщин, инфицированных ВПЧ, и особенно с наличием ЗШМ – разница с пациентками без ЗШМ и ВПЧ в 10 раз выше (29,1% против 2,7%, $p=0,0001$).

Каждая участница исследования имела не менее 2 инфекционных заболеваний, среди них преобладали микоплазменная инфекция (51,2%, 169/330) и бактериальный вагиноз – БВ (45,5%, 150/330). Среднее количество инфекций на одну беременную составило 2,8 (0,6).

Сравнительная частота и структура поражений ШМ у беременных женщин, инфицированных и не инфицированных ВПЧ, с ЗШМ или без них представлена в табл. 3.

Обращает на себя внимание статистически значимо более частое поражение ШМ, вызванное воспалительной реакцией тканей у ВПЧ-инфицированных пациенток, которая по данным цитологического исследования выявлена у 72,1% из них по сравнению с 21,4% у ВПЧ-отрицательных пациенток ($p < 0,0001$). Также статистически значимо выше суммарная частота интраэпителиальных поражений раз-

личной степени тяжести – 17,4% против 2,6% соответственно ($p=0,005$).

Генотипирование ВПЧ продемонстрировало присутствие вирусов 16/18-го типа у 44,5% пациенток (81/182). Расчет связи ЗШМ с инфицированностью ВПЧ ВКР показал, что носительство ВПЧ сопровождается достоверно большей частотой воспалительных ЗШМ с ОШ 9,5 (95% доверительный интервал – ДИ 4,61–19,69, $p < 0,0001$) и интраэпителиальных поражений ШМ различной степени тяжести с ОШ 7,7 (95% ДИ 1,70–34,95, $p=0,005$) по сравнению с женщинами без ВПЧ.

У ВПЧ-отрицательных женщин по данным кольпоскопического исследования ЗШМ представлены только воспалительными изменениями (27,9%), у остальных кольпоскопическая картина нормальная. При положительном ВПЧ воспалительные заболевания отмечались у 80,2% ($p < 0,0001$; ОШ 10,4; 95% ДИ 5,02–21,7). Поражения ШМ 1 и 2-й степени встречались с частотой 17,5% ($p < 0,0004$) по сравнению с ВПЧ-отрицательными пациентками, у которых кольпоскопических признаков поражения ШМ нет. Нормальные кольпоскопические картины у ВПЧ-инфицированных пациенток отсутствовали. Наличие йоднегативных зон отмечали с равной частотой в обеих группах (5,3 и 2,3% соответственно, $p=0,56$). Цитологическое исследование ШМ подтвердило наличие LSIL у 5,8% (5/86) пациенток с ВПЧ, HSIL – у 3,5% (3/86), суммарно – 9,3% (8/86), что оказалось почти в 2 раза ниже по сравнению с кольпоскопией ($p=0,06$). У 1 пациентки без ВПЧ обнаружили LSIL (1,3%, 1/75). Разница в общей частоте выявленной патологии при кольпоскопии и цитологическом ис-

Таблица 2. Особенности репродуктивного и контрацептивного поведения обследованных пациенток (n=330)
Table 2. Features of the reproductive and contraceptive behavior of the examined patients (n=330)

Возраст	Группы							
	1-я (n=73) ЗШМ-ВПЧ-		2-я (n=75) ЗШМ+/ВПЧ-		3-я (n=96) ЗШМ-/ВПЧ+		4-я (n=86) ЗШМ+/ВПЧ+	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Возраст коитархе</i>								
Возраст, лет	18,9		17,8		16,9*		16,6*	
<i>Возрастная структура коитархе</i>								
Младше 15	5	6,8	11	14,7	26	27,1*	39	45,3** ^а
15–16	18	11,0	9	12,0	21	21,9*	21	24,4
17–18	13	15,1	14	18,7	19	19,8	18	20,9
19–21	24	30,1	16	21,3	17	17,7*	5	5,8*
Старше 21	28	37,0	25	33,3	13	13,5* ^а	3	3,5** ^а
<i>Семейное положение</i>								
Замужем	38	52,1	19	25,3*	27	28,1	19	22,1*
Не замужем	18	24,7	30	40,0	37	38,6	38	44,2
Разведены	17	23,2	26	34,7	32	33,3	29	33,7
<i>Наличие детей</i>								
Дети есть	43	58,9	43	57,3	40	41,7	46	53,5
Детей нет	30	41,1	32	42,7	56	58,3	40	46,5
<i>Распределение первобеременных и повторно беременных</i>								
Первобеременные	32	43,8	21	28,0	29	30,2	29	33,7
Повторно беременные	41	56,3	54	72,0	67	69,8	57	66,6
<i>Методы контрацепции, используемые до наступления беременности</i>								
Прерванный половой акт	2	2,7	12	16,0	19	19,8*	25	29,1*
Презерватив	39	53,4	26	27,1	24	32,0*	19	22,1*
КОК	24	32,9	20	26,7	31	32,3	27	31,4
ВМК	5	6,9	3	4,0	8	8,3	6	7,0
Хирургическая стерилизация	–	–	2	2,7	1	1,0	–	–
Не использовали	22	30,1	27	36,0	25	26,0	19	22,1

Примечание. ВМК – внутриматочные контрацептивы.

Таблица 3. Результаты цитологического исследования у беременных женщин (n=330)
Table 3. Results of cytological examination in pregnant women (n=330)

Характеристики	Группы, n=330			
	1-я (n=73) ЗШМ-ВПЧ-, абс. (%)	2-я (n=75) ЗШМ+/ВПЧ-, абс. (%)	3-я (n=96) ЗШМ-/ВПЧ+, абс. (%)	4-я (n=86) ЗШМ+/ВПЧ+, абс. (%)
ASCUS	0	1 (1,3)	0	17 (19,8)
LSIL	0	1 (1,3)	0	5 (5,8)
HSIL	0	0	0	3 (3,5)
Воспаление	0	16 (21,4)**	0	62 (72,1)*** ^а ^б
Норма	73 (100)	57 (76,0)*	96 (100)	9 (10,4)*** ^а ^б

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – различия статистически значимы по сравнению с соответствующим значением в группе 1; ^аразличия статистически значимы (при p<0,05) по сравнению с соответствующим значением в группе 2; ^бв группе 3.
 *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – the differences are statistically significant compared to the corresponding value in group 1; ^аdifferences are statistically significant (p<0,05) compared to the corresponding value in group 2; ^бin group 3.

следовании у беременных пациенток с ЗШМ независимо от инфицированности ВПЧ (n=161) также статистически не значима (9,3%, 15/161 против 5,6%, 9/161 соответственно, p=0,29, частота несовпадений результатов – 3,7%).

Для выявления факторов, влияющих на инфицированность ВПЧ ВКР и ЗШМ, проведен многомерный регрессионный анализ. Результаты представлены в табл. 4. Вероятность инфицирования ВПЧ ВКР и ЗШМ стратифицирована в зависимости от категории исследуемых факторов риска и значимости вероятного риска.

Наиболее значимыми факторами риска инфицирования ВПЧ ВКР оказались: микоплазменная инфекция (ОШ 5,9), БВ в анамнезе (ОШ 5,3) и употребление алкоголя (ОШ 4,0).

Кроме того, значимы ИППП в анамнезе (трихомониаз и хламидийная инфекция), а также более 3 половых партнеров в течение 3 лет (ОШ 2,7).

Наиболее значимыми факторами риска ЗШМ у ВПЧ-инфицированных женщин оказались: возраст старше 35 лет (ОШ 3,8), БВ в анамнезе (ОШ 3,0) и отсутствие регулярного скрининга (ОШ 2,4). Имело также значение коитархе ранее 16 лет (ОШ 2,2).

Обнаружены также факторы, указывающие на низкий риск инфицирования ВПЧ ВКР и ЗШМ. Наиболее значимым фактором, свидетельствующим о низком риске инфицирования ВПЧ, явилось использование презервативов (ОШ 0,3), а о низком риске ЗШМ – возраст моложе 25 лет (ОШ 0,2) и регулярный скрининг (ОШ 0,3).

Таким образом, значимыми факторами риска инфицирования ВПЧ ВКР являются микоплазменная инфекция и БВ в анамнезе, употребление алкоголя, а также ИППП в анамнезе (трихомониаз и хламидийная инфекция), более 3 половых партнеров в течение 3 лет. Факторы риска ЗШМ у ВПЧ-инфицированных женщин представлены возрастом старше 35 лет; БВ в анамнезе и отсутствием регулярного скрининга. Имело также значение коитархе ранее 16 лет.

Результаты и обсуждение

В исследовании показано, что носительство ВПЧ сопровождается достоверно большей частотой воспалительных ЗШМ по сравнению с неинфицированными пациентками (72,1%, 62/86 против 21,4%, 16/75 соответственно). Также статистически значимо выше суммарная частота интраэпителиальных поражений различной степени тяжести (17,4%, 15/86 против 2,6%, 2/75 соответственно, $p=0,005$). По данным других авторов аномальные результаты цитологического исследования встречаются у беременных женщин с частотой от 3,4 до 10% и у небеременных – 8–12% [9], что ниже по сравнению с результатами, полученными в исследовании.

Нами выявлена более высокая доля беременных старшего возраста среди носительниц ВПЧ. У беременных женщин в возрасте 25, 25–30 и ≥ 30 лет распространенность инфекции ВПЧ составила 5,5, 19,4 и 30,3% соответственно против 23,9, 13,3 и 14,8% соответственно в исследовании P. Liu и соавт. (2014 г.) [10].

Возраст начала половой жизни ниже в группах, инфицированных ВПЧ (16,6–16,9 года), по сравнению с ВПЧ-отрицательными женщинами (17,8–18,2 года, p между 1 и 3, 4-й группами $<0,05$). Данная находка совпадает с результатами исследования с участием более 80 тыс. небеременных женщин, в котором инфицированность ВПЧ и уровень интраэпителиальных изменений ШМ – самый высокий в подгруппе от 10 до 19 лет [11]. Также Z. Mbulawa и соавт. отмечают возраст первого полового акта моложе 18 лет (ОШ 6,6; 95% ДИ 3,14–13,0) и курение (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,4–9,9) в повышении инфицированности ВПЧ, что совпадает с полученными нами результатами [12].

Наличие более 3 партнеров в течение последних 3 лет в 2 раза выше у пациенток с ЗШМ и инфицированных ВПЧ по сравнению со здоровыми беременными. Эти результаты совпадают с данными о более высокой вероятности заражения ВПЧ при большем числе половых партнеров в течение жизни в исследованиях среди небеременных женщин (4–10 партнеров: ОШ 2,9; 95% ДИ 1,1–8,0) [13] или 2 и более половых партнеров в исследовании среди беременных (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,1–4,7) и прямой связью ЗШМ с числом половых партнеров (ОШ 1,1; 95% ДИ 1,02–1,15) [9].

Анализ посещений гинеколога в плане скрининга РШМ показал, что наиболее часто эта опция выявлялась у беременных без ВПЧ и без ЗШМ – ежегодно или 1 раз в 2 года подвергались скринингу 83,6% из них. Женщины с ВПЧ (как с ЗШМ, так и без них) чаще, чем женщины без вируса, отказывались от осмотра гинекологом либо делали это реже, чем 1 раз в 3 года, при этом максимальное их число (67,4%, 58/86) в группе пациенток с ВПЧ и ЗШМ по сравнению с имеющими ВПЧ без ЗШМ (46,9% 45/96, $p=0,008$). Известно, что без скрининга риск РШМ в течение жизни составляет 3–5%, в некоторых регионах – 6,5%, в то время как в странах, где проводится регулярный организованный скрининг, он существенно ниже (например, 0,9% в Германии) [14]. Публикация шести рандомизированных клинических исследований с более чем 1/4 млн участников и последующим наблюдением до 8 лет, а также ряд высококачественных когортных исследований показали, что скрининг на ВПЧ приводит к значительно более высокому уровню выявления поражений ШМ высокого уровня [15]. Нами выявлено, что возраст моложе 25 лет и регулярный скрининг являются факторами, связанными с меньшим риском ЗШМ.

О связи инфекционного процесса и персистенции ВПЧ может свидетельствовать тот факт, что практически каж-

Таблица 4. Факторы риска инфицирования ВПЧ ВКР и ЗШМ у ВПЧ-инфицированных женщин (по сравнению с неинфицированными без ЗШМ; по результатам многомерного регрессионного анализа)
Table 4. Risk factors for HPV infection, cervix disorders (CD) and high risk for cancer in HPV-infected women (compared with uninfected women with no CD; based on the results of multivariate regression analysis)

Признак	ОШ	95% ДИ	p
Факторы риска инфицирования ВПЧ ВКР			
<i>Факторы риска социального статуса</i>			
Микоплазменная инфекция в анамнезе	5,9	2,9–12,0	0,001
БВ в анамнезе	5,3	2,3–12,3	$<0,001$
Употребление алкоголя	4,0	1,3–12,3	0,002
Трихомониаз в анамнезе	3,5	2,9–12,3	0,001
Хламидийная инфекция в анамнезе	2,8	1,4–5,6	0,007
Более 3 половых партнеров	2,7	1,2–6,1	0,02
<i>Факторы риска репродуктивного поведения</i>			
Не замужем/разведены	2,2	1,2–4,1	0,02
Коитархе ранее 16 лет	2,1	1,1–3,9	0,03
<i>Факторы риска контрацептивного поведения</i>			
Прерванный половой акт	8,8	2,0–39,0	0,002
Использование презервативов	0,3	0,2–0,6	$<0,001$
Факторы риска ЗШМ у ВПЧ-инфицированных женщин			
<i>Факторы риска социального статуса</i>			
Возраст старше 35 лет	3,8	1,6–9,0	0,04
БВ в анамнезе	3,0	1,6–5,5	0,001
Отсутствие регулярного скрининга	2,4	1,2–4,9	0,02
Возраст моложе 25 лет	0,2	0,1–0,8	0,03
Ежегодный скрининг РШМ	0,3	0,1–0,6	0,001
<i>Факторы риска репродуктивного поведения</i>			
Коитархе ранее 16 лет	2,2	1,2–4,1	0,02

дая участница исследования имела не менее 2 инфекционных заболеваний, среди них преобладали микоплазменная инфекция (51,2%, 169/330) и БВ (45,5%, 150/330). Среднее количество инфекций на 1 беременную составило 2,8 (0,6). Исследования свидетельствуют о высоком риске ПВИ среди небеременных женщин, ранее перенесших ИППП (ОШ 3,4; 95% ДИ 1,1–12,4) и БВ (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,4–12,6) [12].

Нами не обнаружено влияния паритета на инфицированность ВПЧ, однако некоторыми авторами отмечается, что паритет имеет обратную связь с ПВИ [15]. Анализ способов предохранения от нежелательной беременности показал, что основным способом контрацепции у опрошенных пациенток являлось использование презервативов и средств КОК. Носительницы ВПЧ статистически значимо реже использовали презерватив, чем здоровые беременные женщины. Практика прерванного полового акта связана с более высокими показателями инфицированности ВПЧ и особенно наличием ЗШМ – разница с пациентками без ЗШМ и ВПЧ в 10 раз выше и статистически значима. Известно, что презервативы защищают от заражения ИППП, в том числе и ВПЧ [16], однако используются недостаточно [17], что показано и в исследовании. Некоторые публикации указывают на увеличение частоты ЗШМ при длительном использовании КОК [18], однако нами этого не обнаружено.

В других исследованиях факторы риска в многофакторном анализе включали начало половой жизни в возрасте моложе 20 лет (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,01–3,03), отсутствие брака (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,26–8,6), старший возраст при первой беременности (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,2–3,67) [19].

Заключение

В результате проведенного исследования получены новые знания о частоте ЗШМ среди беременных женщин в России

и факторах риска. Инфицированность ВПЧ ВКР и распространенность ЗШМ у беременных на фоне ВПЧ-инфекции связана преимущественно с социальными факторами риска, в меньшей степени – с факторами репродуктивного и контрацептивного поведения. Это имеет практическое значение в связи с необходимостью более углубленного обследования беременных женщин на носительство ВПЧ, своевременного выявления ЗШМ и выбора тактики ведения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Literature/References

1. Niyibizi J, Zanré N, Mayrand M-H, Trottier H. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: A systematic review protocol. *Syst Rev* 2017; 6 (1): 56. DOI: 10.1186/s13643-017-0443-5
2. Salcedo MM, Damini AP, Agnes G et al. Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292 (6): 1273–8.
3. Chen J, Gopala K, Puthatta A et al. Prevalence and Incidence of Human Papillomavirus (HPV) Infection Before and After Pregnancy: Pooled Analysis of the Control Arms of Efficacy Trials of HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6 (12): ofz486. DOI: 10.1093/ofid/ofz486
4. Mitra A, MacIntyre D, Lee Y et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep* 2015; 5: 16865. DOI: 10.1038/srep16865
5. Beharee N, Shi Z, Wu D, Wang J. Diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnant women. *Cancer Med* 2019; 8 (12): 5425–30. DOI: 10.1002/cam4.2435
6. Зароченцева Н.В. Заболевания шейки матки при беременности (современные аспекты диагностики и тактика ведения). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. [Zarochentseva N.V. Zabolovaniia sheiki matki pri beremennosti (sovremennye aspekty diagnostiki i taktika vedeniia). Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2009 (in Russian).]
7. Nejo YT, Olaleye DO, Odaibo GN. Prevalence and Risk Factors for Genital Human Papillomavirus Infections Among Women in Southwest Nigeria. *Arch Basic Appl Med* 2018; 6 (1): 105–12.
8. Winer RL, Hughes JP, Feng Q et al. Prevalence and risk factors for oncogenic human papillomavirus infections in high-risk mid-adult women. *Sex Transm Dis* 2012; 39 (11): 848–56. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3182641f1c
9. Ciavattini A, Sopracordevole F, Di Giuseppe J et al. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: Interference of pregnancy status with p16 and Ki-67 protein expression. *Oncol Lett* 2017; 13 (1): 301–6. DOI: 10.3892/ol.2016.5441
10. Liu P, Xu L, Sun Y, Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol Infect* 2014; 142 (8): 1567–78. DOI: 10.1017/S0950268814000636
11. Braaten KP, Laufer MR. Human Papillomavirus (HPV), HPV-Related Disease, and the HPV Vaccine. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1 (1): 2–10.
12. Mbulawa ZZA, van Schalkwyk C, Hu N-C et al. High human papillomavirus (HPV) prevalence in South African adolescents and young women encourages expanded HPV vaccination campaigns. *PLoS ONE* 2018; 13 (1): e0190166. DOI: 10.1371/journal.pone.0190166
13. Petry KU, Wörmann B, Schneider A. Benefits and Risks of Cervical Cancer Screening. *Oncol Res Treat* 2014; 37 (Suppl. 3): 48–57. DOI: 10.1159/000365059
14. Arbyn M, Ronco G, Anttila A et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl. 5): F88–99. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.095
15. López-Hernández D, Beltrán-Lagunes L, Brito-Aranda L, López-Hernández M de L. Human papillomavirus infection and it correlates with clinically relevant gynecological and obstetric conditions: A cross-sectional study. *Med Clin (Barc)* 2016; 147 (3): 101–8. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.04.018
16. Samkange-Zeeb FN, Spallek L, Zeeb H. Awareness and knowledge of sexually transmitted diseases (STDs) among school-going adolescents in Europe: a systematic review of published literature. *BMC Public Health* 2011; 11: 727. DOI: 10.1186/1471-2458-11-727
17. Panatto D, Amicizia D, Trucchi C et al. Sexual behaviour and risk factors for the acquisition of human papillomavirus infections in young people in Italy: suggestions for future vaccination policies. *BMC Public Health* 2012; 12: 623. DOI: 10.1186/1471-2458-12-623
18. Bassuk SS, Manson JE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Ann Epidemiol* 2015; 25 (3): 193–200. DOI: 10.1016/j.annepidem.2014.11.004
19. Makuza JD, Nsanzimana S, Muhimpundu MA et al. Prevalence and risk factors for cervical cancer and pre-cancerous lesions in Rwanda. *Pan Afr Med J* 2015; 22: 26. DOI: 10.11604/pamj.2015.22.26.7116

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бибнева Тамара Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины фак-та повышения квалификации мед. работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: bebn@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1095-2008

Дикке Галина Борисовна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И. Иноземцева». E-mail: galadikke@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9524-8962

Tamara N. Bebneva – Cand. Sci (Med.), People's Friendship University of Russia, Endocrinology Research Centre. E-mail: bebn@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1095-2008

Galina B. Dikke – D. Sci. (Med.), Inozemtsev Academy of Medical Education. E-mail: galadikke@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9524-8962

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Значение локальной иммунокоррекции для оптимизации терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени онкогенного риска

И.Н. Кононова^{✉1}, Ю.Э. Доброхотова¹, Н.А. Шмакова², Е.Н. Карева^{1,3}, Г.Н. Чистякова²

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

²ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

[✉]irkonmed@mail.ru

Аннотация

Значительный рост цервикальных онкозаболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, высокая частота рецидивирования процесса (48–62,4%) после оперативного лечения, изменения локального иммунного микроокружения в цервикобиоптатах при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях высокой степени онкогенного риска (HSIL) создали предпосылки для изучения клинической эффективности локальной иммунокоррекции при комплексной терапии HSIL.

Цель. Изучить клиническую эффективность локальной иммунокоррекции азоксимера бромидом в комплексной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

Материалы и методы. Провели обследование и лечение 40 пациенток с HSIL. Изучение эффективности азоксимера бромидом в комплексной терапии у пациенток с HSIL осуществляли на основании иммуногистохимического исследования цервикобиоптатов к маркерам CD3, CD56, CD20, CD138, M-CSE.

Результаты и обсуждение. Выявили, что HSIL сопровождаются изменениями локального иммунного микроокружения в эпителии и строме неопластически измененных тканей, что может содействовать развитию и прогрессированию неоплазии. Включение в комплексную терапию локального иммуномодулятора азоксимера бромидом способствовало снижению частоты рецидивов процесса в 2 раза, элиминации вируса папилломы человека – в 3,5 раза относительно группы сравнения.

Заключение. 1. В цервикобиоптатах пациенток с HSIL наблюдаются повышение доли клеток с экспрессией рецепторов CD20, CD3, CD138 (в клетках стромы) и снижение инфильтрации эпителия M-CSE, что свидетельствует о значительных изменениях иммунного гомеостаза в клетках пораженного эпителия. На основании полученных результатов на этапе подготовки к оперативному лечению пациенток с HSIL целесообразно включение локальной иммунокоррекции для улучшения исходов терапии. 2. Включение в комплексную терапию локального иммуномодулятора азоксимера бромидом способствовало снижению рецидивирования процесса в 2 раза, элиминации вируса папилломы человека – в 3,5 раза, что диктует необходимость проведения комплексной иммуномодуляции при лечении HSIL на этапе подготовки к операции.

Ключевые слова: азоксимера бромид, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, локальный иммунитет.

Для цитирования: Кононова И.Н., Доброхотова Ю.Э., Шмакова Н.А. и др. Значение локальной иммунокоррекции для оптимизации терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени онкогенного риска. Гинекология. 2020; 22 (6): 80–83. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200463

Original Article

The value of azoximer bromide for optimization of therapy for HPV-associated cervical precancerous diseases

Irina N. Kononova^{✉1}, Yuliya E. Dobrokhotova¹, Nadezhda A. Shmakova², Elena N. Kareva^{1,3}, Guzel N. Chistyakova²

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

²Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

[✉]irkonmed@mail.ru

Abstract

A significant increase in human papillomavirus-associated cervical oncological diseases, a high rate of recurrence of the process (48–62.4%) after surgical treatment, changes in the local immune microenvironment in cervical biopsy specimens with (HSIL) created the prerequisites for studying the clinical efficacy of local immunocorrection in complex HSIL therapy.

Aim. To study the clinical efficacy of local immunocorrection of azoximer with bromide in the complex therapy of cervical intraepithelial neoplasias.

Materials and methods. Examination and treatment of 40 patients with HSIL was carried out. The study of the effectiveness of azoximer bromide in complex therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasias of a high degree of oncogenic risk was carried out on the basis of an immunohistochemical study of cervicobiopates to markers CD3, CD56, CD20, CD138, M-CSE.

Results and discussion. It was revealed that cervical intraepithelial neoplasias of a high degree of oncogenic risk are accompanied by changes in the local immune microenvironment in the epithelium and stroma of neoplastic altered tissues, which may contribute to the development of neoplasia progression. The inclusion of a local immunomodulator azoximer bromide in the complex therapy helped to reduce the recurrence of the process by 2 times, the elimination of the human papillomavirus by 3.5 times relative to the comparison group.

Conclusion. 1. In cervico-biopsy specimens of patients with HSIL, there is an increase in the proportion of cells with expression of receptors CD20, CD3, CD138 (in stromal cells) and a decrease in epithelial infiltration with M-CSE, which indicates significant changes in immune homeostasis in cells of the affected epithelium. Based on the results obtained, at the stage of preparation for surgical treatment of patients with HSIL, it is advisable to include local immunocorrection to improve the outcome of therapy. 2. The inclusion of a local immunomodulator azoximer bromide in the complex therapy helped to reduce the recurrence of the process by 2 times, the elimination of the human papillomavirus by 3.5 times, which dictates the need for complex immunomodulation in the treatment of HSIL at the stage of preparation for surgery.

Key words: azoximer bromide, cervical intraepithelial neoplasia, local immunity.

For citation: Kononova I.N., Dobrokhotova Yu.E., Shmakova N.A. et al. The value of azoximer bromide for optimization of therapy for HPV-associated cervical precancerous diseases. Gynecology. 2020; 22 (6): 80–83. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200463

Введение

За последние 15 лет наблюдается значительный рост вирус папилломы человека (ВПЧ)-ассоциированных онкозаболеваний, составляющих более 12% от всех злокачественных новообразований в мире [1, 2]. Наиболее частая локализация отмечается в шейке матки с поражением в молодом репродуктивном возрасте, что негативно влияет на демографические показатели [3]. Распространенность предраковых заболеваний шейки матки (SIL) также значительно растет, составляя 10,7–38,8% от всех гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста [4]. Масштабы бремени ВПЧ-ассоциированных SIL привели к разработке комплекса лечебных и профилактических мероприятий, отраженных в программах Всемирной организации здравоохранения и клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов лечения пациенток с SIL [5]. Однако на сегодняшний день существующие комплексные методы оперативного лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени онкогенного риска (HSIL) сопровождаются рецидивированием процесса в 48–62,4%, с персистенцией ВПЧ в 58% случаев [6, 7], что диктует необходимость поиска новых методов комплексной терапии. Согласно мировым исследованиям при активации папилломавирусной инфекции (ПВИ) с развитием неопластических изменений цервикального эпителия выявлены различные иммунные дисфункции [8]. Общеизвестно, что влияние онкопротеина Е6, продуцируемого ПВИ, приводит к развитию иммунологической толерантности на локальном уровне, что проявляется подавлением апоптоза вирусинфицированных клеток, снижением и блокадой выработки интерферонов, торможением миграции клеток Лангерганса [9]. В то же время имеются данные о генетически детерминированных значительных изменениях цитокинового профиля цервикагинального содержания при развитии ВПЧ-ассоциированных неоплазий, свидетельствующие о развитии различных иммунопатологических реакций на местном уровне при воздействии ВПЧ, имеющих параллели с дальнейшим прогнозом развития заболевания [10]. Полученные результаты привели к необходимости коррекции выявленных иммунных дисфункций на консервативном этапе лечения [11]. В отечественные и зарубежные клинические протоколы внесено применение иммуномодулирующего противовирусного препарата инозин пранобекс [12]. Однако достичь желаемого результата элиминации ВПЧ удалось лишь в 75–78% случаев, поскольку у ряда пациенток имеется полиморфизм генов, кодирующих выработку про- и противовоспалительных цитокинов, который способствует сохранению ВПЧ в крипах эндоцервикса с последующим рецидивированием неоплазии [13]. Выявление полиморфных генов, контролирующих экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов, объясняет разнообразие индивидуального реагирования врожденного и приобретенного иммунитета [14]. Поэтому бессимптомное или, напротив, чрезмерно бурное течение инфекций репродуктивного тракта, способствующих неопластической трансформации цервикального эпителия, у части женщин может быть объяснено индивидуальными иммуногенетическими особенностями [15]. Полученные результаты создали предпосылки для изучения иммунного микроокружения неопластически пораженного экзо- и эндоцервикса с дальнейшей разработкой локальной иммуномодулирующей фармакотерапии для улучшения исходов лечения HSIL. Выбор исследуемого препарата основывался на характеристиках иммуномодуляторов. Наиболее оптимальным для исследования оказался азоксимера бромид – сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксо)-1,4-этиленпиперазиния бромида, поскольку у данного препарата иммуномодуляция обусловлена непосредственным воздействием на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры со стимуляцией антителообразования, что позволяет восстановить локальный иммунитет при неоплазии у иммунокомпрометированных пациенток. При этом антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие азоксимера бромида для коррекции локальной тканевой гипоксии

неоплазированного эндоцервикса может тормозить эпигенетические мутации в пораженных вирусом клетках.

Цель исследования – изучить клиническую эффективность локальной иммунокоррекции азоксимера бромидом в комплексной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

Материалы и методы

Провели обследование и лечение 40 пациенток с HSIL. Диагноз поставлен по результатам патоморфологического исследования цервикобиоптатов по результатам скрининга в соответствии с критериями включения и исключения (основная группа). Критерии включения в исследование: пациентки с ВПЧ-ассоциированными HSIL, репродуктивный возраст (женщины 18–45 лет), письменное информированное согласие пациенток на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: возраст женщин младше 18 и старше 45 лет, беременность и послеродовой период 1 год, наличие тяжелой соматической патологии, злокачественные опухоли любой локализации, положительный тест на ВИЧ-инфекции, сифилис, гепатит В и С, индекс Кетле ≥ 30 . Группу сравнения составили 30 пациенток с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями низкой степени онкогенного риска (LSIL). Исследование проводили на базе Медицинского центра «Ангиолайн плюс» (г. Екатеринбург). Обследование включало в себя сбор анамнеза, течение заболевания, общеклиническое исследование, исследование микрофлоры половых путей женщин, цитологическое исследование методом жидкостной цитологии и генотипирование ВПЧ с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени с выявлением, дифференциацией и количественным определением ДНК ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типа в клиническом материале (образцах из эпителия шейки матки) методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Результаты концентрации ДНК ВПЧ выражались в у.е. Hybrid Capture. Иммуногистохимическое исследование цервикобиоптатов проводили по стандартной методике с окраской растворами антител фирмы Bond RTU Primary (США), специфичных к одному из исследуемых маркеров (CD3, CD56, CD20, CD138, M-CSF). Проявление реакции осуществляли системой визуализации Dako Cytomation (Dako, Великобритания). Для визуализации первичных антител использовали безбиотинную систему детекции Super Sensitive Polymer-HRP Detection System (BioGenex, США). Оценка полученных результатов осуществлялась по степени флуоресценции и количеству образованных комплексов «антиген–антитело» в процентном эквиваленте. Подсчет количества позитивных клеток выполняли при увеличении 400 не менее чем в 10 полях зрения. Группу контроля для выполнения данного этапа исследования составили 30 пациенток, прооперированных по поводу гинекологической патологии в ФГБУ НИИ ОММ (г. Екатеринбург), без видимых изменений на шейке матки, с «нормальной» цитограммой и отрицательным тестом на ДНК ВПЧ, отсутствием онкологических процессов органов репродуктивной системы.

В дальнейшем для проведения иммуномодуляции перед оперативным лечением пациентки разделены на 2 группы. Распределение пациенток по группам проводили рандомизированно – методом конвертов. Группы стратифицированы между собой по всем признакам, характеризующим показатели заболевания. В 1-ю группу вошли 20 пациенток, которым после установления диагноза HSIL на этапе подготовки к оперативному лечению назначена включенная в Протокол лечения SIL системная иммуномодулирующая терапия препаратом инозин пранобекс по 2 таблетки 3 раза в день №10; 2-ю группу составили 20 пациенток, которым после установления диагноза HSIL назначена комплексная иммуномодуляция с включением на дооперационном этапе наряду с системной терапией инозин пранобексом местного иммуномодулирующего препарата азоксимера бромида по 1 свече 1 раз в день №10 с последующим изучением клинической эффективности проведенного лечения.

Длительность исследования составила 12 мес. Оценка клинической эффективности проводилась на основании клинической симптоматики – мониторинга рецидивирования неоплазии через 1, 3, 6 мес и 1 год по данным лабораторных (цитологическое, молекулярно-биологическое) и инструментальных (кольпоскопия) исследований.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью Microsoft Excel 2010 и стандартных пакетов программ (SPSS 23.0, Statistica for Windows 10). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в виде следующих параметров: среднее арифметическое, стандартные и среднеквадратические отклонения, ошибка средней арифметической (ошибка репрезентативности, 95% доверительные интервалы). Анализ статистической значимости различий качественных признаков, а также количественных признаков, не соответствующих закону нормального распределения, проведен с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Статистически значимыми принимались различия при $p < 0,05$. Для изучаемых факторов проводился расчет показателей относительного риска (ОР) по Мантелю–Хенцелю (Mantel–Haensel) согласно способу, принятому при эпидемиологических исследованиях по методу «случай–контроль». Вычисляется как отношение инцидента заболевания в группе, подвергшейся воздействию изучаемого фактора I_o , к соответствующему инциденту в группе, не подвергшейся данному воздействию I_c .

$$OP = I_o / I_c = [a / (a+b)] / [c / (c+d)].$$

Результаты и обсуждение

Обследованные пациентки в группах сопоставимы по возрасту, паритету, становлению менструальной функции. Средний возраст всех обследованных составил $32,6 \pm 2,5$ года. Результаты генотипирования ВПЧ у обследованных пациенток основной группы продемонстрировали доминирование 16 и 33 генотипов у каждой 3-й женщины, со значительно более часто встречающимся 16-м типом у пациенток с HSIL в сравнении с данным показателем у пациенток с группой сравнения ($p=0,001$), что совпадает с результатами ряда исследователей [16]. Анализ других онкогенных генотипов ВПЧ продемонстрировал более частое выявление 18-го типа у пациенток основной группы при сравнении с группой сравнения (20 и 7,5% соответственно; $\chi^2=45,6$ при $p=0,001$) и 45-го типа, выявленного в 5 и 25% соответственно ($\chi^2=39,9$ при $p=0,001$), что свидетельствует о преемственной роли и высоком риске развития HSIL при обнаружении данных типов ВПЧ (ОР=7,17 при $p=0,001$), является прогностически неблагоприятным, что не согласуется с результатами некоторых исследователей [17] и характеризует региональные особенности.

При анализе результатов бактериоскопического исследования и лейкоцитарной реакции вагинального содержимого выявили, что имеется доминирование 3-й степени чистоты у пациенток с HSIL и 4-й – у пациенток с LSIL, что может свидетельствовать об иммунодефицитном состоянии у пациенток с HSIL, в то время как при LSIL на фоне ВПЧ происходит активация макрофагально-фагоцитарного звена в ответ на внедрение вируса, что сопровождается лейкоцитарной реакцией и совпадает с результатами исследователей [18].

Полученные данные иммуногистохимического анализа у обследованных пациенток с HSIL установили статистически значимое увеличение доли клеток с экспрессией рецепторов CD56 по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения, что свидетельствовало о значительной активации клеточного иммунитета. Изучение В-клеточного звена адаптивного иммунитета (CD20, CD138) продемонстрировало значительную его активацию (в клетках стромы) в сравнении с показателем группы контроля ($\chi^2=62,7$ при $p=0,017$), что может свидетельствовать о гипериммунном ответе при HSIL. Оценка Т-клеточного звена иммунитета по количеству клеток, экспрессирующих CD3, как основного маркера Т-лимфоцитов, также продемонстрировала его значительное превышение при HSIL. Поскольку активная миграция нейтрофилов в патологический очаг вы-

зывает чрезмерное деструктивное воздействие на окружающие клетки и ткани с дальнейшим усугублением патологического процесса, своевременная его инактивация необходима для оптимизации адаптивного иммунного ответа. Анализ инфильтрации тканей цервикального эпителия М-СФС достоверно продемонстрировал наименьшую их активность у пациенток с HSIL и наибольшую с LSIL по сравнению с группой контроля ($\chi^2=72,6$ при $p=0,017$ для HSIL). В зависимости от длительности данного патологического процесса при первично выявленном процессе наблюдался низкий уровень экспрессии М-СФС в клетках эпителия и стромы. Выявленные изменения данного показателя в сторону снижения активности при HSIL в клетках эпителия и стромы характеризовали снижение работы клеточного звена адаптивного иммунитета, что может свидетельствовать об иммунодефицитном состоянии и являться маркером неблагоприятного исхода. Таким образом, ВПЧ-ассоциированные цервикальные интраэпителиальные неоплазии сопровождаются изменениями локального иммунного микроокружения в эпителии и строме неопластически измененных тканей, выраженность данных изменений сопряжена с тяжестью патологического процесса, что диктует необходимость коррекции таких изменений на местном уровне.

При динамическом наблюдении у пациенток 2-й группы, получавших комплексную иммуномодулирующую терапию азоксимера бромидом, зарегистрировано лишь 3 (15%) случая рецидива неопластического процесса через 6 и 12 мес на послеоперационном этапе. У пациенток 1-й группы при проведении цитологического исследования через 6 мес после лечения регистрировались случаи рецидива цервикального неопластического процесса в виде низкой степени онкогенного риска в 30% случаев, а признаки воспалительного процесса шейки матки – практически у каждой 3-й пациентки, что являлось статистически значимым относительно показателя 2-й группы. При этом необходимо заметить, что сочетание SIL с цервицитом отмечалось в 25% случаев.

Кольпоскопическое исследование продемонстрировало нормализацию кольпоскопической картины в 100% случаев через 3 мес после лечения. Однако через 1 год в когорте больных 1-й группы у 7 (35%) пациенток появились участки с признаками атипичии 1-й степени тяжести в виде нежного ацетобелого эпителия, нежной пунктации и мозаики, а также нерезко выраженной йоднегативной зоны, что являлось статистически значимым относительно пациенток, получавших комплексную терапию с применением азоксимера бромидом ($p=0,001$). У женщин 2-й группы наблюдалась нормализация кольпоскопической картины, без проявлений атипичии 1 и 2-й степени, а также иных неспецифических признаков, в 95% случаев через 3 и 12 мес, с формированием зоны трансформации 2-го типа.

По результатам молекулярно-биологического исследования элиминация вируса диагностирована через 6 мес более чем у 1/2 пациенток. Однако у женщин из 2-й группы ПВИ зафиксирована лишь в 2 (10%) случаях через 6 мес, без изменения полученных результатов через 1 год. При этом необходимо отметить, что у одной пациентки выявлен уже другой генотип ВПЧ в клинически малозначимом титре, что может свидетельствовать о новом заражении. В 1-й группе ВПЧ продолжал обнаруживаться у 7 (35%) пациенток, также демонстрируя идентичные показатели через 6 и 12 мес, что имело достоверные различия от аналогичного показателя когорты больных из 2-й группы. Таким образом, эффективность терапии продемонстрировала отсутствие ВПЧ у пациенток, получавших дополнительно терапию азоксимера бромидом в 95% случаев, в то время как при традиционной терапии процент элиминации составил 65% ($p=0,001$).

Анализ уровня вирусной нагрузки продемонстрировал, что ее показатель составил в среднем через 6 мес $0,12 \pm 0,16$ у.е. Hybrid Capture для 1-й группы и $0,011 \pm 0,05$ – для 2-й. Через 1 год статистически значимые изменения в данных не зафиксированы и составили $0,11 \pm 0,16$ для пациенток с традиционной терапией и $0,01 \pm 0,04$ при применении в составе комплексной терапии азоксимера бромидом, что показывает значительно более высокие показате-

тели в когорте больных без применения препаратов для коррекции локального микроокружения.

Побочных явлений при применении азоксимера бромида не выявили.

Заключение

1. В цервикобиоптатах пациенток с HSIL наблюдается повышение доли клеток с экспрессией рецепторов CD20, CD3, CD138 (в клетках стромы) и снижение инфильтрации эпителия M-CSF, что свидетельствует о значительных изменениях иммунного гомеостаза в клетках пораженного эпителия. На основании полученных результатов на этапе подготовки к оперативному лечению пациенток с HSIL целесообразно включение локальной иммунокоррекции для улучшения исходов терапии.
2. Включение в комплексную терапию локального иммуномодулятора азоксимера бромида способствовало снижению рецидивирования процесса в 2 раза, элиминации ВПЧ – в 3,5 раза, что диктует необходимость проведения комплексной иммуномодуляции при лечении HSIL на этапе подготовки к операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/> [Vsemirnaya organizatsiia zdorovookhraneniia. Virus papillomy cheloveka (VPCh) i rak sheiki matki. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/> (in Russian).]
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: Moscow Scientific Research Institute named after P.A. Herzen – branch of the FSBI “NMIRTS” of the Ministry of Health of Russia, 2019 (in Russian).]
3. Fang J, Zhang H, Jin S. Epigenetics and cervical cancer: from pathogenesis to therapy. *Tumour Biol* 2014; 35 (6): 5083–93. DOI: 10.1007/s13277-014-1737-z
4. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Севостьянова О.Ю., Берзин С.А. Эпидемиологические особенности рака шейки матки у жительниц крупного промышленного города. *Уральский мед. журн.* 2014; 4 (118): 69–72. [Oboskalova T.A., Kononova I.N., Sevost'yanova O.Yu., Berzin S.A. Epidemiologicheskie osobennosti raka sheiki matki u zhitel'nic krupnogo promyshlennogo goroda. *Ural'skii med. zhurn.* 2014; 4 (118): 69–72 (in Russian).]
5. Адамьян Л.В., Артыук Н.В., Ашрафян Л.А. и др. Доброкачественные и предракующие заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных), утв. Минздравом России 02.11.2017 №15-4/10/2-7675. М., 2017. [Adamyan L.V., Artyuk N.V., Ashrafyan L.A. et al. Benign and precancerous diseases of the cervix from the perspective of cancer prevention. *Clinical guidelines (protocols for diagnosis and management of patients), approved the Ministry of Health of Russia 02.11.2017 No. 15-4/10/2-7675. Moscow, 2017 (in Russian).]*
6. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н. и др. Комплексный подход к лечению вирусиндуцированного истинного предрака шейки матки. *Лечeb. дело.* 2016; 4: 52–6. [Dobrokhotova Yu.E., Venediktova M.G., Sarantsev A.N. et al. Kompleksnyi podkhod k lecheniiu virusindutsirovannogo istinnogo predraka sheiki matki. *Lecheb. delo.* 2016; 4: 52–6 (in Russian).]
7. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 2016.*
8. Кононова И.Н., Ворошилина Е.С. Особенности местного иммунитета при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Рос. иммунологический журн.* 2014; 8 (3): 809–11. [Kononova I.N., Voroshilina E.S. Osobennosti mestnogo immuniteta pri tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplaziyakh, assotsirovannykh s papillomavirusnoi infektsiei. *Ros. immunologicheskii zhurn.* 2014; 8 (3): 809–11 (in Russian).]
9. Handisurya A, Lázár S, Papay P et al. Anogenital Human Papillomavirus Prevalence is Unaffected by Therapeutic Tumour Necrosis Factor- α Inhibition. *Acta Derm Venereol* 2016; 96 (4): 494–8. DOI: 10.2340/00015555-2298
10. Тихомиров А.Л., Саранца С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения. *Гинекология.* 2018; 20 (3): 5–11. [Tikhomirov A.L., Sarsania S.I., Filatova G.A. Human papillomavirus: from understanding immunopathogenesis to rational management tactics. *Gynecology.* 2018; 20 (3): 5–11 (in Russian).]
11. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Гришин И.И. и др. Эффективность комплексного подхода к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне инфицирования вирусом папилломы человека. *Фарматека.* 2015; 3: 44–7. [Dobrokhotova Yu.E., Venediktova M.G., Grishin I.I. et al. Effektivnost' kompleksnogo podkhoda k lecheniiu displazii epitelii sheiki matki umerennoi i tiazheloi stepeni na fone infitsirovaniia virusom papillomy cheloveka. *Farmateka.* 2015; 3: 44–7 (in Russian).]
12. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 1136. [Sеров V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Radzinsky V.E. A guide to outpatient care in obstetrics and gynecology. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; p. 1136 (in Russian).]
13. Кононова И.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: прогнозирование, лечение, реабилитация. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2017; с. 27. [Kononova I.N. Tservikal'nye intraepitelial'nye neoplazii: prognozirovanie, lechenie, rehabilitatsiia. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Cheliabinsk, 2017; p. 27 (in Russian).]
14. Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis* 2009; 9 (6): 347–56. DOI: 10.1016/s1473-3099(09)70108-2
15. Кононова И.Н., Карева Е.Н. Локальная антибактериальная терапия при комплексном лечении пациенток с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология.* 2018; 7: 103–97. [Kononova I.N., Kareva E.N. Lokal'naia antibakterial'naia terapiia pri kompleksnom lechenii patientok s zabolevaniiami sheiki matki, assotsirovannymi s virusom papillomy cheloveka. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018; 7: 103–97 (in Russian).]
16. Kocjan G, Priollet B, Desair M et al. BSCC, Bethesda or other? Terminology in cervical cytology European panel discussion. *Cytopathology* 2005; 6: 113–9. DOI: 10.1111/j.1365-2303.2005.00256.x
17. Motamed M, Böhmer G, Neumann HH, Wasielewski R. CIN III lesions and regression: retrospective analysis of 635 cases. *BMC Infect Dis* 2015; 21 (15): 541. DOI: 10.1186/s12879-015-1277-1
18. Mitra A, Yun L, Macintyre D et al. Assessment of the vaginal microbiome with bacterial DNA pyrosequencing according to CIN grade and severity. In: *Abstracts 15th World congress for cervical pathology and colposcopy. London, 2014; p. 123–4.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кононова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: irkonmed@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-9464

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», засл. врач РФ. E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

Шмакова Надежда Александровна – врач акушер-гинеколог; аспирант ФГБУ НИИ ОММ. E-mail: naschmakova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4797-3876

Карева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», каф. фармакологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: elenakareva@mail.ru

Чистякова Гузель Нуховна – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния иммунологии и клинической микробиологии ФГБУ НИИ ОММ. E-mail: 7@niomm.ru; ORCID: 0000-0002-0852-6766

Irina N. Kononova – D. Sci (Med), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: irkonmed@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-9464

Yuliya E. Dobrokhotova – D. Sci (Med), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

Nadezhda A. Shmakova – Graduate Student, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: naschmakova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4797-3876

Elena N. Kareva – D. Sci (Med), Pirogov Russian National Research Medical University, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: elenakareva@mail.ru

Guzel N. Chistyakova – D. Sci (Med), Prof., Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: 7@niomm.ru; ORCID: 0000-0002-0852-6766

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Результаты применения комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 у женщин с синдромом поликистозных яичников

Т.А. Обоскалова^{1,2}, А.В. Воронцова^{1,2}, М.А. Звычайный^{1,2}, К.Г. Гущина², М.М. Майтесян¹

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²МАУЗ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург, Россия

✉ oboskalova.tat@yandex.ru

Аннотация

Нами проведено наблюдательное описательное исследование оценки эффективности терапевтической модификации образа жизни с включением для нутритивной поддержки комбинации 1000 мг миоинозитола и 200 мг D-хироинозитола (соотношение 5:1) у 104 женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников (классический фенотип и неклассические фенотипы при наличии гиперандрогении) на протяжении 6 мес. Выявленные изменения антропометрических параметров (снижение индекса массы тела на 0,89 кг/м²; $p < 0,05$ и окружности талии на 3,0 см; $p < 0,05$), состояния кожных покровов (уменьшение частоты встречаемости акне с 96,2 до 58,6%; $p < 0,05$ и себореи с 34,6 до 5,8%; $p < 0,05$), гормонального фона (статистически значимое изменение всех исследуемых параметров; $p < 0,05$; снижение общего тестостерона до 1,27 нмоль/л и индекса свободных андрогенов до 4,12% на фоне повышения глобулина, связывающего половые гормоны), углеводного обмена (нормализация толерантности к глюкозе без развития гипогликемии) и восстановления параметров менструального цикла – МЦ (регулярный МЦ у 76,9%; $p < 0,05$, длительность МЦ 33,4 дня; $p < 0,05$) свидетельствуют о значительной роли I этапа терапии пациенток с синдромом поликистозных яичников и возможных преимуществах комбинации 1000 мг мио- и 200 мг D-хироинозитола в качестве нутритивной поддержки.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, миоинозитол, D-хироинозитол, Дикироген.

Для цитирования: Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Звычайный М.А. и др. Результаты применения комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 у женщин с синдромом поликистозных яичников. Гинекология. 2020; 22 (6): 84–89. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200548

Original Article

Results of treatment with myo-Inositol and D-chiro inositol combination in ratio 5:1 in women with polycystic ovary syndrome

Tatiana A. Oboskalova^{1,2}, Anna V. Vorontsova^{1,2}, Maksim A. Zvychainyi^{1,2}, Karina G. Gushchina², Marietta M. Maitesian¹

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

²City Clinical Hospital №40, Ekaterinburg, Russia

✉ oboskalova.tat@yandex.ru

Abstract

We conducted an observational descriptive study evaluating the effectiveness of therapeutic modification of lifestyle with adding of 1000 mg of myo-inositol and 200 mg of D-chiro inositol combination (ratio 5:1) for nutritional support in 104 women of reproductive age with polycystic ovary syndrome (classic phenotype and nonclassical phenotypes in the presence of hyperandrogenism) for 6 months. Revealed changes in anthropometric parameters (decrease in body mass index by 0.89 kg/m²; $p < 0.05$ and waist circumference by 3.0 cm; $p < 0.05$), skin status (decrease in the incidence of acne from 96.2 up to 58.6%; $p < 0.05$ and seborrhea from 34.6 to 5.8%; $p < 0.05$), hormonal profile (statistically significant change in all studied parameters; $p < 0.05$; decrease in total testosterone to 1.27 nmol/L and a free androgen index up to 4.12% under an increase in globulin binding sex hormones), carbohydrate metabolism (normalization of glucose tolerance without the development of hypoglycemia) and restoration of menstrual cycle (MC) parameters (regular MC in 76.9%; $p < 0.05$, MC duration 33.4 days; $p < 0.05$) indicate a significant role of stage I therapy in patients with polycystic ovary syndrome and the possible benefits of 1000 mg of myo-inositol and 200 mg of D-chiro inositol combination as a nutritional support.

Key words: polycystic ovary syndrome, myo-Inositol, D-chiro inositol, Dikirogen.

For citation: Oboskalova T.A., Vorontsova A.V., Zvychainyi M.A. et al. Results of treatment with myo-Inositol and D-chiro inositol combination in ratio 5:1 in women with polycystic ovary syndrome. Gynecology. 2020; 22 (6): 84–89. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200548

Введение

Развитие синдрома поликистозных яичников (СПЯ) связано с периферической инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, а существующее ожирение увеличивает взаимовлияние обоих нарушений. Инсулинорезистентность при СПЯ, возникающая в 70% случаев, может быть вторичной по отношению к постсвязывающему дефекту в сигнальных путях инсулинового рецептора, а повышенный уровень инсулина может провоцировать стимулирующее влияние лютеинизирующего гормона на функцию яичников. Гиперинсулинемия также может способствовать снижению синтеза глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в печени, что, в свою очередь, повышает андрогенизацию женщины [1].

В связи с этим одним из методов коррекции углеводного обмена в соответствии с международными рекомендациями является применение метформина [2, 3]. Однако недавно выяснили, что комбинация инозитолов (миоинозитол – МИ и D-хироинозитол – ДХИ) по сравнению с метформином показала значительно лучшие результаты в от-

ношении потери массы тела, частоты овуляции и наступления беременности [4].

Инозиты (инозитолы), такие как МИ и ДХИ, относятся к группе витаминоподобных веществ (ранее относились к витаминам группы В) и являются простыми сахарами [5]. Инозитолы содержатся в пищевых продуктах – фруктах, бобах, зерне и орехах, а также синтезируются внутри нашего организма [6].

МИ и ДХИ работают как вторичные мессенджеры, передающие сигналы от рецепторов фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, гонадотропин-рилизинг-гормона и инсулина, таким образом участвуют в регуляции синтеза и действия половых гормонов и влияния инсулина [7, 8] и, соответственно, могут быть крайне полезны у пациенток с СПЯ. Кроме того, известно, что у женщин с СПЯ отмечается избыточная потеря ДХИ с мочой [9], что способствует развитию инсулинорезистентности.

Последние исследования эффектов инозитола показали, что каждый из изомеров инозитола (МИ и ДХИ) отвечает за регуляцию разных аспектов углеводного обмена и поддер-

Таблица 1. Схема наблюдения
Table 1. Observation scheme

Параметры	Визиты			
	1 – первичное исследование	2 – явка через 1 мес	3 – явка через 3 мес	4 – явка через 6 мес
Ведение менструального календаря	x	x	x	x
Оценка ИМТ, ОТ	x	x	x	x
Признаки андрогенной дерматии	x			x
Биохимический анализ крови	x	x		x
Пероральный глюкозотолерантный тест	x			x
Исследование гормонального статуса	x			x

жания гормонального баланса; поэтому по сравнению с применением одного МИ на фоне комбинации МИ и ДХИ женщины с СПЯ могут иметь больше преимуществ, связанных с метаболическими параметрами (снижение инсулина, холестерина и маркеров воспаления) [8, 10–12].

Дополнительным преимуществом инозитолов является их влияние на синтез грелина, что способствует в том числе и снижению аппетита [8]. Кроме того, при пероральном приеме инозитолы хорошо переносятся [3, 13].

С целью изучения влияния нутритивной коррекции на углеводный обмен, гиперандрогению и регуляцию менструального цикла (МЦ) у женщин с СПЯ на базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» и Городского эндокринологического центра МАУЗ «Городская клиническая больница №40» г. Екатеринбурга на протяжении 2019–2020 гг. провели observationalное описательное исследование. Под наблюдением находились 104 женщины в возрасте 19–38 лет [28,7 года ($\pm 4,61$)] с диагнозом СПЯ: классический фенотип – 44 (42,3%) женщины; неклассический вариант (сочетание гиперандрогении и поликистозной морфологии яичников по ультразвуковому исследованию – УЗИ) – 28 (26,9%) женщин; неклассический вариант (сочетание гиперандрогении и олигоановуляции) – 32 (30,8%) женщины; длительные заболевания (от момента постановки диагноза СПЯ) составила 6,4 ($\pm 5,46$) года. Диагноз СПЯ ставился в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном периоде (современные подходы к диагностике и лечению)», 2015 г. [14].

Критерии включения – наличие классического фенотипа, или сочетание гиперандрогении с поликистозной морфологией яичников при УЗИ, или сочетание гиперандрогении с олигоановуляцией; отсутствие систематического приема каких-либо препаратов; отсутствие патологии, требующей систематического приема лекарственных препаратов; отсутствие приема гормональных препаратов (гормональных контрацептивов, препаратов с антиандрогенным влиянием) в течение 3 мес до включения в исследование; отсутствие патологии, требующей хирургического вмешательства, отсутствие опухолевых образований.

Первичные критерии эффективности – регулярность МЦ, индекс массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), частота встречаемости андрогенной дерматии; вторичные критерии – уровень глюкозы в сыворотке крови, уровень общего тестостерона, ГСПГ и индекса свободных андрогенов (ИСА).

Всем женщинам в качестве 1-й линии терапии СПЯ в соответствии с действующими российскими клиническими рекомендациями рекомендовали терапевтическую модификацию образа жизни – исключение вредных привычек, физические упражнения и правильное питание (на основании представленных дневников питания). В качестве нутритивной поддержки рекомендована комбинация МИ и ДХИ в соотношении 5:1 (Дикироген, производство Pizeta Pharma, номер свидетельства о государственной регистрации RU.77.99.88.003.R.003252.09.19), содержащий 1000 мг МИ и 200 мг ДХИ, по схеме: по 1 пакетик 2 раза в день после приема пищи, предварительно разбавляя пакетик в 1/2 стакана воды на протяжении 6 мес. В состав Дикирогена также входит 200 мкг фолиевой кислоты и

5 мг марганца в форме органической соли – марганца пидолата (в связи с тем, что фолиевая кислота и марганец являются синергистами инозитолов) [8]. Прием препарата начинался независимо от дня МЦ.

При первичном обследовании и на протяжении приема комбинации МИ и ДХИ у женщины оценивались следующие параметры: масса тела, рост, ИМТ, ОТ, состояние кожных покровов (наличие андрогенной дерматии – акне, гирсутизм, себорея волосистой части головы, андрогенная алопеция); биохимические показатели – уровень глюкозы (референсные значения для 14–60 лет – 4,1–5,9 ммоль/л), аспаратаминотрансфераза – АСТ (референсные значения для людей старше 17 лет – <31 Ед/л), аланинаминотрансфераза – АЛТ (референсные значения для людей старше 17 лет – <31 Ед/л), щелочная фосфатаза – ЩФ (референсные значения для женщин старше 15 лет – 40–150 Ед/л) [15]; пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г сухой глюкозы (уровень глюкозы исходно и через 2 ч после нагрузки глюкозой, в норме менее 7,8 ммоль/л) [15]; андрогенный статус – тестостерон общий (референсные значения для женщин 19–50 лет – 0,52–1,72 нмоль/л), ГСПГ (референсные значения для женщин 19–50 лет – 14,7–122,5 нмоль/л), ИСА (референсные значения для женщин в I фазу МЦ – 0,8–9,3%) [15]. Исследование биохимических показателей и гормонального фона проводили в лаборатории INVITRO. Гормональное исследование проводили на 2–5-й день естественного или индуцированного приема прогестерона МЦ. Схема наблюдения представлена в табл. 1.

Статистический анализ полученных результатов проводили в программе Статистика 13 (версия 3) на компьютере ASUS, операционная система Windows XP. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Сравнение связанных групп проводили с использованием Wilcoxon Matched Pairs Test.

Результаты и обсуждение

Параметры исходного состояния женщины на начало исследования

При анализе антропометрических параметров установили, что масса тела женщин в среднем составила 73,5 ($\pm 9,88$) кг при минимальной массе 54 кг и максимальной массе 97 кг; ИМТ находился в пределах 20,2–35,3 кг/м², в среднем 26,5 ($\pm 3,63$) кг/м²; средний ОТ оказался 80,8 ($\pm 13,08$) см. Избыточную массу тела имели 44,2% (46 женщин), ожирение 1-й степени – 23,1% (24 женщины); а по результатам измерения ОТ абдоминально-висцеральное ожирение (ОТ>80 см) выявили у 64,4% (67 женщин).

Наличие гирсутизма обнаружили у 25% (n=26) обследованных, акне – у 96,2% (n=100), себореи волосистой части головы – у 34,6% (n=36), андрогензависимой алопеции – у 2,9% (n=3) женщин.

На момент первичного осмотра регулярный МЦ – у 36,3%, а средняя длительность МЦ составила 52,7 ($\pm 20,85$) дня.

При проведении перорального глюкозотолерантного теста (рис. 1) установили, что уровень глюкозы натощак в среднем составил 4,75 ($\pm 0,99$) ммоль/л, при этом минимальное значение – 3,1 ммоль/л, а максимальное – 6,1 ммоль/л.

Таблица 2. Результаты сравнительного изменения ИМТ по отношению к исходному
Table 2. Results of comparative changes in body mass index in relation to the baseline

Визит, ИМТ, кг/м ²				Изменение параметра, кг/м ²	Wilcoxon Matched Pairs Test, p
1	2	3	4		
26,55	26,73			-0,18	0,343576
26,55		25,66		0,89	0,002020
26,55			25,66	0,89	0,000000

Таблица 3. Результаты сравнительного изменения ОТ по отношению к исходному
Table 3. Results of comparative changes in waist circumference in relation to the baseline

Визит, ОТ, см				Изменение параметра, см	Wilcoxon Matched Pairs Test, p
1	2	3	4		
80,81	81,08			-0,27	0,000009
80,81		77,78		3,03	0,000000
80,81			77,78	3,03	0,000000

Таблица 4. Результаты сравнительного анализа изменения длительности МЦ по отношению к исходному
Table 4. Results of a comparative analysis of changes in the menstrual cycle (MC) duration in relation to the initial

Визит, МЦ, дни				Изменение длительности МЦ, дни	Wilcoxon Matched Pairs Test, p
1	2	3	4		
52,71	44,71			8,0	0,000000
52,71		37,40		15,3	0,002020
52,71			33,40	19,3	0,000000

Средний уровень глюкозы через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы увеличился до 6,04 (±1,43) ммоль (в пределах нормы), однако максимальный уровень глюкозы оказался 9,0 ммоль/л, что свидетельствовало о наличии нарушения толерантности к глюкозе (7,8–11,1 ммоль/л) у 20 (19,2%) женщин. Биохимические показатели, используемые в оценке функционального состояния печени и желчевыводящих путей (АЛТ, АСТ и ЩФ), находились в пределах референсных значений (среднее значение, минимальное и максимальное значение).

При первичном обследовании андрогенного статуса установили, что средний уровень тестостерона равен 3,1 (±1,00) нмоль/л, что почти в 2 раза превысило верхний уровень референсных значений. Уровень ГСПГ и ИСА в среднем составил 62,2 (±46,18) нмоль/л и 7,99 (±6,42) % соответственно (в пределах референсных значений). Однако у 39 (37,5%) женщин ИСА выше 9,3%, т.е. превысил максимальное допустимое значение для I фазы МЦ.

Параметры состояния женщин на протяжении приема комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1

На фоне применения комбинации МИ и ДХИ нами выявлены изменения антропометрических данных, биохимических и гормональных показателей.

Уже на 2-м визите (через 1 мес от начала наблюдения) зафиксировано изменение ИМТ – статистически незначимое увеличение параметра на 0,18 кг/м². Однако на 3-м визите средний ИМТ составил 25,66 кг/м², что статистически значимо ниже исходного показателя на 0,89 кг/м² (p=0,0020). Снижение ИМТ сохранилось и на 4-м визите – 6-й месяц от начала наблюдения (табл. 2).

При проведении дисперсионного анализа не выявили корреляции между ИМТ и фенотипом СПЯ; снижение ИМТ происходило у женщин на протяжении наблюдения также вне зависимости от фенотипа СПЯ.

Рис. 1. Уровень глюкозы при проведении перорального глюкозотолерантного теста.

Fig. 1. The glucose level during the oral glucose tolerance test.

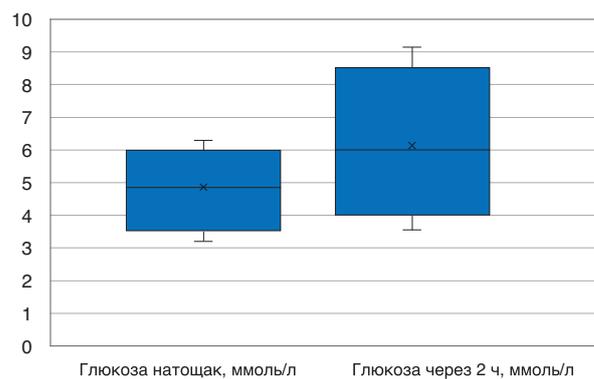
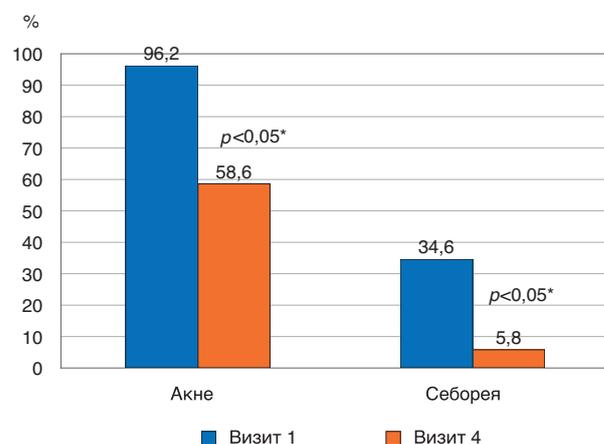


Рис. 2. Динамика частоты обнаружения признаков андрогензависимой дерматопатии (акне и себорея) по отношению к исходному.

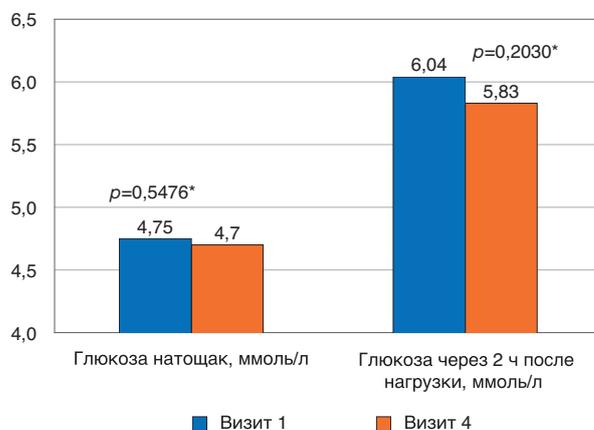
Fig. 2. Dynamics of the rate of detecting signs of androgen-dependent dermatopathy (acne and seborrhea) in relation to the baseline.



Здесь и далее на рис. 3–5: *Значимость различий между 1 и 4-м визитом (Wilcoxon Matched Pairs Test).

Рис. 3. Изменение параметров перорального глюкозотолерантного теста по отношению к исходному.

Fig. 3. Changes in the oral glucose tolerance test in relation to the baseline.



Следует отметить, что все выявленные изменения ОТ (табл. 3) в течение нашего наблюдения статически значимы: и увеличение ОТ через 1 мес наблюдения, и

ДИ К ИРОГЕН

Женское здоровье на высоте

без приёма гормонов

уменьшение ОТ на 3,03 см через 3 и 6 мес наблюдения (с 80,8 до 77,8 см).

В результате избыточная масса тела через 6 мес наблюдения – лишь у 29,8% (31 женщина), ожирение – всего у 0,9% (1 женщина); а по результатам измерения ОТ абдоминально-висцеральное ожирение (ОТ > 80 см) выявили только у 8,7% (9 женщин).

Таким образом, у женщин при терапевтической модификации образа жизни с использованием нутритивной поддержки в виде применения комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1 отметили статистически значимое снижение ИМТ и ОТ, что является первостепенным и крайне важным шагом в терапии женщин с СПЯ.

Как представлено на рис. 2, через 6 мес наблюдения выявлены следующие статистически значимые изменения в состоянии кожных покровов: снижение частоты встречаемости акне с 96,2 до 68,6% ($p=0,0000$) и себореи с 34,6 до 5,8% ($p=0,0000$).

Таким образом, у женщин, находящихся под нашим наблюдением, отметили статически значимое улучшение состояния кожных покровов в отношении акне и себореи. Относительно гирсутизма и андрогенной алопеции статистически значимых изменений не выявили.

При анализе результатов оценки углеводного обмена в протяжении приема комбинации МИ и ДХИ отмечены незначительные колебания среднего уровня глюкозы натощак в пределах референсных значений (рис. 3). Средний уровень глюкозы через 2 ч после углеводной нагрузки снизился статистически незначимо с 6,0 до 5,8 ммоль/л, что также находилось в пределах референсных значений; однако число женщин, имевших нарушение толерантности к глюкозе, уменьшилось с 19,2 до 0% ($p=0,0000$).

Таким образом, выявленная нами нормализация уровня глюкозы при наличии исходного нарушения толерантности к глюкозе и отсутствие снижения уровня глюкозы при ее исходном нормальном уровне свидетельствуют о наличии благоприятного метаболического эффекта на углеводный обмен, столь значимого для пациенток с СПЯ.

В качестве оценки безопасности используемого средства оценивали в динамике уровни ферментов печени АЛТ, АСТ и ЩФ. По результатам исследования применение МИ и ДХИ в соотношении 5:1 не оказывает отрицательного влияния на печеночные ферменты, что крайне важно у пациенток с СПЯ, особенно учитывая повышенный риск развития при данной патологии неалкогольной жировой болезни печени и желчекаменной болезни [16–18].

Все оцениваемые нами показатели андрогенного статуса (общий тестостерон и ИСА) через 6 нед оказались статистически значимо ниже исходного уровня и находились в пределах референсных значений (рис. 4).

Снижение уровня общего тестостерона и ИСА, а также повышение ГСПГ обнаружены вне зависимости от фенотипа СПЯ.

Таким образом, у женщин, находившихся под нашим наблюдением, выявлена нормализация андрогенного статуса вне зависимости от исследуемого фенотипа СПЯ, что является преимуществом терапевтической модификации жизни с включением МИ и ДХИ в соотношении 5:1, позволяющим без использования гормональных препаратов снизить уровень андрогенов при СПЯ.

При оценке изменений параметров МЦ у обследованных нами пациенток оказалось, что через 6 мес наблюдения нерегулярный МЦ отмечался у 23,1% (статистически значимо реже по сравнению с 63,5% при первичном обследовании; $p < 0,05$). Более того, статистически значимое уменьшение продолжительности МЦ отмечали уже через 1 мес (табл. 4).

Восстановление регулярности МЦ происходило вне зависимости от фенотипа СПЯ (рис. 5).

Таким образом, у женщин на фоне 6 мес терапевтической модификации образа жизни с применением комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1 отмечали восстановление регулярности и снижение длительности МЦ вне зависимости от фенотипа СПЯ.



Реклама

Регулярный женский цикл и подготовка к материнству

- ♥ уникальное сочетание двух активных форм: мио-инозитола и D-хиро-инозитола
- ♥ действие инозитола усилено марганцем и фолиевой кислотой
- ♥ менструальный календарик в каждой упаковке в подарок

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Рис. 4. Результаты сравнительного анализа показателей андрогенного статуса у участниц по отношению к исходному.
Fig. 4. Results of a comparative analysis of androgenic status in participants in relation to the baseline.

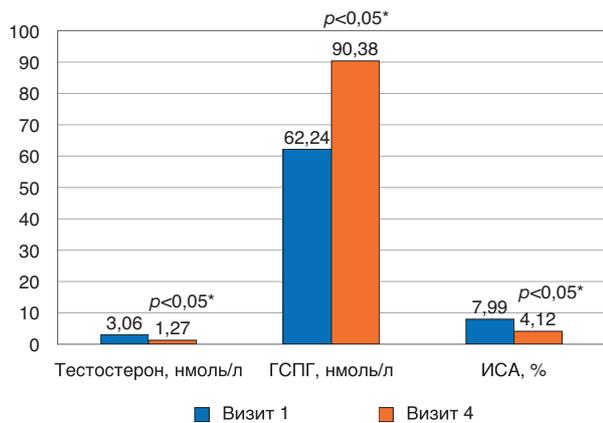
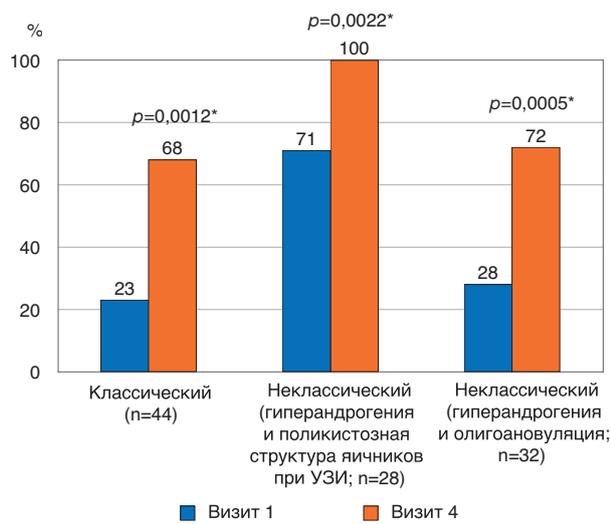


Рис. 5. Динамика восстановления регулярности МЦ при разных фенотипах СПЯ.
Fig. 5. Dynamics of restoration of MC regularity in different phenotypes of polycystic ovary syndrome.



Обсуждение

Возможность применения инозитола при СПЯ отмечена уже в Международном научно обоснованном руководстве по диагностике и ведению женщин с СПЯ [3], хотя оставался открытым вопрос о проведении детальных исследований влияния разных доз и комбинаций инозитолов. Более того, за последние годы обнаружены различия по влиянию стереоизомеров инозитола на состояние углеводного, жирового обмена и гормональный статус. Так, найдены достоверные отличия влияния МИ и ДХИ для 127 ферментов [8], что объясняет тот факт, что различные комбинации в разных соотношениях могут оказывать и различные клинические эффекты, особенно это важно при СПЯ, где необходимо восстанавливать метаболические процессы не только в яичниках, но и в периферических тканях. Например, обнаружены различия между МИ и ДХИ в активации белков-рецепторов, вовлеченных в процессы поддержания концентрации глюкозы в крови, – МИ и ДХИ в одинаковой степени активировали передачу сигнала от рецептора инсулина (INSR) и рецептора пролифераторов пероксисом, но при этом наблюдались отличия в константе активации рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (ДХИ в

2,4 раза оказался более активен, чем МИ, по отношению к рецептору IGF1R) [19, 20].

В последнее время создано несколько различных комбинаций МИ и ДХИ как с дополнительными соединениями, такими как микро- и макроэлементы, витамины, так и без них; а это несколько усложняет сравнение и выбор различных комбинаций МИ и ДХИ. Так, сравнивались эффекты 2 комбинаций МИ и ДХИ у 60 женщин с СПЯ, готовящихся к проведению экстракорпорального оплодотворения. На протяжении 3 мес пациентки получали 1100 мг в день МИ и 300 мг в день ДХИ (комбинация в соотношении 3:1) или 1100 мг в день МИ и 28 мг в день ДХИ (комбинация в соотношении 40:1); оказалось, что показатели наступления беременности почти в 2 раза выше в группе получавших комбинацию МИ и ДХИ 3:1 (65%; $p=0,003$), и число живорожденных детей также больше в группе комбинации соотношения 3:1 (55%; $p=0,002$) [21].

Суммируя результаты, полученные при применении комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1 в качестве нутритивной поддержки при СПЯ, нами обнаружены: позитивные изменения антропометрических параметров (снижение ИМТ на 0,89 кг/м²; $p<0,05$ и ОТ на 3,0 см; $p<0,05$), улучшение состояния кожных покровов (уменьшение частоты встречаемости акне с 96,2 до 58,6%; $p<0,05$ и себореи с 34,6 до 5,8%; $p<0,05$), нормализация гормонального фона (статистически значимое изменение всех исследуемых параметров; $p<0,05$: снижение общего тестостерона до 1,27 нмоль/л и ИСА до 4,12% на фоне повышения ГСПГ) и углеводного обмена (нормализация толерантности к глюкозе без развития гипогликемии), восстановление параметров МЦ (регулярный МЦ у 76,9%; $p<0,05$, длительность МЦ 33,4 дня; $p<0,05$).

Безусловно, ограничением проведенной программы является отсутствие группы сравнения, в которой предполагалось применение терапевтической модификации образа жизни без использования нутритивной поддержки, либо прием только МИ, либо плацебо. Поэтому существует необходимость в дальнейшем проведении более детальных исследований.

Заключение

Полученные нами результаты наблюдательного исследования в отношении восстановления МЦ, нормализации метаболических процессов и снижения гиперандрогении согласуются с зарубежными данными [11–13, 22]. Обнаруженные нами увеличение частоты женщин с регулярным МЦ, снижение частоты акне и себореи, снижение ИМТ и ОТ, нормализация углеводного обмена (снижение частоты встречаемости нарушения толерантности к глюкозе) и уменьшение уровня общего тестостерона и ИСА на фоне нутритивной поддержки комбинацией МИ и ДХИ в соотношении 5:1 при терапевтической модификации образа жизни у пациенток с СПЯ подчеркивают возможность включения данной комбинации на I этапе ведения женщин с СПЯ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65 (2): 137–45.
2. Otta CF, Wior M, Iraci GS et al. Clinical, metabolic, and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, and placebo control trial. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26 (3): 173–8.
3. Teede HJ, Misso ML, Costello MF et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2018; 110 (3): 364–79.
4. Wojciechowska A, Osowski A, Józwick M et al. Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine-Metabolic Profile in PCOS. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (22): 5787. DOI: 10.3390/ijms20225787

5. Dinicola S, Minini M, Unfer V et al. Nutritional and Acquired Deficiencies in Inositol Bioavailability. Correlations with Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (10): 2187. DOI: 10.3390/ijms18102187
6. Brown LD, Cheung A, Harwood JE, Battaglia FC. Inositol and manganese utilization rates in term and late-preterm infants exceed nutritional intakes. *J Nutr* 2009; 139: 1648–52.
7. Lerner J, Brautigan DL, Thorner MO. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol Med* 2010; 16 (11–2): 543–52. DOI: 10.2119/molmed.2010.00107
8. Торшин И.Ю., Майорова Л.А., Уварова Е.В. и др. Хемореактивный анализ стереоизомеров инозитола: различные профили фармакологического действия миоинозитола и D-хироинозитола при нарушениях женской репродуктивной системы. *Вопр. акушерства, гинекологии и перинатологии*. 2020; 5 (19). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5 [Torshin I.Yu., Maiorova L.A., Uvarova E.V. et al. Khemoreaktivnyi analiz stereoizomerov inozitola: razlichnye profili farmakologicheskogo deistviia mioinozitola i D-khiroinozitola pri narusheniakh zhenskoi reproduktivnoi sistemy. *Vopr. akusherstva, ginekologii i perinatologii*. 2020; 5 (19). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5 (in Russian).]
9. Baillargeon J-P, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund R et al. Altered D-Chiro-Inositol Urinary Clearance in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29 (2): 300–5. DOI: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1070
10. Nordio M, Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 (5): 575–81.
11. Bizzarri M, Carlomagno G. Inositol: history of an effective therapy for Polycystic Ovary Syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18 (13): 1896–903. PMID: 25010620
12. Laganà AS, Garzon S, Casarin J et al. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach. *Trends Endocrinol Metab* 2018; 29 (11): 768–80. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.001. PMID: 30270194
13. Pintaudi B, Di Vieste G, Bonomo M. The Effectiveness of Myo-Inositol and D-Chiro Inositol Treatment in Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 9132052. DOI: 10.1155/2016/9132052
14. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)». М., 2015. [Clinical guidelines “Polycystic ovary syndrome in reproductive age (modern approaches to diagnosis and treatment)”. Moscow, 2015 (in Russian).]
15. Лабораторная диагностика. Под ред. Е.А. Кондрашевой, А.Ю. Островского. 4-е изд., перераб. и доп. М.: МедиЗдат, 2018. [Laboratory diagnostics. Ed. E.A. Kondrasheva, A.Yu. Ostrovsky. 4th ed., rev. and add. Moscow: Medizdat, 2018 (in Russian).]
16. Chalasani N et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67 (1): 328–57.
17. Sarkar M, Terrault N, Chan W et al. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Is Associated With NASH Severity and Advanced Fibrosis. *Liver Int* 2020; 40 (2): 355–9.
18. Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В. Желчнокаменная болезнь как коморбидное синдрому поликистозных яичников заболевание. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 45–8. [Uspenskaya Yu.B., Kuznetsova I.V. Cholelithiasis as a comorbid disease with polycystic ovary syndrome. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 45–8 (in Russian).]
19. Sie KK, Li J, Ly A et al. Effect of maternal and postweaning folic acid supplementation on global and gene-specific DNA methylation in the liver of the rat offspring. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57 (4): 677–85. DOI: 10.1002/mnfr.201200186; PMID: 23463647
20. Bian A, Ma Y, Zhou X et al. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord* 2020; 21 (1): 214. DOI: 10.1186/s12891-020-03236-y; PMID: 32264885
21. Mendoza N, Diaz-Ropero MP, Aragon M et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35 (8): 695–700. DOI: 10.1080/09513590.2019.1576620
22. La Marca A, Grisendi V, Dondi G et al. The menstrual cycle regularization following D-chiro-inositol treatment in PCOS women: A retrospective study. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31: 52–6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Обоскалова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ, врач акушер-гинеколог АПО Эндокринологического центра МАУЗ ГКБ №40. E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru; SPIN-код: 9364-2321; ORCID: 0000-0003-0711-7896

Воронцова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ, врач акушер-гинеколог АПО Эндокринологического центра МАУЗ ГКБ №40. E-mail: a_valerevna@mail.ru; SPIN-код: 1556-6528; Author ID: 849586; Scopus Author ID: 57200595728; ORCID: 0000-0002-0509-3328

Звычайный Максим Александрович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ, врач акушер-гинеколог АПО Эндокринологического центра МАУЗ ГКБ №40. E-mail: a_valerevna@mail.ru; SPIN-код: 7879-6711; Author ID: 326221

Гущина Карина Глебовна – врач акушер-гинеколог АПО Эндокринологического центра МАУЗ ГКБ №40. E-mail: karisha.gu@mail.ru

Майтесян Мариетта Михаковна – ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: Mara000@mail.ru

Tatiana A. Oboskalova – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University, Endocrinology Center of the City Clinical Hospital №40. E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru; SPIN code: 9364-2321; ORCID: 0000-0003-0711-7896

Anna V. Vorontsova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ural State Medical University, Endocrinology Center of the City Clinical Hospital №40. E-mail: a_valerevna@mail.ru; SPIN code: 1556-6528; Author ID: 849586; Scopus Author ID: 57200595728; ORCID: 0000-0002-0509-3328

Maksim A. Zvychainyi – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University, Endocrinology Center of the City Clinical Hospital №40. E-mail: a_valerevna@mail.ru; SPIN code: 7879-6711; Author ID: 326221

Karina G. Gushchina – obstetrician gynecologist, Endocrinology Center of the City Clinical Hospital №40. E-mail: karisha.gu@mail.ru

Marietta M. Maitiesian – Resident, Ural State Medical University. E-mail: Mara000@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Беременность и роды при синдроме Шерешевского–Тернера, установленном в 12 лет

Е.С. Михайлин^{1,2,3}, Л.А. Иванова^{1,2}, М.М. Шило², И.В. Берлев²

¹СПб ГБУЗ «Родильный дом №10» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

✉ mihailin@mail.ru

Аннотация

В статье представлено собственное наблюдение за течением беременности и родов у пациентки с типичной формой дисгенезии гонад (синдром Шерешевского–Тернера, кариотип 45,X0/46,XY в соотношении клонов 1:1). Диагноз установлен в 12 лет при обследовании по поводу задержки роста и отсутствия признаков полового созревания. Учитывая наличие в кариотипе клона 46,XY, высокий риск малигнизации дисгенетичных гонад, в 12 лет пациентке проведена лапароскопия, гонадэктомия. Беременность наступила после подготовки эндометрия эстрогенами и гестагенами в результате первой попытки экстракорпорального оплодотворения + инъекции сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (с донорской яйцеклеткой и спермой мужа). Беременность протекала на фоне гормональной поддержки с угрозой прерывания беременности и гиперкоагуляцией. В 34 нед произошла преждевременная отслойка низко расположенной плаценты, в связи с чем пациентка родоразрешена путем кесарева сечения.

Ключевые слова: первичная аменорея, несовершеннолетние, дисгенезия гонад, синдром Шерешевского–Тернера, экстракорпоральное оплодотворение, донорство ооцитов, бесплодие, клинический случай.

Для цитирования: Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Шило М.М., Берлев И.В. Беременность и роды при синдроме Шерешевского–Тернера, установленном в 12 лет. Гинекология. 2020; 22 (6): 90–92. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200407

Clinical Case

Pregnancy and childbirth with Shereshevsky–Turner syndrome, established at 12 years of age

Evgeny S. Mikhaylin^{1,2,3}, Lada A. Ivanova^{1,2}, Mariya M. Shilo², Igor V. Berlev²

¹Maternity Hospital №10; Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

✉ mihailin@mail.ru

Abstract

The article presents a personal observation of the course of pregnancy and childbirth in a patient with a typical form of gonadal dysgenesis (Shereshevsky–Turner syndrome, karyotype 45,X0/46,XY in the ratio of clones 1:1). The diagnosis was established at 12 years of age during an examination for growth retardation and lack of signs of puberty. Given the presence of a 46,XY clone in the karyotype, a high risk of malignization of dysgenetic gonads, laparoscopy and gonadectomy were performed at 12 years of age. Pregnancy occurred after preparation of the endometrium with estrogens and progestogens, as a result of the first in vitro fertilization attempt with a donor egg and her husband's sperm, occurred against the background of hormonal support with the threat of termination of pregnancy and hypercoagulation. At 34 weeks, there was a premature detachment of placenta, in connection with which she was delivered by cesarean section.

Key words: primary amenorrhea, minors, gonadal dysgenesis, Shereshevsky–Turner syndrome, in vitro fertilization, oocyte donation, clinical case, infertility.

For citation: Mikhaylin E.S., Ivanova L.A., Shilo M.M., Berlev I.V. Pregnancy and childbirth with Shereshevsky–Turner syndrome, established at 12 years of age. Gynecology. 2020; 22 (6): 90–92. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200407

Введение

Половые хромосомы являются главными носителями генов, контролирующих детерминацию и дифференцировку пола: их численные и структурные перестройки приводят к нарушениям в половом развитии [1]. До 95% случаев подобных аномалий приводит к антенатальным потерям [2].

Клиническое значение имеют хромосомные аномалии, связанные с X-хромосомой, среди которых значительное место занимает синдром Шерешевского–Тернера (СШТ), или типичная форма дисгенезии гонад [3]. Впервые симптомокомплекс данного заболевания описан Н.А. Шерешевским (1925 г.), а Г. Тернер (1938 г.) сформулировал триаду характерных симптомов: инфантилизм, короткая шея, вальгусные локтевые суставы. В 1959 г. опубликованы данные о наличии кариотипа 45,X0 у больных с СШТ [4]. Разнообразие клинической картины определяется кариотипом. Моносомия – кариотип 45,X0 – встречается у 40–60% женщин; остальные имеют мозаичные варианты: 45,X0/46,XX; 45,X0/46,XX/47,XXX; 45,X0/47,XXX [5]. Крайне редко встречается кариотип 45,X0/46,XY, фенотип которого чрезвычайно разнообразен и варьирует от нормального мужского (чаще в пренатальный период) до женского с признаками СШТ (в

постнатальном периоде). При диагностировании кариотипа с наличием Y-хромосомы рекомендуется провести гонадэктомию для профилактики развития новообразований гонад [5].

Характерная клиническая картина: половой инфантилизм, рост не выше 147 см, неразвитые молочные железы, редкое оволосение на лобке и в подмышечных впадинах. У 99% пациенток отмечается наличие патологических стигм: низкая линия роста волос на лбу, складки кожи во внутренних углах глаз, крыловидные складки на шее, бочкообразная грудная клетка с широко расположенными сосками, укорочение IV пястной кости, снижение слуха, низко расположенные уши с дефектом хряща ушной раковины [6]. У девушек с СШТ достоверно чаще встречается поперечно-суженный таз [3]. Большинство пациенток испытывают трудности с социальной адаптацией, памятью, вниманием и некоторыми другими функциями высшей нервной деятельности [7]. Выявляются патологии сердечно-сосудистой системы: стеноз аорты, дефект межжелудочковой перегородки, различные врожденные пороки сердца и сосудов. Нередко диагностируются пороки развития мочевыводящей системы: подковообразная почка, раздвоение мочеточника, а также множественные невусы и те-

леангиоэктазии, гипоплазия костей, косоглазие [8]. С самого рождения пациентки нуждаются в междисциплинарной помощи для выявления и коррекции проявлений СШТ [9].

Учитывая редкость данного заболевания, плохое знакомство практикующих акушеров-гинекологов с особенностями зачатия и возможными осложнениями беременности при СШТ, а также редкий вариант кариотипа пациентки, данное наблюдение представляет определенный интерес.

Описание клинического случая

Под нашим наблюдением находилась пациентка А.Е.Р. СШТ установлен в 12 лет при обследовании по поводу задержки роста и отсутствия признаков полового созревания на основании клинических признаков и результатов кариотипирования. Кариотип 45,X0/46,XY в соотношении клонов 1:1.

В 12 лет пациентке произведена лапароскопическая гонадэктомия, учитывая наличие в кариотипе клон 46,XY, женский фенотип и высокий риск малигнизации дисгенетических гонад.

Согласно данным гистологического исследования, удаленные гонады представляли собой комплекс, состоящий из маточной трубы размерами 2×0,2 см, желтого образования диаметром 0,8 см и белого образования диаметром 1,0 см. Желтое образование было представлено эмбриональным яйцеводом со скоплением клеток Лейдига в прилегающей клетчатке, единичным образованием, напоминающим семенной канатик, и остатками Вольфовых тел вокруг яйцевода. Белое образование было представлено стерильной корковой зоной, напоминающей яичник, с кальцификатами и остатками первичной почки. После оперативного лечения начата заместительная гормональная терапия (ЗГТ) этинилэстрадиолом, начиная с 1/8 таблетки (12,5 мкг). С 13 лет пациентка находилась на циклической терапии этинилэстрадиолом 25 мкг и норэтистероном 5 мг. Сама пациентка является ребенком от четвертой беременности, протекавшей с явлениями преэклампсии и угрозой прерывания беременности. Масса тела при рождении составила 3100 г, рост – 51 см. Наблюдалась у невролога с диагнозом энцефалопатии, гипертензионно-гидроцефального синдрома, часто страдала простудными заболеваниями. В анамнезе у пациентки отмечались острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа, краснуха (в детстве). В 11 лет диагностированы хронический гастрит с повышенной кислотностью, дискинезия желчевыводящих путей (имеется перестройка внутри желчного пузыря), а также пролапс митрального клапана 1-й степени, гемодинамически незначимый. Половую жизнь ведет с 18 лет.

Пациентка получала ЗГТ до 36 лет, уровень антимюллерова гормона составлял 0 нг/мл, уровень фолликулостимулирующего гормона был повышен в 3–5 раз.

В 2019 г. (37 лет) наступила беременность в результате первой попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с инъекцией сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки с ооцитами донора (подготовка эндометрия: эстрадиол валерат 2 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки, дидрогестерон по 10 мг 2 раза в сутки, микронизированный прогестерон по 200 мг трижды в день вагинально).

На учете в женской консультации с 10 нед. Общая прибавка массы тела – 5 кг (с 55 до 60 кг).

Рост – 155 см, исходная масса тела – 55 кг. Телосложение: широкие плечи, широкая грудная клетка, узкий таз. Артериальное давление – 110/70–120/80 мм рт. ст.

С 12-й недели беременности был отменен эстрадиол валерат, с 20-й недели – дидрогестерон.

Беременность протекала на фоне железодефицитной анемии (уровень гемоглобина – 97 г/л, эритроцитов – $3,1 \times 10^{12}$ г/л, ферритина – 10 мкг/л). Пациентка консультирована гематологом, получала пероральные препараты железа (железа сульфат 320 мг + аскорбиновая кислота 60 мг по 1 таблетке 2 раза в день), а также гиперкоагуляции (фибриноген – 6,7 г/л, D-димер – 3000 нг/мл), получала эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно 1 раз в сутки, длительно, до родов.

По данным ультразвукового исследования, со срока 25 нед отмечался синдром задержки роста плода (отстава-

ние на 2 нед), степень зрелости плаценты по Grannum опережала срок гестации, околоплодных вод нормальное количество. Гемодинамические нарушения в системе «мать–плацента–плод» не выявлялись. Длина цервикального канала составляла 25–27 мм, плацента доходила до области внутреннего зева, не перекрывая его.

В 26 нед пациентка отмечала тянущие боли внизу живота, нерегулярные маточные напряжения. По данным ультразвуковой цервикометрии отмечено укорочение цервикального канала до 27 мм. Госпитализирована, получала сохраняющую терапию – препараты прогестерона, токолитики.

При сроке беременности 34 нед и 1 день возникла преждевременная отслойка плаценты, что привело к появлению кровотечения из половых путей в объеме 350 мл. Пациентка в экстренном порядке родоразрешена путем кесарева сечения.

Родилась живая девочка массой 1670 г, ростом 42 см, окружность головы 30 см, окружность груди 26 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Общая кровопотеря составила 850 мл. Матка имела гладкую поверхность, придатки с обеих сторон отсутствовали. Плацента располагалась по передней стенке, доходя до внутреннего зева, не перекрывая его. По данным гистологического исследования последа отмечались острая плацентарная недостаточность и продуктивный плацентит.

Послеродовый период протекал без осложнений, выписана на 7-е сутки (задерживалась в стационаре из-за недоношенности у ребенка), ребенок переведен в детскую больницу на второй этап выхаживания.

Обсуждение

Причиной первого обращения пациенток с СШТ к акушеру-гинекологу является первичная или вторичная аменорея, у взрослых женщин – необъяснимое бесплодие [10].

Прогрессирующая атрезия фолликулов у больных с СШТ приводит к первичному бесплодию в 92–95% случаев [11]. Возможность наступления спонтанной беременности за счет остаточного числа фолликулов в яичниках имеется у 5–8% пациенток, среди которых 90% имеют мозаичный кариотип [12].

При ранней диагностике СШТ для полной имитации нормального полового развития, а именно пубертатного скачка роста, обеспечения достаточного развития молочных желез и достаточной эстрогенной насыщенности в подростковом и условном репродуктивном возрасте, адекватного развития матки и поддержания костной массы необходим прием половых стероидных гормонов [13]. В связи с сексуальной и психосоциальной незрелостью девочек с СШТ возможности сохранения их фертильности ограничены. При проведении успешной гормонотерапии возможно сохранение фертильности методом криоконсервации ткани яичника и/или витрификации ооцитов [14].

В настоящее время женщинам с СШТ реализовать репродуктивную функцию помогают достижения в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Пациентки, имеющие функционирующие яичники, нормальный уровень фолликулостимулирующего и антимюллерова гормонов и мозаичный кариотип, могут использовать собственные ооциты в программах ВРТ. Также возможна успешная реализация программ ВРТ с использованием донорских яйцеклеток [15].

СШТ признан относительным противопоказанием к беременности в связи с высокой частотой дилатации и расхождения аорты у данной категории больных [13]. Множество аномалий развития органов и систем диктует необходимость комплексного обследования данных пациенток на этапе планирования беременности.

Во время подготовки к переносу эмбрионов в полость матки пациентки должны получать ЗГТ: высокие дозы эстрогенов (6–8 мг/сут) на фоне вагинального введения микронизированного прогестерона (600 мг) [9]. Такая схема лечения обеспечивает адекватную реакцию со стороны эндометрия, выражающуюся в его утолщении. Данные ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что именно толщина эндометрия (8 мм), а также качество переносимых эмбрионов являются ведущими факторами благоприятного исхода программ ВРТ. Перенос эм-

брионов в полость матки у данной категории больных рекомендуется осуществлять на стадии бластоцисты [16].

Наиболее часто встречающееся осложнение беременности – повышение артериального давления, успешно корректируемое правильно подобранной гипотензивной терапией. Повышен риск аномалий расположения и прикрепления плаценты ввиду нарушений развития полового аппарата [7].

Родоразрешение пациенток с СШТ целесообразно проводить путем операции кесарева сечения, срок реализации которого, как и метод обезболивания, определяется индивидуально [17].

Заключение

Для своевременного диагностирования описанной хромосомной аномалии и успешной коррекции проявлений СШТ необходим мультидисциплинарный подход с раннего детства. На каждом жизненном этапе необходимы адекватное лечение, тщательная подготовка к процедуре ЭКО, наблюдение у специалистов, знакомых с данной патологией, что в итоге способствует положительному результату лечения бесплодия у данной сложной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Гинекология».

Литература/References

1. Вяткина С.В., Кузнецова Т.В. Современные представления о синдроме Шерешевского–Тернера. Журн. акушерства и женских болезней. Клинические лекции. 2007; 56 (1): 56–63. [Viatkina S.V., Kuznetsova T.V. Sovremennye predstavleniia o sindrome Shereshevskogo–Ternera. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. Klinicheskie lektsii. 2007; 56 (1): 56–63 (in Russian).]
2. Пешиков О.В., Шлепотина Н.М. Хромосомные аномалии и развитие репродуктивных нарушений у женщин. Вестн. совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2017; 2 (17): 34–6. [Peshikov O.V., Shlepotina N.M. Khromosomnye anomalii i razvitie reproductivnykh narushenii u zhenshchin. Vestn. sojeta molodykh uchennykh i spetsialistov Cheliabinskoi oblasti. 2017; 2 (17): 34–6 (in Russian).]
3. Фефелова Ю.А., Соколова Т.А., Гребеникова В.В. и др. Гормональный дисбаланс у девушек, обусловленный аномалией половых хромосом, и антропометрические параметры. Сиб. мед. журн. 2004; 46 (5): 27–30. [Fefelova Yu.A., Sokolova T.A., Grebennikova V.V. et al. Gormonal'nyi disbalans u devushek, обусловленный аномалией половых хромосом, и антропометрические параметры. Сиб. мед. журн. 2004; 46 (5): 27–30 (in Russian).]
4. Воробьева Т.В., Торганова И.Г. Беременность и роды при синдроме Шерешевского–Тернера. Проблемы эндокринологии. 2007; 53 (3): 41–2.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Михайлин Евгений Сергеевич – канд. мед. наук, зам. глав. врача СПб ГБУЗ РД №10, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», докторант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: mihailin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5965-3020; eLibrary SPIN: 8510-7710

Иванова Лада Анатольевна – канд. мед. наук, глав. врач СПб ГБУЗ РД №10, доц. каф. общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: roddom10@zdrav.spb.ru; ORCID: 0000-0002-3391-6694

Шило Мария Михайловна – клин. ординатор ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: roddom10@zdrav.spb.ru; ORCID: 0000-0002-7558-8342; eLibrary SPIN: 8358-5911

Берлев Игорь Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: roddom10@zdrav.spb.ru

[Vorob'eva T.V., Torganova I.G. Beremennost' i rody pri sindrome Shereshevskogo–Ternera. Problemy endokrinologii. 2007; 53 (3): 41–2 (in Russian).]

5. Алимбаева Г.Н. Синдром Тернера: первичная овариальная недостаточность. Эффективная фармакотерапия. 2015; 5: 34–40. [Alimbaeva G.N. Sindrom Ternera: pervichnaia ovarial'naia nedostatochnost'. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015; 5: 34–40 (in Russian).]
6. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (4): 1487–95.
7. McCauley E, Feuille P, Kushner H, Ross JL. Psychosocial development in adolescents with Turner syndrome. J Dev Behav Pediatr 2001; 22 (6): 360–5.
8. Birkebaek NH, Cruger D, Hansen J. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. Clin Genet 2002; 61: 35–9.
9. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. Lancet 2001; 28: 309–14.
10. Христова Д., Сираков М. Алгоритм диагностики и лечения первичной аменореи. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020; 16 (1): 35–47. [Khristova D., Sirakov M. Algoritm diagnostiki i lecheniia pervichnoi amenorei. Reproductivnoe zdorov'e detei i podrostkov. 2020; 16 (1): 35–47 (in Russian).]
11. Белокоп И.П., Уварова Е.В., Киселева И.А. и др. Реализация репродуктивной функции у женщин с первичным дефицитом эстрогенов гонадного генеза. Акушерство и гинекология. 2012; 4 (2): 109–15. [Belokon' I.P., Uvarova E.V., Kiseleva I.A. et al. Realizatsiia reproductivnoi funktsii u zhenshchin s pervichnym defitsitom estrogenov gonadnogo geneza. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 4 (2): 109–15 (in Russian).]
12. Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х., Мухаметова Д.Д. и др. Беременность на фоне мозаичного синдрома Шерешевского–Тернера и цирроза печени в исходе аутоиммунного гепатита А. Экспер. и клин. гастроэнтерология. 2017; 5 (141): 70–3. [Abdulganieva D.I., Odintsova A.Kh., Mukhametova D.D. et al. Beremennost' na fone mozaichnogo sindroma Shereshevskogo–Ternera i tsirroza pečeni v iskhode autoimmunnogo gepatita A. Eksper. i klin. gastroenterologiya. 2017; 5 (141): 70–3 (in Russian).]
13. Кумыкова З.Х., Батырова З.К. Возможности сохранения и реализации репродуктивной функции у девочек с синдромом Тернера (аналитический обзор). Гинекология. 2018; 20 (5): 56–8. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.56-58 [Kumykova Z.Kh., Batyrova Z.K. Possibilities of preserving and realizing reproductive function in girls with Turner syndrome (analytical review). Gynecology. 2018; 20 (5): 56–8. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.56-58 (in Russian).]
14. Singh GH, Hara S, Foster HW, Grimes EM. Reproductive performance in women with sex chromosome mosaicism. Obstet and Gynecol 1980; 55: 608–11.
15. Ross JL, Quigley CA, Cao D. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. N Engl J Med 2011; 364 (13): 1230–42.
16. Noyes N, Hampton BS, Berkeley A. Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3-year retrospective analysis. Fertil Steril 2001; 6 (1): 92–7.
17. Баженова Л.Г., Гусятин Г.Н., Маркдорф А.Г. Анализ течения беременности и родов у женщин с типичной формой дисгенезии гонад. Мать и дитя в Кузбассе. 2012; 1: 19–22. [Bazhenova L.G., Gusiatina G.N., Markdorf A.G. Analiz techeniia beremennosti i rodov u zhenshchiny s tipichnoi formoi disgenезii gonad. Mat' i ditiia v Kuzbasse. 2012; 1: 19–22 (in Russian).]

Evgeny S. Mikhaylin – Cand. Sci. (Med.), Maternity Hospital №10, Mechnikov North-Western State Medical University, People's Friendship University of Russia. E-mail: mihailin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5965-3020; eLibrary SPIN: 8510-7710

Lada A. Ivanova – Cand. Sci. (Med.), Maternity Hospital №10, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: roddom10@zdrav.spb.ru; ORCID: 0000-0002-3391-6694

Mariya M. Shilo – Clin. Resident, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: roddom10@zdrav.spb.ru; ORCID: 0000-0002-7558-8342; eLibrary SPIN: 8358-5911

Igor V. Berlev – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: roddom10@zdrav.spb.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите

В.Е. Радзинский¹, М.Р. Оразов², Л.Р. Токтар¹, Л.М. Михалева², П.А. Семенов¹, Р.Е. Орехов¹, Е.В. Лагутина¹, Е.С. Силантьева³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия;

³Клинический госпиталь «Лапино», д. Лапино, Московская область, Россия

✉ omekan@mail.ru

Аннотация

Хронический эндометрит (ХЭ) определяется как состояние воспаления, локализованного в эндометрии, сопровождающегося отеком, диссоциированным созреванием эпителиоцитов и фибробластов, повышенной плотностью стромы и наличием в ней плазматического клеточного инфильтрата. Особого внимания заслуживает связь хронического воспаления в эндометрии с бесплодием. Неадекватный ответ иммунокомпетентных клеток эндометрия, включая нарушенный синтез провоспалительных цитокинов, дисрецептивность, расстройство процессов пролиферации и дифференцировки – главные звенья формирования бесплодия у пациенток с ХЭ. Несмотря на то, что наличие нормоценоза полости матки сегодня не вызывает сомнений – это физиологическая норма, персистирующую бактериальную инфекцию эндометрия до сих пор называют основным этиопатогенетическим фактором ХЭ и, значит, главной точкой приложения терапевтических средств. Тем не менее в ряде работ подчеркнута особая роль не бактериальной, а вирусной этиологии эндометрита, особенно в контексте развивающейся на этом фоне инфертильности. Кажется, что роль вирусной инфекции эндометрия в развитии неблагоприятных исходов беременности и программ экстракорпорального оплодотворения недооценена. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить связь вирусной инфекции как триггера имплантационной несостоятельности у бесплодных женщин с ХЭ.

Ключевые слова: хронический эндометрит, вирусы, бесплодие, неудачи имплантации.

Для цитирования: Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р. и др. Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите. Гинекология. 2020; 22 (6): 93–100. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200493

Clinical Case

The scattered puzzle effect: implantation disorders in chronic endometritis

Victor E. Radzinsky¹, Mekan R. Orazov², Liliia R. Toktar¹, Liudmila M. Mihaleva², Pavel A. Semenov¹, Roman E. Orehov¹,

Elena V. Lagutina¹, Elena S. Silantyeva³

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia;

³Clinical Hospital "Lapino", v. Lapino, Moscow region, Russia

✉ omekan@mail.ru

Abstract

Chronic endometritis (CE) is defined as a state of inflammation localized in the endometrium, accompanied by edema, dissociated maturation of epithelial cells and fibroblasts, increased stromal density and the presence of plasma cell infiltrate in it. The connection between chronic inflammation in the endometrium and infertility deserves special attention. Inadequate response of immunocompetent endometrial cells, including impaired synthesis of proinflammatory cytokines, dysreceptiveness, disorders of proliferation and differentiation processes are the main links in the formation of infertility in patients with CE. Despite the fact that the presence of a normocenos of the uterine cavity today is not in doubt – this is a physiological norm, persistent bacterial infection of the endometrium is still called the main etiopathogenetic factor of CE and, therefore, the main point of application of therapeutic agents. Nevertheless, a number of works have emphasized the special role of not bacterial, but viral etiology of endometritis, especially in the context of infertility developing against this background. It seems that the role of viral endometrial infection in adverse pregnancy outcomes and in vitro fertilization programs is underestimated. Further research is needed to clarify the relationship of viral infection as a trigger of implantation failure in infertile women with CE.

Key words: chronic endometritis, viruses, infertility, implantation failure.

For citation: Radzinsky V.E., Orazov M.R., Toktar L.R. et al. The scattered puzzle effect: implantation disorders in chronic endometritis. Gynecology. 2020; 22 (6): 93–100. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200493

Введение

Среди воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы самой загадочной, полигенной и полиморфной болезнью остается хроническое воспаление эндометрия. Хронический эндометрит (ХЭ) с современных позиций определяется как непрерывное и малосимптомное воспаление, характеризующееся инфильтрацией плазматических клеток в стромальную область эндометрия, где они обычно не присутствуют. Долгое время в результате присущего ему торпидного течения ХЭ не вызывал особых беспокойств среди клиницистов. Врачи считали его диагностику и лечение нецелесообразными, поскольку для верификации диагноза требуются образцы эндометрия, для получения которых необходимо внутриматочное вмешательство, само по себе увеличивающее риск возникновения и/или развития воспалительных изменений эндометрия.

Тем не менее иногда сопровождающая ХЭ клиническая картина (аномальные маточные кровотечения, тазовая боль, диспареуния и лейкорея) наводит на мысли о ранней диагностике и лечении основного заболевания как профилактике указанных осложнений. Кроме того, все большее опасение вызывает негативное влияние ХЭ на фертильность и репродуктивные исходы [1].

Трудности клинического подхода к ХЭ, кажется, начинаются уже с самого термина. Нужно отметить, что воспаление как универсальная реакция ткани на любые изменения является неотъемлемым звеном нормальной трансформации эндометрия в течение всего менструального цикла. Работая как орган-мишень репродуктивной системы, эндометрий вынужден пролиферировать, проходить фазу секреции, подвергаться десквамации – в это время в эндометрии обязательно возникают реакции, аналогичные воспалительным; универсальный «нормальный»

воспалительный ответ сопровождается и выполнение эндометрием главной биологической функции – имплантации и беременности. Эндометрий – уникальная ткань человеческого организма, обладающая мощным регенераторным потенциалом, реализуемым после десквамации в течение каждого менструального цикла, но при этом регенерация в эндометрии не сопровождается рубцеванием. Эволюционная отточенность этого морфогенетического механизма обеспечивается регуляторными иммунокомпетентными клетками. В нормальном эндометрии в больших количествах встречаются макрофаги, натуральные киллеры (НК), Т-лимфоциты и нейтрофилы. Пропорции и численность субпопуляций данных иммунокомпетентных элементов, а также их медиаторов постоянно изменяются с течением менструального цикла и, по всей видимости, оказывают огромное влияние на процесс имплантации эмбриона [2].

Поскольку окончание «-ит» традиционно используется в медицинской терминологии для обозначения истинных патологических воспалительных состояний той или иной ткани, но по факту воспалительная реакция (эндометрит) регулярно возникает и физиологически, диагноз представляется неудачным, запутывая врача. В этом смысле термин «нарушенное воспалительное состояние эндометрия» [3], кажется, более точно описывает сущность заболевания, показывая вместе с тем, что воспалительное состояние в эндометрии может присутствовать и в норме.

Эпидемиология ХЭ

Путаница в терминологии, малосимптомная клиническая картина, трудности в верификации диагноза приводят к тому, что данные о распространенности ХЭ весьма вариабельны – от 8 до 72% [1]. Считается, что около 1/4 представительниц современной женской популяции страдают ХЭ [4].

Что касается связи инфертильности и/или невынашивания беременности с хроническим воспалением эндометрия, то данный вопрос уже несколько лет является предметом жарких дискуссий во всем мире [5]. Считается, что не менее чем у 1/2 бесплодных женщин актуален диагноз ХЭ, например, по данным F. Kimura и соавт. (2019 г.) эта доля составляет 55,7% [1], а E. Cicinelli и соавт. (2018 г.) констатируют огромный разброс этих эпидемиологических значений – от 2,8 до 56,8% [6].

Проблема внутри проблемы – это ХЭ у пациенток с повторными потерями беременности и повторными неудачами имплантации (ПНИ) при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). По одним данным, в каждом 9–10-м случае причина нескольких повторных неудач естественно возникших беременностей (13%) – ХЭ, а доля этого диагноза при повторных неудачных программах ВРТ – 30–32,7% [1, 7]. По другим данным, эти цифры соответствуют друг другу, составляя 67% [1, 8].

Необходимо отметить, что до сих пор универсальные критерии для верификации ХЭ не приняты, значит, настоящая частота встречаемости распространенности нарушенный воспалительного состояния эндометрия остается неизвестной, а цифры будут очень отличаться от публикации к публикации [4]. Несмотря на это, можно констатировать огромный масштаб проблемы ХЭ вообще, в частности – у пациенток с нарушением фертильности, что диктует необходимость особого внимания к персистирующему воспалительному процессу в эндометрии с разработкой плана диагностических и лечебных мероприятий.

Этиология

Среди причин воспалительного процесса эндометрия обычно называют гиперменструальный синдром, эндометриоз, аборт, так называемый трубный фактор [9]. Также известно, что триггером к возникновению ХЭ могут являться инородные тела или структурные нарушения/заболевания полости матки: внутриматочный негормональный контрацептивный девайс, полипы эндометрия, подслизистые миомы, остатки плодного яйца или неполного выкидыша, а также инфекционные агенты (бактериальной и ви-

русной природы) [10]. Несмотря на то, что наличие нормоценоза полости матки сегодня не вызывает сомнений – это физиологическая норма, персистирующую бактериально вирусную инфекцию эндометрия до сих пор называют основным этиопатогенетическим фактором ХЭ и, значит, главной точкой приложения терапевтических средств.

Результатом большого проекта «Микробиом человека» (2007–2017) стало понимание колоссального значения микробиоценоза и микрогеномики в существовании человека и нормальной функции всех без исключения систем органов и тканей. Микроорганизмы бактериальной природы выполняют и принимают участие во множестве важных функций в организме человека, например, в созревании иммунной системы, защите от патогенов, метаболизме, производстве ряда коферментов и других не менее важных функций. Являясь логичным продолжением программы «Геном человека» (1990–2003), проект по изучению микробиоты открыл миру, что микробы вносят в жизнедеятельность человека в сотни раз больше генов, чем сам человеческий организм! Если принять это во внимание, не вызывает никакого удивления то, что нарушение баланса микрофлоры, или попросту дисбиоз, приводит ко множеству заболеваний и негативных исходов.

В контексте этой парадигмы оказалось, что матка, как и влагалище, в норме не является стерильным органом, а слизь цервикального канала не создает абсолютный барьер на пути восходящей инфекции [11]. Бытовавшая до того времени теория о «стерильности» маточной полости опровержена исследованиями, продемонстрировавшими способность микроорганизмов проникать через цервикальный канал [12]. Но оказалось, что микробиота матки и влагалища весьма сильно различается, что доказано несколькими научными коллективами [1, 13].

Разные авторы придерживаются разных взглядов относительно микробного пейзажа матки: одни утверждают, что преобладают виды *Lactobacillus*, похожие на те, что обитают во влагалище; другие – что род *Lactobacillus* встречается редко и ведущая роль принадлежит *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Comamonadaceae* [14]. Так или иначе, по всей вероятности, именно микробиом матки вносит большой вклад не только в нормальное функционирование эндометрия, но самое главное – в процесс адгезии, имплантации и развития плодного яйца [11]. Надо ли говорить, что любые нарушения биотопы матки будут иметь как следствие нарушение фертильности женщины, и это важное направление медицинских исследований!

Изучая верхний этаж полового тракта пациенток с ХЭ, исследователи обнаружили *Streptococcus* spp. (в 27% образцов), *Escherichia coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (14%), *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* и *Mycoplasma/Ureaplasma* spp. – в 11%. Был обнаружен и ряд инфектов, имеющих половой путь передачи, таких как *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* [2]. Существуют и особые специфические формы ХЭ, например туберкулезный, саркоидозный и другие, но встречаются они довольно редко [15].

При оценке микробного компонента развития ХЭ в ряде работ подчеркнута особая роль не бактериальной, а вирусной этиологии эндометрита, особенно в контексте развивающейся на этом фоне инфертильности. Например, около 5 лет назад R. Marci и соавт. (2016 г.) впервые сообщили о том, что вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6), находясь в матке, может быть важным фактором развития женского бесплодия; его выявили у 43% женщин с первичной инфертильностью неясного генеза и не обнаружили у женщин с нормальной фертильностью [16].

ВГЧ-6 представляет собой два тесно связанных вируса герпеса, известных как ВГЧ-6А и ВГЧ-6В. ВГЧ-6В поражает почти 100% людей, обычно еще до 3 лет, и часто манифестирует лихорадкой, диареей, а иногда и розеолярной сыпью. Как и другие герпес-вирусы, ВГЧ-6 создает латентный период в течение всей жизни и может реактивироваться в более позднем возрасте. Высказано предположение, что именно эта реактивация играет важную роль в подгруппе

пациентов с хроническими заболеваниями вообще [17], а в частности – у женщин с ПНИ [18].

Более того, при изучении семенной жидкости здоровых доноров именно ВГЧ-6 был обнаружен более чем в 13% протестированных образцов спермы – чаще, чем другие подсемейства вируса герпеса [18]. Интересно, что ВГЧ-6 обнаруживались преимущественно в эпителиальном, а не стромальном компоненте эндометрия у пациенток с ПНИ [16], что доказывает восходящий (половой) путь передачи, но не связывает эту инфекцию с возникновением ХЭ, подразумеваемом в основном поражении стромы.

Разумеется, если речь идет о герпес-вирусах, нельзя не затронуть вирус простого герпеса (ВПГ) в контексте изучения дисфункции эндометрия и infertility. Действительно, ДНК ВПГ-1 и/или ВПГ-2 обнаруживалась в образцах трофобластов у 43,5% пациенток со спонтанным прерыванием беременности по сравнению с 16,7% женщин из контрольной группы, перенесших плановый аборт. Антитела к ВПГ-2 обнаруживаются у 17% беременных, но уже 38,8% беременных женщин с самопроизвольным абортом в анамнезе серопозитивны в отношении ВПГ [19]. При оценке роли другого представителя семейства герпес-вирусов – цитомегаловирусной инфекции – оказалось, что этот инфект также играет роль в возникновении хронического воспаления эндометрия, подавляя местный иммунный ответ [20].

Кажется, что роль вирусной инфекции эндометрия в развитии неблагоприятных исходов беременности и программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) недооценена. Тем более что одним из возможных механизмов негативного влияния вирусов может быть модуляция иммунного ответа, в том числе на аутобиоценоз, поддержание воспаления в шейке и теле матки, создание благоприятных условий для развития условно-патогенной флоры и восходящего патологического инфицирования верхних половых путей [21].

Итак, присутствие микроорганизмов в верхних половых путях сегодня является доказанным фактом, и, возможно, именно микробный компонент полости матки главным образом приводит к персистирующему воспалению эндометрия [22]. Несмотря на это, антибиотикотерапия далеко не всегда приводит к улучшению или длительной ремиссии ХЭ. Поэтому нельзя недооценивать вклад вирусной этиологии воспаления. И следует задуматься, что не столько прямое воздействие инфекта, как это бывает при остром эндометрите, сколько взаимное влияние инфекционного агента и эндометриального иммунитета лежит в основе персистирующего патологического воспаления. Именно эти подержанные нарушениями биоценоза девиации иммунного ответа приводят к дисрецептивности, выработке антител к фосфолипидам [2] и прочим механизмам, определяющим «недостаточность» имплантации при ХЭ.

Патогенез

Сегодня в мире нет четкого понимания патогенеза ХЭ. Множество теорий представляют собой как бы разбросанные пазлы, пока не сложенные в единую картину. Персистенция воспалительных реакций эндометрия, нарушающая его естественные функции, требует осознания биохимических, ультраструктурных, клеточных изменений, ухудшающих функционирование этой уникальной ткани. В связи с тем что именно на эндометрий возложена эволюционная миссия сохранения вида, он регулируется довольно сложными взаимодействиями системных и тканевых гормонов и их рецепторов, сосудистым, иммунным, нервным компонентами, аутобиоценозом и др. С одной стороны, сложность системы регуляции обеспечивает стабильность функции эндометрия, но при значительных нарушениях даже одного звена другие звенья не компенсируют недостающий, а также изменяются. В итоге это сказывается на нарушении рецептивности. Вспомним в этой связи афоризм P. Viganò (1945 г.): «Бластоциста сможет имплантироваться в любом месте человеческого организма, кроме нерепрецивного эндометрия». То есть матка выпол-

няет свою эволюционную задачу по принципу «все или ничего», и, скорее всего, патогенез ХЭ в конце концов окажется состоящим из многих путей, которые приводят к одному и тому же результату. Пока этот результат принято называть ХЭ [2].

Обнаружив В-лимфоциты и плазматические клетки в просвете желез, эпителиальном компартменте и строме эндометрия, измененного персистирующим воспалением, которых почти нет в норме, исследователи стали подробно изучать иммунную систему матки. Работа скопившихся иммунокомпетентных клеток приводит к продукции большого количества провоспалительных цитокинов, которые концентрируются в эндометрии, оказывая негативное влияние на децидуализацию эндометрия [2, 23]. Например, при ХЭ исследованы интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1β и фактор некроза опухоли α (ФНО-α), продукция которых оказалась увеличенной, что оказывает отрицательный эффект на имплантационную способность эмбриона [24]. Напротив, уменьшение синтеза ИЛ-11 и хемокина лиганда 4 в эндометрии способно изменить нормальную регуляцию инвазии трофобласта [2]. Уменьшение рекрутирования НК и макрофагов, угнетение регулятора апоптоза 2 и каспазы-8, ассоциированное с усилением регуляции ассоциированного белка X, приводит к устойчивости эндометриальных клеток к апоптозу и также изменяет физиологический процесс имплантации [2].

НК играют очень важную роль в течении беременности. Для достижения и сохранения беременности необходима соответствующая системная регуляция НК [25]. Поведение НК при ПНИ – одна из самых спорных проблем ВРТ. Разногласия частично связаны с тем, что большинство исследований сосредоточено на поиске маркеров в периферической крови, а это неэффективно. Дело в том, что НК матки (мНК) демонстрируют преобладание CD56+ и CD16-, отличающихся от периферических НК (пНК) маркерами фенотипа и функциональной активности [18].

Базовый фенотип НК, который наблюдается в эндометрии – CD16-CD56bright, как было сказано выше, отличается от CD56dimCD16+ НК в сыворотке крови. CD16-CD56bright (мНК) имеют относительно низкую цитотоксичность [1], функция уничтожения этих клеток порядком слабее по сравнению с таковой пНК. Клетки мНК (но не пНК!) обладают уникальной способностью регулировать процессы развития плаценты, включая инвазию трофобласта и рост сосудов [18]. Доля мНК повышается в строме эндометрия в позднюю секреторную фазу вплоть до 30–40% клеток, поэтому предполагают, что именно эти клетки являются исключительно важным компонентом успешной эмбриональной имплантации. В литературе есть данные о том, что субпопуляция CD16-CD56bright или CD56+CD16- НК сокращается с повышением числа CD3+ клеток в эндометрии у женщин, страдающих ХЭ [1].

Нормальное соотношение и функционирование данных субпопуляций НК может нарушаться, в частности, в ответ на нарушение биоценоза или присутствие патологического инфекта [18]. Например, у женщин, страдающих бесплодием, при выявлении ВПГ обнаруживались изменения в иммунном фенотипе мНК и уровнях цитокинов в полости матки в сравнении с женщинами без герпетической инфекции [16]. Речь идет об упомянутом ВПГ-6А, выявление которого у infertильных женщин сопровождалось уменьшением CD56+CD16- мНК и нарушением распределения CD56bright и CD56dim. И, конечно, изменение клеточного состава ткани не может не отразиться на уровне цитокинов: R. Marci и соавт. (2016 г.) наблюдали достоверное повышение уровня ИЛ-10 и снижение интерферона γ у женщин с бесплодием на фоне ВПГ-6А в сравнении с группой контроля (без ВПГ-6А) [16]. Видимо, модифицирование мНК, вызываемое вирусной инфекцией матки, требует детального изучения, поскольку это сопровождается aberrантной экспрессией цитокинов в эндометрии.

Нарушение клеточного состава воспаленного эндометрия, цитокиновый дисбаланс приводят к извращенному метилированию промоторов NOXA10 и NOXA11, нормальная

экспрессия которых нужна для адекватной рецептивности эндометрия. У пациенток с ПНИ наблюдается понижение экспрессии этих генов [26]. Таким образом, и нарушение выработки цитокинов, и изменение фенотипического состава НК, и возникающие следом нарушения метилирования генов приводят к дисрецепторному состоянию ткани, дисфункции эндометрия, а значит, и к имплантационным неудачам.

Таким образом, изложенные данные расширяют патогенетические представления о реализации хронической персистенции воспаления в зутропическом эндометрии и демонстрируют роль дефективных механизмов иммунологического надзора, в том числе на фоне персистенции некоторых вирусов. Однако это направление изучения ХЭ требует проведения дальнейшего изучения, в том числе морфологических исследований высокого качества на большой выборке.

Клиника

Вследствие бессимптомной или олигосимптомной особенности протекания ХЭ довольно часто остается незамеченным или игнорируется как врачами, так и пациентками. Опорными пунктами анамнеза могут оказаться любые внутриматочные вмешательства, но особенно хирургические аборт, неудача имплантации в самопроизвольно возникшей или индуцированной беременности [27]. Гистероскопически диагноз можно заподозрить при обнаружении следующих характерных, но неспецифических, признаков: гиперемия, «клубничный» вид, стромальный отек, микрополипы и эндометриальные геморрагические пятна [28].

Диагностика

Итак, диагноз ХЭ невозможно выставить только по клинической картине – она торпидна, поэтому болезнь требует обязательной гистологической верификации. На сегодняшний день самым надежным диагностическим критерием является инфильтрация эндометрия женщины CD138 (синдикан-1)-положительными плазматическими клетками [29].

Современные данные подтверждают, что ультрасонография и гистеросальпингография недостаточно эффективны для выявления небольших внутриматочных поражений. Вместо перечисленных методов можно использовать гистероскопию, которая по оценке некоторых исследований может выявить от 11 до 45% этих небольших внутриматочных поражений [28].

Результаты ряда исследований сообщают, что офисная гистероскопия имеет низкую чувствительность в выявлении ХЭ. Следовательно, гистероскопическая диагностика данного состояния не всегда совпадает с заключением гистологического исследования. Таким образом, хотя гистероскопический метод может быть полезным, к его использованию нужно прибегать только с целью облегчения гистологической диагностики ХЭ. Действительно, гистероскопия в совокупности с биопсией обладает благоприятной прогностической ценностью в диагностике внутриматочного воспаления [7].

Лечение

На сегодняшний день основным методом лечения женщин с диагнозом ХЭ бактериальной этиологии являются пероральные антибиотики: фторхинолоны, макролиды, антипротозойные средства, тетрациклины, пенициллины, ингибиторы β-лактамаз и их сочетания. Наибольшее применение получили лекарства с широким спектром действия – джозамицин, доксициклин, клавулановая кислота, амоксициллин, миноциклин, офлоксацин, метронидазол, ципрофлоксацин [30].

Считается, что лечение описываемого заболевания имеет потенциал положительно воздействовать на репродуктивную функцию женщин [31]. В основном в медицинских периодических изданиях представлены данные о высокой эффективности терапии единственным антибиотиком –

доксициклином, применение которого излечило 92,3% женщин, страдающих ХЭ и ПНИ. Врачам рекомендуют дальнейшее назначение комбинации офлоксацина и метронидазола для тех, у кого курс тетрациклином оказался неэффективным – такая тактика увеличивает положительный результат до 99,1% [32]. Считается, что именно курсы длительностью от 15 до 21 дня демонстрируют наибольшую эффективность, вне зависимости от конкретного лекарственного средства [33].

Несмотря на то, что на сегодняшний день данные литературы указывают на высокую эффективность разных схем антибиотиков, эти результаты кажутся весьма спорными. Причин этому несколько. Во-первых, нестерильность матки и невозможность функционирования эндометрия без контакта с зубиоценозом, на который так же, как и на патологическую флору, негативно действуют длительные курсы антибиотиков широкого спектра. Во-вторых, знание патогенеза хронического воспаления, развивающегося не вследствие прямого инфицирования, но в условиях извращенного тканевого иммунного ответа, результатом чего и возникает состояние дисрецептивности. Иммуносупрессивное действие антибиотиков и развитие антибиотикорезистентности вкупе с нарушением работы всего микробиома человека после таких длительных курсов остаются за границами данного обсуждения. В-третьих, все время появляющиеся сообщения о возможном вирусном компоненте ХЭ. И, конечно, размытые критерии эффективности от такого рода терапии, которые вносят значительную путаницу в интерпретацию полученных данных. Например, оценка эффективности сообщества признают точками оценки эффективности только высеваемые до терапии и не обнаруженные после нее инфекционные агенты, а не воспалительный процесс как таковой [2].

Контраверсионное мнение было высказано в нескольких работах, где авторы показали отсутствия каких бы то ни было преимуществ применения антибиотиков на течение воспаления эндометрия, исходы ЭКО у пациенток с ПНИ – по частоте имплантации, клинического наступления беременности, живорождения. Более того, частота выкидышей достоверно не отличалась между группами [34, 35].

Все указанные аспекты диктуют необходимость поиска и разработки иных, новых многообещающих методов терапии персистирующего нарушенного воспалительного ответа эндометрия. Особенно сложный выбор лечебной тактики оказывается тогда, когда при ХЭ верифицирован вирусный агент. К настоящему моменту существуют удачные примеры использования внутриматочной инфузии богатой тромбоцитами плазмы, применения мезенхимальных стволовых клеток эндометрия, локальной цитокиноотерапии, физиотерапевтических методов и пр. [22, 30]. До сих пор никаких системных подходов к терапии при ХЭ вирусной этиологии, к сожалению, нет.

Принимая во внимание патогенетические механизмы, запускаемые вирусами в эндометрии – дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, – вполне обоснованным является назначение данным пациенткам иммуномодулирующей терапии. Молекулярный эффект лекарственных средств данной группы заключается в увеличении концентрации внутриклеточных ионов кальция, улучшении метаболизма кислорода внутри клеток, обладающих фагоцитарной активностью, и последующей их активации, нормализации уровней про- и противовоспалительных цитокинов [36].

Значительными иммуномодулирующими способностями обладает местная цитокиноотерапия, представляющая собой перспективный, но малоизученный метод терапии, в том числе персистирующего воспаления в эндометрии вирусной этиологии и ассоциированных с ним имплантационных нарушений [37]. Примером данной группы препаратов является лекарственное средство Суперлимф® 25 ЕД, которое, в сущности, представляет собой сочетание природных антимикробных пептидов и цитокинов – универсальных стимуляторов иммунной системы. Препарат обладает противовирусным и антимикробным эффектом:

СУПЕРЛИМФ®

СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И ЦИТОКИНОВ

ЛОКАЛЬНАЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

ПРОВЕДЕНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО КУРСА ЦИТОКИНОТЕРАПИИ ПОЗВОЛЯЕТ ДОБИТЬСЯ СУЩЕСТВЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ:

- увеличение рецептивности эндометрия за счет увеличения числа пиноподий (в 1,27 раз),
- повышения экспрессии рецепторов к эстрогенам (в 1,3 раза) и к прогестерону (в 3 раза) ($p < 0,05$),
- в 50% происходит элиминация вируса Эпштейна-Барр,
- снижается качественная детекция плазматических клеток (в 1,6 раз) ($p < 0,01$),
- в 1,5 раза возрастает экспрессия гена TLR4, TNF α (в 1,2 раза), HBD1 (в 2,1 раза) и HNP1-3 (в 1,57 раз).

**Спонтанное наступление
беременности отмечено
у 42,5% пациенток**



ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИТА,
ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО
ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ, ОСЛОЖНЕННЫХ
БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ*.**

* Доброхотова Ю.З., Ганковская Л.В., Борозкова Е.И., Зайдлева З.С., Скальная Б.С. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием. Акушерство и гинекология. 2019; 5: 125-132.
DOI <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.125-132>

** Инструкция Суперлимф - <http://superlimf.ru/instruction/>

Реклама

ООО «ЦИ «ИммуноХелп»
105187 г. Москва, ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru



Больше информации на сайте
www.superlimf.ru

активизирует фагоцитарную функцию соответствующих клеток, синтез некоторых цитокинов (ИЛ-1, ФНО), запускает противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, способствует элиминации внутриклеточных паразитов и мигрированию иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления, усиливает работу НК. Иммуномодулятор помимо перечисленного обладает антиоксидантной активностью, замедляет прогрессирование процесса воспаления, запускает регенерацию и эпителизацию ран.

В литературе встречается ряд исследований, подтверждающих действенность Суперлимфа. Например, эффективность местной цитокинотерапии исследовалась Н.В. Кореевой и соавт. (2013 г.). Эти исследователи оценили результаты лечения суппозиториями Суперлимф® 25 ЕД 48 пациенток с острым (n=27) и хроническим (n=21) воспалительным процессом в эндометрии. Контрольная группа включила в себя 45 женщин, страдающих эндометритом и получающих терапию традиционными препаратами. Положительной динамики авторам удалось достигнуть во всех группах, но у тех женщин, кому применялась цитокинотерапия, наблюдали нормализацию уровней про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов в эндометриальном секрете, числа CD95+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов [36].

В ходе более свежего рандомизированного клинического испытания Г.Б. Дикке и соавт. (2019 г.) была четко доказана действенность суппозитория Суперлимф® 25 ЕД в гинекологической практике. Авторы публикации включили этот препарат в программу лечения 30 пациенток с диагностированным хроническим воспалением эндометрия. После окончания курса лечения опытная группа продемонстрировала снижение уровня ФНО- α в 2,4 раза, ИЛ-8 – 1,2 раза, ИЛ-6 – 2,9 раза, интерферона γ – в 1,8 раза в сравнении с показателями, выявленными перед началом лечения. Использование локальной цитокинотерапии привело к достоверному снижению признаков местного воспалительного процесса в эндометрии, а также его аутоиммунного компонента [38].

Крайне интересные результаты изучения препарата Суперлимф® 25 ЕД у женщин с диагнозом ХЭ продемонстрировали Ю.Э. Доброхотова и соавт. (2019 г.). Изучив 43 женщины, имеющих верифицированное хроническое воспаление эндометрия, авторы выявили, что 55,8% биоптатов эндометрия были инфицированы вирусом Эпштейна-Барр. Таким образом, коллекция сведений о разнообразных представителях семейства герпес-вирусов как этиологических кандидатах ХЭ пополнилась еще одним исследованием. В ходе терапии суппозиториями Суперлимф® 25 ЕД авторы обнаружили ощутимый рост числа пиноподий, уровней HLA-DRII и Т-хелперов, выработки TLR4, ФНО- α , HBD1, HNP1-3. Титр вируса Эпштейна-Барр, а также количество CD138 и CD20, экспрессию гена TLR2a удалось в результате терапии снизить. Дополнительно авторы выявили рост числа рецепторов к эстрогенам и прогестерону как в эпителиальном, так и в стромальном компартменте эндометрия. Использование в программе лечения ХЭ препарата Суперлимф® 25 ЕД, по данным авторов, позволило снять диагноз у 62,8% пациенток, а среди остальных женщин воспалительный процесс перешел в длительную ремиссию. Приятным последствием применения локальной цитокинотерапии стало наступление спонтанной беременности у 44,2% женщин в течение последующих 4 мес [39].

Мы имеем свой небольшой опыт применения локальной цитокинотерапии у инфертильных женщин с имплантационной недостаточностью на фоне ХЭ. С наиболее яркими клиническими примерами хотелось бы поделиться в рамках данной статьи.

Клинический пример 1

Пациентка Х., 26 лет, с первичным бесплодием в течение 5 лет и двумя неудачными попытками переноса эмбрионов (ПЭ) обратилась в клинику для проведения гистероскопического исследования с целью оценки состояния эндометрия, исключения внутриматочных образований и дефектов. Из анамнеза стало известно, что пациентка инфицирована ВПГ-1 и отмечает регулярные, дважды в год, обострения

инфекции с кожными проявлениями на лице и в области половых органов, что было подтверждено позже обнаружением вирусной нагрузки $>10^8$ копий ДНК в крови методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Никакого специального лечения по поводу данного заболевания никогда не получала, обходилась местными симптоматическими препаратами. У мужа также был подтвержден ВПГ-1. Остальные данные гинекологического анамнеза – без особенностей.

В I фазу цикла перед проведением гистероскопии у пациентки был взят аспират из полости матки для исследования методом ПЦР-РВ, который также доказал присутствие вируса в исследуемом материале (106 копий ДНК).

Гистероскопия выполнялась во время фолликулярной фазы на 7-й день менструального цикла с использованием мини-телескопа с оптическим диаметром 3 мм и углом зрения 70°, оснащенного однопоточным диагностическим тубусом с внешним диаметром 3,5 мм. Необходимое растяжение полости матки было выполнено с использованием физиологического раствора, при этом использовались источник света мощностью 300 Вт с ксеноновой лампой, цифровая камера и 21-дюймовый видеоскрин. Полость исследовали панорамно, оценивая слизистую оболочку эндометрия. В ходе исследования были выявлены гистероскопические признаки ХЭ: микрополипы диаметром 2–3 мм, «клубнично-вид» слизистой, отек стромы, диффузная гиперемия и очаг фиброза по передней стенке. Биоптаты эндометриальной ткани, полученные путем прицельной биопсии после введения инструментов через хирургическую манжетку, были взяты из четырех наиболее подозрительных участков полости матки и отправлены на гистологическое исследование.

В результате гистологического исследования были выявлены плазматические клетки в строме эндометрия, высокая пролиферация и диссоциация между созреванием эпителия и стромы, что является подтверждением установленного во время гистероскопии диагноза ХЭ.

С целью оценки механизмов локального иммуногенеза было проведено иммуногистохимическое исследование, в ходе которого также отмечалась инфильтрация стромы эндометрия синдекан-1-позитивными клетками.

Принимая во внимание жалобы, анамнез пациентки и результаты лабораторных и инструментальных исследований, женщине был назначен препарат Суперлимф® 25 ЕД в течение трех последовательных циклов, начиная с 5-го дня, по 1 суппозиторию вагинально 1 раз в сутки.

После 3 курсов локальной цитокинолтерапии пациентке в клинике ВРТ был выполнен очередной ПЭ, который закончился беременностью. Срок гестации на момент написания статьи составляет 21–22 нед, беременность прогрессирует.

Клинический пример 2

Другая женщина У., 35 лет, с первичным бесплодием (тубо-перитонеальный фактор) в течение 4 лет и тремя неудачными попытками ПЭ обратилась в клинику с целью оценки состояния полости матки и исключения внутриматочных образований и дефектов как этапа подготовки к программе ЭКО. Из анамнеза: 10 лет назад был выставлен диагноз хронический сальпингит, который лечила консервативными методами с малым эффектом, и 2 года назад перенесла двустороннюю тубэктомия по поводу рецидивирующих сактосальпинксов с двух сторон. При внимательном сборе анамнеза было выяснено, что у пациентки раз в год обостряются обострения лабиального герпеса. В предоставленной медицинской документации персистенция ВПГ-2 подтверждена ПЦР-РВ. Остальные данные гинекологического анамнеза – без особенностей.

Гистероскопия проводилась во время фолликулярной фазы на 7-й день менструального цикла с использованием того же оборудования, что и предыдущей пациентке. Полость матки исследовали панорамно, оценивая слизистую оболочку эндометрия. В ходе процедуры были выявлены гистероскопические признаки ХЭ: микрополипы, «клуб-

ничный» вид, диффузная гиперемия и пристеночные синехии. Пристеночные синехии были разделены острым путем без использования электрохирургических приборов. Биоптаты эндометриальной ткани, полученные в ходе прицельной биопсии эндометрия введенными через хирургическую манжетку инструментами, были отправлены на гистологическое исследование.

В заключении гистологического исследования была описана плазматическая инфильтрация стромы эндометрия и диссоциация между созреванием эпителия и стромы, что является подтверждением диагноза ХЭ. Принимая во внимание данные, полученные в ходе морфологического исследования, мы сочли необходимым дополнить стандартное гистологическое исследование иммуногистохимией (синдекан-1), которая также подтвердила подозреваемый диагноз.

Учитывая жалобы, анамнез, результаты лабораторных и инструментальных исследований, пациентке после проведения гистероскопии на фоне стандартной физиотерапии также была назначена локальная цитокинолтерапия препаратом Суперлимф® 25 ЕД в течение трех последовательных циклов, начиная с 5-го дня, по 1 суппозиторию вагинально 1 раз в сутки.

После проведенного лечения пациентка достигла долгожданной беременности после 4-го ПЭ в клинике ВРТ. Срок гестации на момент написания статьи составляет 16–17 нед, беременность прогрессирует.

Заключение

ХЭ представляет собой заболевание, при котором происходят изменения баланса между инфекцией и локальной иммунной системой эндометрия, перераспределение лимфоцитов, играющих определенную роль в имплантации эмбриона и непосредственно рецептивности эндометрия вследствие аномального синтеза про- и противовоспалительных цитокинов.

Персистирующий процесс воспаления в эндометрии не проявляется видимой клинической симптоматикой. Нехватка специфических проявлений, необходимость в биопсии эндометрия для верификации состояния и отсутствие единых международных критериев для постановки диагноза ХЭ делает понимание настоящей распространенности данного заболевания невозможным. Принято считать, что основной причиной формирования ХЭ являются микрорганализмы, хотя точные пути развития состояния до сих пор не изучены до конца, а матка имеет зубоцеоз. Возможный вклад в развитие ХЭ вносит вирусная инфекция, особенно разнообразные представители герпес-вирусов. Существует мнение, что именно вирусная инфекция, обнаруживаемая в полости матки, оказывает отрицательное воздействие на фертильность женщин посредством уменьшения количества мНК, принимающих участие в процессе имплантации, и нарушая баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Таким образом, роль вирусной инфекции недооценена.

Хоть персистирующее воспаление в эндометрии коррелирует с ПНИ и повторными потерями беременностей, на сегодняшний день патогенетические звенья этой взаимосвязи остаются активно дискутируемыми и нужны более обстоятельные исследования в этой сфере. Современный взгляд на патогенез ХЭ состоит в том, что в формировании воспаления участвуют нарушенный баланс популяций клеток иммунной системы эндометрия, выработка провоспалительных цитокинов, негативное действие на процесс децидуализации эндометрия.

Несмотря на множество исследований эффективности применения антибиотикотерапии с целью лечения ХЭ, не установилось единого мнения на этот счет. Ряд публикаций демонстрирует улучшение течения болезни, в том числе у женщин с инфертильностью, однако до сих пор требуются достоверные авторитетные исследования, которые бы привели к консенсусу. Особая значимость ХЭ, проявляющаяся его воздействием на женскую репродуктивную систему, и сложность диагностики предрасполагают к раз-

рабатыванию новых многообещающих методов контроля данного заболевания и его грозных осложнений.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить связь вирусной инфекции как триггера имплантационной несостоятельности у бесплодных женщин с ХЭ. Одним из перспективных направлений лечения ХЭ может стать местная цитокиноterapia, в отдельных исследованиях показавшая убедительно положительные результаты. Бесспорным преимуществом использования местной цитокинотерапии, в частности Суперлимфа, являются более короткие сроки купирования персистирующего воспалительного процесса в эндометрии и стойкий эффект после лечения. Применение суппозиториев Суперлимф® 25 ЕД в качестве комплексной терапии ХЭ приводит к увеличению чувствительности к антибиотикотерапии и уменьшению времени излечения женщин. Таким образом, локальная цитокиноterapia может быть рекомендована для терапии эндометриозов.

Необходимы надежные клинические исследования, способные продемонстрировать улучшение исходов беременности после лечения вирусных эндометритов, важность выявления в том числе ВГЧ-6 в эндометрии у женщин с ПНИ и/или необъяснимым бесплодием, поскольку это может повысить успешность исходов беременности до 40% [18].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Kimura F, Takebayashi A, Ishida M et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45 (5): 951–60. DOI: 10.1111/jog.13937
- Puente E, Alonso L, Laganà AS et al. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril* 2020; 13 (4): 250–6. DOI: 10.22074/ijfs.2020.5779
- Drizi A, Djokovic D, Laganà AS, van Herendael B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. *Current insights and future directions. Prz Menopauzalny* 2020; 19 (2): 90–100. DOI: 10.5114/pm.2020.97863
- Song D, Feng X, Zhang Q et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod Biomed Online* 2018; 36: 78–83. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.09.008
- Михалев С.А., Бабиченко И.И., Шахпазян Н.К. и др. Роль урогенитальной инфекции в развитии спонтанных преждевременных родов. *Проблемы репродукции*. 2019; 25 (2): 93–9. DOI: 10.17116/repro20192502193
[Mikhaleva S.A., Babichenko I.I., Shakhpazyan N.K. et al. The role of urogenital infection in the development of spontaneous preterm birth. *Reproduction problems*. 2019; 25 (2): 93–9. DOI: 10.17116/repro20192502193 (in Russian).]
- Cicinelli E, Matteo M, Trojano G et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol* 2018; 79. DOI: 10.1111/aji.12782
- Zargar M, Ghafourian M Nikbakht R et al. Evaluating Chronic Endometritis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and Immunohistochemistry. *J Minim Invasive Gynecol* 2020; 27 (1): 116–21. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.02.016
- Liu Y, Chen X, Huang J et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril* 2018; 109: 832–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022
- Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril* 2017; 108 (2): 289–295.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.016
- Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D et al. Chronic endometritis, a common disease hidden behind endometrial polyps in premenopausal women: first evidence from a case-control study. *J Minim Invasive Gynecol*. Published Online: January 29, 2019. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.01.012
- Peric A, Weiss J, Vulliamoz N et al. Bacterial Colonization of the Female Upper Genital Tract. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (14): 3405. DOI: 10.3390/ijms20143405
- Hansen LK, Becher N, Bastholm S et al. The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 102–8. DOI: 10.1111/aogs.12296
- Chen C, Song X, Wei W et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun* 2017; 8: 875. DOI: 10.1038/s41467-017-00901-0
- Molina NM, Sola-Leyva A, Saez-Lara MJ et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? *Biomolecules* 2020; 10 (4): 593. DOI: 10.3390/biom10040593
- Lax SF. Endometritis: Rare disease with clinical importance? *Pathologie* 2016; 37 (6): 521–5. DOI: 10.1007/s00292-016-0237-x
- Marci R, Gentili V, Bortolotti D et al. Presence of HHV-6A in Endometrial Epithelial Cells from Women with Primary Unexplained Infertility. *PLoS One* 2016; 11 (7): e0158304. DOI: 10.1371/journal.pone.0158304
- Komaroff AL, Phan T, Flamand L, Pellett PE. Summary of the 9th international conference on human herpesviruses 6 and 7 (HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7). *J Med Virol* 2016; 88 (12): 2038–43. DOI: 10.1002/jmv.24561
- Coulam CB, Bilal M, Salazar Garcia MD et al. Prevalence of HHV-6 in endometrium from women with recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol* 2018; 80 (1): e12862. DOI: 10.1111/aji.12862
- Mamedaliev NM, Kurmanova AM, Moshkalova GN, Kim V. Local immunity status in patients with miscarriages and herpetic infection. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32 (Suppl. 2): 45–6. DOI: 10.1080/09513590.2016.1232772
- Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Михалев С.А. и др. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом. *Архив патологии*. 2017; 79 (6): 22–9. DOI: 10.17116/patol201779622-29
[Mikhaleva L.M., Boltovskaya M.N., Mikhalev S.A. et al. Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects. *Arkhiv patologii*. 2017; 79 (6): 22–9. DOI: 10.17116/patol201779622-29 (in Russian).]
- Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Семенова И.В. и др. Клинико-иммунологические критерии эффективности нуклеоспермата натрия в лечении хронического эндометрита у пациенток с бесплодием и папилломавирусной инфекцией. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 76 (3): 27–30. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-3-27-30
[Proshin S.N., Glushakov R.I., Semenova I.V. et al. Clinical and immunological efficiency of sodium nucleospermate in treating chronic endometritis and infertility complicated by HPV infection. *Ekspierimental'naiia i klinicheskaiia farmakologiia*. 2013; 76 (3): 27–30. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-3-27-30 (in Russian).]
- Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nikas Y et al. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series. *BMC Womens Health* 2018; 18: 197. DOI: 10.1186/s12905-018-0688-8
- Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S et al. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril* 2018; 110 (3): 344–50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012
- Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2020; 9: 16–25. DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.16-25
[Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Semenov P.A. Chronic endometritis: pathogenesis, diagnosis, management and associated infertility. *Klinicheskaiia i eksperimental'naiia morfologiia*. 2020; 9 (2): 16–25. DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.16-25 (in Russian).]
- Fukui A, Funamizu A, Fukuhara R, Shibahara H. Expression of natural cytotoxicity receptors and cytokine production on endometrial natural killer cells in women with recurrent pregnancy loss or implantation failure, and the expression of natural cytotoxicity receptors on peripheral blood natural killer cells in pregnant women with a history of recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43 (11): 1678–86. DOI: 10.1111/jog.13448

26. Nazarenko TA, Kalinina EA, Knyazeva EA et al. The role of abnormal hypermethylation of the HOXA10 and HOXA11 promoters in implantation failures in IVF programs. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35 (Suppl. 1): 31–4. DOI: 10.1080/09513590.2019.1632087
27. Negishi Y, Shima Y, Takeshita T, Morita R. Harmful and beneficial effects of inflammatory response on reproduction: sterile and pathogen-associated inflammation. *Immunol Med* 2020; p. 1–18. DOI: 10.1080/25785826.2020.1809951
28. Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A et al. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril* 2019; 112 (1): 162–73e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.004
29. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75 (1): 13–22.
30. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N et al. Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis. *In Vivo* 2019; 33 (2): 515–21. DOI: 10.21873/invivo.11504
31. Vitagliano A, Saccardi C, Litta PS, Noventa M. Chronic endometritis: really so relevant in repeated IVF failure? *Am J Reprod Immunol* 2017; 78. DOI: 10.1111/aji.12758
32. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol* 2017; 78: e12719. DOI: 10.1111/aji.12719
33. Canumalla SA, Blakemore JK, Grifo J, Keefe D. What is the most effective treatment for endometritis in women undergoing assisted reproductive technology? *Fertil Steril* 2019; 112. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.961
34. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2018; 110 (1): 103–112.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017
35. Zhang Y, Xu H, Liu Y et al. Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone. *Am J Reprod Immunol* 2019; 82 (5): e13177. DOI: 10.1111/aji.13177
36. Кореева Н.В., Доброхотова Ю.Э. Локальная цитокиноterapia в гинекологической практике (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013; 4: 21–6. [Koreeva N.V., Dobrohotova Ju.E. Lokal'naja citokinoterapija v ginekologicheskoj praktike (obzor literatury). *Problemy reprodukcii*. 2013;4: 21–6 (in Russian).]
37. Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., Шарипова Р.И. и др. Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2015; 5: 102–5. [Mal'ceva L.I., Smolina G.R., Sharipova R.I. et al. Hronicheskij jendometrit v praktike akushera-ginekologa. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2015; 5: 102–5 (in Russian).]
38. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2019; 9: 139–46. DOI: 10.18565/aig.2019.9.139-146 [Dikke G.B., Ostromenskij V.V. Narushenie immunnogo statusa pri hronicheskom jendometrite i opyt ego korrekcii posredstvom lokal'noj citokinoterapii. *Akusherstvo i ginekologija*. 2019; 9: 139–46. DOI: 10.18565/aig.2019.9.139-146 (in Russian).]
39. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И. и др. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2019; 5: 125–32. DOI: 10.18565/aig.2019.5.125-132 [Dobrohotova Ju.E., Gankovskaja L.V., Borovkova E.I. et al. Modulirowanie lokal'noj jekspressii faktorov vrozhdennogo immuniteta u pacien-tok s hronicheskim jendometritom i besplodiem. *Akusherstvo i ginekologija*. 2019; 5: 125–32. DOI: 10.18565/aig.2019.5.125-132 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru

Токтар Лилия Равильевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: toktarly@yandex.ru

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир., зав. лаб. клинической морфологии ФГБНУ НИИМЧ. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Семенов Павел Александрович – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: x.pavel.semenov.x@gmail.com

Орехов Роман Евгеньевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: romanorekhovv@ya.ru

Лагутина Елена Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: lagutina_e.v@mail.ru

Силантьева Елена Сергеевна – д-р мед. наук, зам. глав. врача по реабилитации клинического госпиталя «Лапино». E-mail: essdotor@yandex.ru

Victor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru

Lilija R. Toktar – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia. E-mail: toktarly@yandex.ru

Liudmila M. Mihaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAN, Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Pavel A. Semenov – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: x.pavel.semenov.x@gmail.com

Roman E. Orehov – Assistant, People's Friendship University of Russia. E-mail: romanorekhovv@ya.ru

Elena V. Lagutina – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: lagutina_e.v@mail.ru

Elena S. Silantyeva – D. Sci. (Med.), Clinical Hospital "Lapino". E-mail: essdotor@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Контрацепция с фолатами и клиническая практика

В.Н. Прилепская[✉], Л.Л. Бостанджян

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

[✉]v_prilepskaya@oparina4.ru

Аннотация

Со времен «первой таблетки» произошла значительная эволюция гормональной контрацепции: появились низко- и микродозированные препараты, созданы препараты с компонентами, максимально приближенными к эндогенным гормонам, появились новые режимы дозирования и пути введения контрацептивов. Современные комбинированные оральные контрацептивы не только применяются для предотвращения нежелательной беременности, но и широко используются для лечения ряда гинекологических и негинекологических заболеваний. В последние годы разработаны два новых комбинированных оральных контрацептива с добавлением фолатов. Основная цель добавления фолатов в контрацептивы – профилактика пороков развития плода, которая обеспечивается повышением уровня фолатов в организме женщин репродуктивного возраста на фоне контрацепции и после ее отмены.

Ключевые слова: контрацепция, дроспиренон, фолаты, профилактика дефектов нервной трубки.

Для цитирования: Прилепская В.Н., Бостанджян Л.Л. Контрацепция с фолатами и клиническая практика. Гинекология. 2020; 22 (6): 101–107. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200585

Expert Lecture

Folate contraception and clinical practice

Vera N. Prilepskaya[✉], Lana L. Bostandzhian

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

[✉]v_prilepskaya@oparina4.ru

Abstract

Since the "first pill", there has been a significant evolution of hormonal contraception: low- and micro-dose drugs have appeared, drugs with components as close as possible to endogenous hormones have been developed, new dosage regimens and routes of contraceptive administration have been created. Modern combined oral contraceptives are not only used to prevent unwanted pregnancies, but are also widely used to treat a number of gynecological and non-gynecological diseases. In recent years, two new combined oral contraceptives with folate supplementation have been developed. The main purpose of adding folate to contraceptives is the prevention of fetal malformations, which is ensured by an increase in the level of folate in the body of women of reproductive age against the background of contraception and after its withdrawal.

Key words: contraception, drospirenone, folates, prevention of neural tube defects.

For citation: Prilepskaya V.N., Bostandzhian L.L. Folate contraception and clinical practice. Gynecology. 2020; 22 (6): 101–107. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200585

Гормональные контрацептивы, содержащие синтетические аналоги половых стероидов, во всем мире считаются самым эффективным и популярным методом предохранения от нежелательной беременности. Создание и разработка все более современных методов гормональной контрацепции является важным шагом в развитии репродуктивной медицины. Более 100 млн женщин в мире используют гормональную контрацепцию в настоящее время. В последние годы число женщин, желающих использовать современные методы контрацепции, растет, однако остается много людей, которые не имеют доступа к информации о существующих методах и правилах их применения. Отказ от использования гормональных контрацептивов зачастую обусловлен боязнью развития побочных эффектов и наличием существующих мифов.

Из истории контрацепции известно, что в 1957 г. Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США – FDA одобрен первый комбинированный оральный контрацептив (КОК) Enovid для лечения невынашивания беременности и нарушений менструального цикла. Затем, в 1960 г., FDA впервые одобрило применение его для контрацепции. Уже с начала 1970-х годов КОК эмпирически использовались не только с целью предохранения от нежелательной беременности, но и входили в схемы лечения таких состояний, как акне, тяжелые формы предменструального синдрома (ПМС) и др. [1].

Со времен «первой таблетки» произошла значительная эволюция гормональной контрацепции: появились низко- и микродозированные препараты, созданы препараты с компонентами, максимально приближенными к эндогенным гормонам, появились новые режимы дозирования и пути введения контрацептивов. Все это привело к значительному уменьшению частоты побочных эффектов и существенно повысило использование гормональной контрацепции.

В последние годы разработаны новые КОК с добавлением фолатов.

Добавление фолатов в состав КОК – инновационная, актуальная во всем мире идея для ликвидации относительного дефицита фолатов, который у российских женщин наблюдается в 85% случаев [2].

Фолаты – это собирательное название группы веществ как натурального, так и синтетического происхождения, к которым относятся фолиевая кислота и ее химические производные. При поступлении в организм фолиевая кислота и другие фолаты выполняют одинаковые функции, превращаясь в биологически активные вещества – дигидрофолат и тетрагидрофолат, которые участвуют в обмене веществ. К сожалению, даже в развитых странах 90% женщин репродуктивного возраста имеют недостаточный уровень фолатов. Это не только риск развития дефектов нервной трубки (ДНТ) у плода во время беременности, но и ряд других негативных эффектов, которые могут в конечном итоге привести к развитию или хронизации ряда заболеваний. Одним из таких эффектов является повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) [1].

Необходимо учитывать, что уровень фолатов в сыворотке крови не отражает действительный фолатный статус. Содержание фолатов в сыворотке показывает недавнее поступление фолатов в организм, концентрация изменяется сразу после приема фолатов. Содержание фолатов в эритроцитах изменяется медленно, так как фолаты поступают в эритроциты во время гемопоза и циркулируют в организме около 120 дней. Дефицит фолиевой кислоты и витаминов группы В, а также дефекты в генах фолатного обмена, обуславливающие сниженную активность соответствующих ферментов, приводят к избыточному накоплению ГЦ в крови и нарушению процесса метилирования в клетке.

ГЦ – это серосодержащая аминокислота, не входящая в состав белка и не поступающая в организм с пищей,

а образующаяся как промежуточный продукт обмена метионина (аминокислоты в составе животных продуктов), который повреждает эндотелий сосудов. ГЦ входит в число 8 незаменимых аминокислот, необходимых организму человека для синтеза белка. ГЦ постоянно образуется, но его избыток может обратно превратиться в метионин. Метаболизм ГЦ (рис. 1) происходит внутри клеток при участии нескольких ферментов (метилентетрагидрофолатредуктазы – МТГФР, метионинсинтазы, метилтрансферазы, цистатионсинтазы и др.) и их кофакторов – витаминов В₁, В₆, В₁₂, фолиевой кислоты [3].

ГЦ обладает выраженным токсическим действием, есть сведения о том, что повышение уровня ГЦ в крови имеет выраженный атерогенный и тромбофилический эффект, поскольку ведет к повреждению эндотелия, обнажению субэндотелиального матрикса и гладкомышечных клеток, что в конечном итоге способствует развитию атеросклероза сосудов и тромбоза [4]. Гипергомоцистеинемия может быть независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, в высоких концентрациях ГЦ оказывает токсическое действие на клетки трофобласта, из которых формируется плацента, вызывая их гибель. По результатам многоцентрового международного исследования, применение фолатов снижает уровень ГЦ в сыворотке крови примерно на 25%.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (2015 г.) нормализация уровня ГЦ возможна при достижении уровня фолатов выше 14 нг/мл в сыворотке крови и 906 нмоль/л в эритроцитах [1].

Фолаты играют ключевую роль в профилактике ДНТ у эмбриона/плода. Процесс нейруляции завершается через 24–28 дней после зачатия, что соответствует акушерским срокам беременности 5/6 недель [5].

Женщины в России часто игнорируют прегравидарную подготовку. Они становятся на учет по беременности в женские консультации или медицинские центры, где получают витаминные комплексы, но в сроки, когда аномалии нервной трубки уже могли сформироваться. Консультирование в отношении КОК с фолатами позволяет повысить осведомленность женщин, нуждающихся в контрацепции, о необходимости приема фолатов до зачатия как важной составляющей прекоцепционной подготовки.

ДНТ – это группа врожденных пороков развития плода, формирующихся в течение первых недель эмбрионального развития. ДНТ формируются, когда нервная трубка не закрывается полностью в течение первых 28 дней после зачатия, т.е. когда женщина еще не знает, что она беременна.

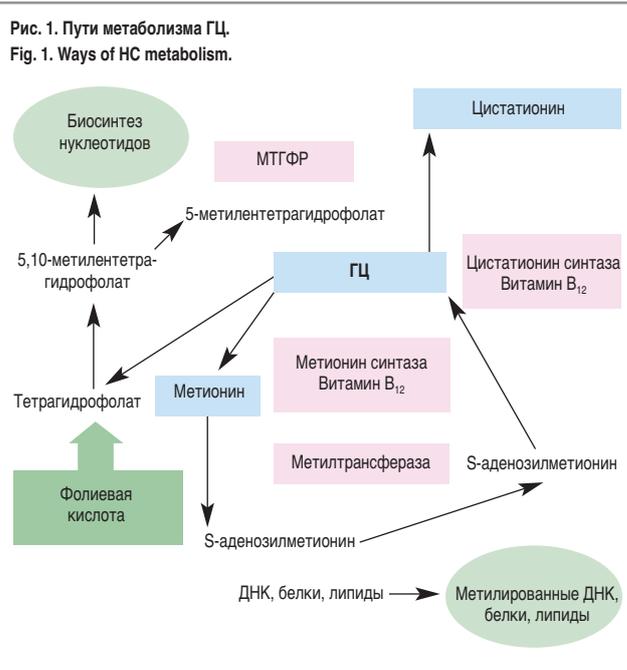
В мире ежегодно более 300 тыс. детей рождаются с расщелиной позвоночника и анэнцефалией. ДНТ являются наиболее распространенными врожденными дефектами, уступая только врожденным сердечным аномалиям, и одной из причин как заболеваемости, так и смертности новорожденных [6, 7].

Закономерно возникает вопрос: как снизить заболеваемость ДНТ?

Установлено, что применение фолатных добавок в период зачатия в значительной степени снижает риск развития ДНТ. Доказано, что риск возникновения ДНТ снижается при повышении концентрации фолатов в крови. Так как фолаты участвуют в реализации ряда незаменимых функций организма, они способствуют нормальному развитию и внутриутробному росту плода. Риск беременности, осложненной ДНТ, снижается при повышении уровня фолатов в эритроцитах. Концентрация фолатов в эритроцитах 906 нмоль/л и более (400 нг/мл) ассоциирована с очень низким риском ДНТ (0,8 на 1 тыс. новорожденных); рис. 2 [8, 9].

Рекомендации по использованию фолатных добавок в период до зачатия

Многие организации здравоохранения рекомендуют использовать фолатные добавки до и во время беременности. В США, согласно существующим рекомендациям, все женщины, планирующие беременность или способные забере-



менеть, должны принимать добавки фолиевой кислоты в дозе 400–800 мкг. Прием добавок фолиевой кислоты следует начинать за 1 мес и более до зачатия и продолжать ежедневно на протяжении первых 2–3 мес беременности [10]. Государственные органы стран Европы и/или национальные общества рекомендуют использование добавок фолиевой кислоты в период зачатия в дозе 400 мкг ежедневно на протяжении 1 мес и более до зачатия и в течение первых 3 мес беременности [11]. В 2006 г. Y. Lamers и соавт. предложили увеличить рекомендованный период применения добавок фолиевой кислоты с 4 до 12 нед и более с целью достижения максимального снижения риска ДНТ [12]. В США и большинстве стран Европы государственные органы рекомендуют прием добавок фолиевой кислоты в дозе 4–5 мг/сут женщинам, имеющим беременность с ДНТ в анамнезе [11, 13].

Вместе с тем почти во всех европейских странах, за исключением Нидерландов, обнаружено, что лишь минимальное количество женщин принимают пищевые добавки с фолиевой кислотой в течение всего рекомендованного периода до и после зачатия. Самый высокий уровень применения фолатов до и после зачатия отмечен в Нидерландах, Швейцарии, Венгрии и Норвегии (30–51% женщин). Чрезвычайно низкий уровень применения – менее 10% – во Франции, Германии и Италии (специальный отчет EUROCAT, 2009).

Лишь незначительная часть россиян готовы принимать витаминные добавки (рис. 3). По некоторым данным, только 3% россиян регулярно употребляют биологически

Рис. 3. Население, регулярно употребляющее БАД (%) [14, 15].
Fig. 3. Population which regularly consume DS (%) [14, 15].



Рис. 4. Снижение риска развития ДНТ в зависимости от концентрации фолатов в эритроцитах.
Fig. 4. Reducing the risk for NTD development depending on the concentration of folate in erythrocytes.

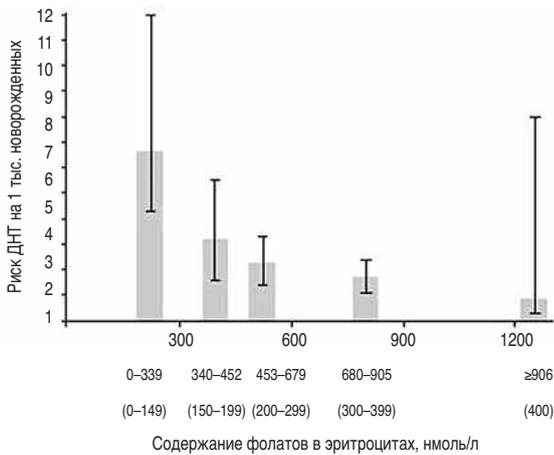
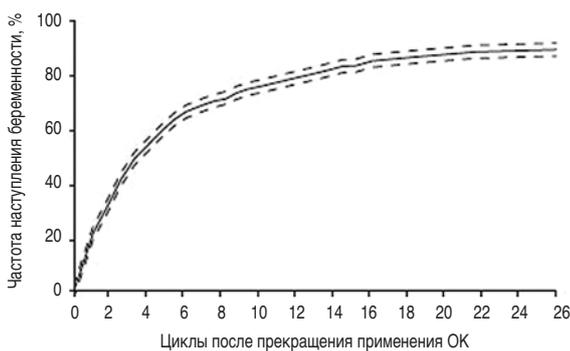


Рис. 5. Частота наступления беременности после прекращения применения КОК.
Fig. 5. Rate of pregnancy after withdrawal of COC.



Примечание. Данные представлены в виде точечной оценки (сплошная линия) с верхним и нижним 95% доверительным интервалом (пунктирная линия) и относятся к женщинам, которые точно отменили прием КОК в связи с планированием беременности (n=2064).

Note. Data are presented as a point estimate (solid line) with upper and lower 95% confidence intervals (dashed line) and refer to women who accurately discontinued COCs due to pregnancy planning (n=2064).

активные добавки (БАД) [14]. Следовательно, эта стратегия нормализации уровня фолатов в организме не является путем к успеху в достижении оптимального уровня фолатов в организме женщин репродуктивного возраста.

Восполнить дефицит фолатов могли бы обогащенные (фортифицированные) пищевые продукты, в состав которых дополнительно вводятся эти вещества в повышенном количестве. Такие продукты должны быть безопасны и обладать оздоровительным эффектом, поэтому нормы добавок строго регламентированы. В случае с массовым питанием в одной усредненной порции должно содержаться от 15 до 50% суточной потребности в веществах, которыми обогащен продукт. Фортифицируют в основном продукцию ежедневного потребления – хлеб, выпечку, напитки. В ряде стран фортификация продуктов предпринимается на государственном уровне. Однако оценить успех такой стратегии довольно трудно в силу целого ряда причин. Это весьма разнообразные условия жизни женщин, отличия в пищевом поведении женщин, не желающих употреблять большое количество мучных продуктов, и многое другое [16].

Таким образом, несмотря на внедрение в последние годы методов повышения уровня фолатов в период зачатия – употребление пищи, богатой фолатами, обогащение продуктов питания и использование фолатных добавок, – значительного снижения частоты возникновения ДНТ не произошло.

Эти данные подтвердили необходимость создания дополнительных стратегий, которые обеспечили бы достаточный уровень потребления фолатов у женщин репродуктивного возраста с целью снижения ДНТ [7, 13, 17].

На совещании FDA в 2003 г. выдвинуто предположение, что КОК могут служить обоснованным методом доставки фолатных добавок женщинам детородного возраста [18–21].

Согласно результатам международного исследования прием ОК с Метафолином способен снизить частоту ДНТ на 23,7–31,4% по сравнению с приемом обычных ОК. Поскольку беременность может наступить на фоне приема ОК или вскоре после их отмены, добавление в препарат Метафолина способно снизить риск ДНТ у плода (American Society for Reproductive Medicine, 2010, Denver). В результате другого международного исследования у здоровых женщин, нуждающихся в контрацепции, прием этинилэстрадиола (20 мкг), или дроспиренона (3 мг), или левомефолата кальция (0,451 мг) обеспечивает клинически значимое повышение фолатов в организме, снижение уровня ГЦ в плазме, хорошо переносится [22]. Однако дело не только в профилактике ДНТ. Достаточный уровень фолатов в организме необходим для поддержания нормогомоцистеинемии. Повышение ГЦ способствует увеличению коагуляционного потенциала и несет, таким образом, риски для соматического здоровья. Кроме того, высокий уровень ГЦ повышает инсулинорезистентность и риск развития сахарного диабета 2-го типа.

В настоящее время в Европе и России средства современной контрацепции, содержащие дроспиренон, занимают особое место ввиду их эффективности, инновационных, профилактических и лечебных возможностей. Это связано с тем, что дроспиренон (производное спиронолактона) обладает гестагенным, антиандрогенным, антиминералокортикоидным эффектами. В этой связи помимо контрацептивных свойств препараты, содержащие дроспиренон, используют для лечения ряда заболеваний, что нашло отражение в инструкциях по их применению. В частности, антиандрогенный эффект определяет возможность применения препаратов при таком заболевании, как акне, которое широко распространено среди подростков. Им страдают от 59 до 95% молодых девушек. Как правило, на I этапе заболевания на коже появляются так называемые комедоны, которые затем превращаются в папуло-пустулезные образования с наличием невоспалительных и воспалительных элементов. Следующим его этапом является образование узелков, болезненных при пальпации. В последующем, как осложнение процесса, могут формироваться экссудативные свищевые ходы. Ключевую роль в развитии акне, как известно, играют андрогены, в частности гиперандрогения. Андрогены, воздействуя на волосяные фолликулы и



сальные железы, индуцируют продукцию кожного сала, которое затем может инфицироваться и колонизироваться в камедонах бактериями, вследствие чего возникает воспалительная реакция на коже. Происходит нарушение процесса кератинизации, закупорка сальных желез. Могут произойти разрыв камедона и воспаление [23].

По результатам исследования, проведенного у 67 женщин в возрасте от 16 до 32 лет с акне 1–2-й степени тяжести, применявших Джес® (43 человека) и Джес® Плюс (24 человека) в течение 3 циклов, показано, что полное клиническое излечение наблюдалось у 45% женщин, значительное улучшение – у 37%, и у 18% пациенток улучшилось состояние кожи (рис. 6) [24].

Для женщин, а тем более подростков их внешний вид чрезвычайно важен, поэтому прием препаратов с антиандрогенным эффектом – это один из вариантов решения проблемы. Распространенность акне среди взрослого населения растет и наблюдается уже у 54% женщин старше 25 лет. Заболевание является хроническим, рецидивирующим и требует длительного комплексного воздействия. Современный тип питания женщин оказывает дополнительное неблагоприятное воздействие, способствует увеличению распространенности акне. Предпочтительно выбирать методы контрацепции, способные оказывать комплексное влияние на механизм развития акне. Уровень фолатов может иметь значение при лечении акне. Со стороны кожи фолатная недостаточность ведет к снижению регенеративной функции кожи и слизистых, поседению и поредению волос, ломкости ногтей, нарушению пигментации [25].

Кроме того, КОК, содержащие дроспиренон, демонстрируют благоприятный профиль эффективности при отечной форме ПМС и предменструального дисфорического расстройства. ПМС характеризуется проявлением физических и психоэмоциональных симптомов, которые начинают проявляться за 2 нед до наступления очередной менструации. По разным данным, 50–80% женщин репродуктивного возраста отмечают те или иные предменструальные симптомы. У 20% из них проявления могут быть достаточно серьезными и существенно ухудшать общее самочувствие и качество жизни, что позволяет поставить диагноз ПМС [26]. Самые тяжелые проявления, как правило, эмоциональные и поведенческие: раздражительность, лабильность настроения, подавленность или, наоборот, беспокойство, импульсивность, агрессия, чувство «потери контроля над собой», повышенная утомляемость, невозможность сосредоточиться и снижение концентрации. Физические проявления: вздутие живота, боли в молочных железах, мышцах, суставах и изменение пищевого поведения (повышение аппетита и особые вкусовые пристрастия). У конкретной женщины могут отмечаться один выраженный симптом или комбинация нескольких симптомов, но их характер обычно устойчив в течение большинства менструальных циклов. Тяжелые формы ПМС получили название «предменструально-дисфорический синдром», кото-

рый встречается у 3–8% женщин репродуктивного возраста [27].

Решающее значение в генезе симптомов ПМС принадлежит не уровню половых гормонов, который не отличается от такового у здоровых женщин, а гормональным колебаниям в течение менструального цикла и повышенной чувствительности к прогестерону, что обусловлено нарушением функции важнейших нейротрансмиттеров, особенно γ -аминомасляной кислоты и серотонина. Наряду с этим важное место в объяснении патогенеза ПМС занимает нарушение водно-солевого обмена, который, в частности, регулируется ренин-ангиотензин-альдостероновой системой. В средней лютеиновой фазе, когда симптомы наиболее выражены, отмечается достаточно высокий уровень как эстрогенов, так и прогестерона, оказывающих значительное модулирующее влияние на эту систему. Эндогенные эстрогены стимулируют синтез ангиотензиногена в печени, в результате чего увеличивается уровень ангиотензина II, который, в свою очередь, усиливает выработку альдостерона в коре надпочечников, а значит, реабсорбцию натрия в почках, потерю калия и, как результат, задержку воды у предрасположенных к таким нарушениям женщин. Однако благодаря механизму отрицательной обратной связи у здоровых молодых женщин это приводит к снижению секреции ренина в почках, поэтому повышение ангиотензина II и альдостерона незначительно.

Кроме того, в норме эндогенный прогестерон действует как антагонист рецепторов альдостерона в почках и тем самым снижает минералокортикоидный эффект эндогенных эстрогенов. Нарушение регуляции этих процессов у пациенток с ПМС приводит к появлению в середине лютеиновой фазы симптомов, обусловленных задержкой жидкости: отеками лица, кистей рук, голеней и стоп; вздутию живота (метеоризму), запорам; нагрубанию и болезненности молочных желез; некоторому повышению уровня артериального давления, обусловленному увеличением объема циркулирующей крови. Дроспиренон блокирует связывание альдостерона с рецепторами в почках, препятствует задержке натрия и воды в организме и предотвращает такие эффекты, вызванные эстрогенами, как увеличение массы тела, нагрубание молочных желез.

Джес® и Джес® Плюс – пероральные контрацептивы с зарегистрированным лечебным показанием «контрацепция и лечение тяжелой формы ПМС». Помимо того что препараты содержат дроспиренон с антиминералокортикоидным и антиандрогенным свойствами и длительным периодом полувыведения, они принимаются в режиме 24/4. В отличие от других низкодозированных КОК с традиционным режимом приема 21/7, когда симптомы ПМС во время перерыва рецидивируют, эти препараты благодаря режиму приема 24/4 способствуют более значительному подавлению функции яичников и снижению эндогенных колебаний уровней гормонов [28]. Благоприятный профиль эффективности препаратов для лечения ПМС/предменструального дисфорического расстройства подтвержден в достаточно крупных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях [29, 30]. Выявлено, что у женщин с высоким потреблением витаминов группы В риск развития ПМС снижается на 25–35%. В связи с этим появление дроспиренонсодержащего КОК с добавлением Метафолина трудно переоценить.

Фолаты играют важную роль в обеспечении благополучия в психоэмоциональной сфере. У людей с дефицитом фолатов возможно развитие симптомов, характерных для депрессии. Влияние дефицита фолатов на нервную систему еще в 1961 г. в эксперименте подтвердил американский гематолог Виктор Герберт, который в течение нескольких месяцев испытал диету, не содержащую фолиевую кислоту. В конце эксперимента у него развились депрессия, бессонница, раздражительность, утомляемость, невнимательность, которые прекратились уже через 48 ч после употребления препаратов фолиевой кислоты [31, 32]. Исходя из крайне негативного влияния дефицита фолатов на эмоции и настроение,



ДЖЕС® ПЛЮС: контрацепция с заботой о здоровье женщины и ее будущих детях



Надежная контрацепция (даже при пропуске приема таблетки*)³, а также:

- Лечение акне средней степени тяжести²
- Лечение тяжелой формы предменструального синдрома²
- В каждой таблетке – рекомендованная суточная доза фолатов для женщин репродуктивного возраста^{2,4}

Плюс 451 мкг Метафолина¹ каждый день



Джес® Плюс

Лекарственная форма: набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Каждая таблетка с комбинацией действующих веществ содержит в качестве действующего вещества дроспиренон (микронизированный) 3,000 мг; этинилэстрадиол (микронизированный) 0,020 мг; кальция левомефолат [Метафолин®] (микронизированный) 0,451 мг. Каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит кальция левомефолат [Метафолин®] (микронизированный) 0,451 мг. **Показания к применению.** Контрацепция, предохранительная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; контрацепция и лечение угревой сыпи (акне vulgaris) средней степени тяжести; контрацепция у женщин с дефицитом фолатов; контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). **Противопоказания.** Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения – в настоящее время или в анамнезе; состояния, включающие резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; печеночная недостаточность; тяжелые острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб); совместное применение с противоязвенными препаратами прямого действия (ПППД), содержащими омепразол, пантопразол, дасабипрол или комбинацию этих веществ; тяжелая (или острая) почечная недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них; кровотечения из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность или непереносимость дроспиренона, этинилэстрадиола, кальция левомефолата или любого из вспомогательных веществ препарата Джес® Плюс. **С осторожностью.** Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии; курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, несложные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбоз, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников); **Другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения:** сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен, наследственный ангионевротический отек, гипертриглицеридемия; заболевания печени легкой и средней степени тяжести в анамнезе при нормальных показателях функциональных проб печени; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха или зуд, связанные с холестазом, холестаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама), послеродовый период. **Способ применения:** Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема таблеток из предыдущей упаковки. Подробная информация о способе применения, включая информацию о действиях в случае пропуска дозы, содержится в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Побочное действие.** Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщалось в связи с применением препарата Джес®, следующие: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные (циклические) маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неясного генеза. Также часто отмечались: перепады настроения, головная боль, болезненность молочных желез, отсутствие менструальноподобного кровотечения. **Регистрационный номер:** ЛП-001189, актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. **Производитель:** Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

Материал предназначен только для специалистов здравоохранения.

Реклама

АО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7(495)234-20-00
www.bayer.ru
PP-YZP-RU-0128-1

* Если опоздание в приеме розовой таблетки составило менее 24 часов.
1. Левомефолат кальция (Метафолин®) зарегистрирован и поставляется компанией Merck KGaA, Швейцария. Метафолин® зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джес® Плюс, версия от 10.03.2020 г. (При правильном применении препарата индекс Перля составляет <1). 3. Klipping C, Duijkers I, Trummer D, et al. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. Contraception, 2008 Jul;78(1):16-25. Plus erratum Contraception 2008, 78: 350. 4. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Special Report: Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe, December 2009.

способного усугублять состояние женщин с предменструальными расстройствами, можно предположить у них положительный эффект от приема КОК, содержащих фолаты.

Таким образом, в противоположность подходу, связанному с обогащением продуктов питания, который охватывает всю популяцию, добавление фолатов в КОК представляет собой более целенаправленный подход. Обогащение фолатами КОК дает лечащим врачам уникальную возможность консультирования, позволяя подчеркнуть пользу применения фолатов у женщин, которые пока не планируют беременность или которые не осведомлены о пользе фолатов [33, 34]. Восполнение дефицита фолатов за счет суточной дозы Метафолина в составе КОК может способствовать снижению проявления психоэмоциональных симптомов ПМС и тем самым создавать дополнительные преимущества при выборе КОК.

Немаловажно, что у 21,1% обследованных женщин из тех, кто раньше использовал КОК, беременность наступала уже в 1-м цикле после прекращения использования КОК, у 45,7% – в 3-м цикле отмены КОК [33, 34]. При этом фолатный статус в организме женщины сохраняется на оптимальном уровне в течение ближайших 3 мес [18, 19].

Таким образом, в настоящее время, принимая только контрацептивы с фолатами, без других фолатных добавок, женщина может получать достаточную дозу фолатов для сохранения собственного здоровья, а также последующего зачатия здорового ребенка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Rogers LM, Cordero AM, Pfeiffer C et al. Global folate status in women of reproductive age: a systematic review with emphasis on methodological issues. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1431 (1): 35–57.
- Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13 (2): 5–15. [Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S. et al. Micronutrient provision and women's health: intellectual analysis of clinicoepidemiological data. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2014; 13 (2): 5–15 (in Russian).]
- Макаров О.В., Керчелаева С.Б., Озолиня Л.А. Приобретенные и наследственные факторы тромбофилии в развитии осложненной беременности. М., 2006. [Makarov O.V., Kerchelaeva S.B., Ozolinia L.A. Acquired and hereditary factors of thrombophilia in the development of pregnancy complications. Moscow, 2006 (in Russian).]
- Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Клин. медицина*. 2001; 6: 7–14. [Mukhin N.A., Moiseev S.V., Fomin V.V. Gipergomotsisteinemiia kak faktor riska razvitiia zabolevaniĭ serdечно-sosudistoi sistemy. *Klin. meditsina*. 2001; 6: 7–14 (in Russian).]
- Liu H, Huang GW, Zhang XM et al. Folic Acid supplementation stimulates notch signaling and cell proliferation in embryonic neural stem cells. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 47 (2): 174–80.
- Botto LD et al. *N Engl J Med* 1999; 341 (20): 1509–19.
- Arya R et al. *J Neonatol* 2006; 20 (4): 316–26.
- Brown J. *Nutrition through the life cycle*. 3rd ed. 2008.
- Daly LE et al. *JAMA* 1995; 274: 1698–1702.
- USPSTF. *Ann Intern Med* 2009; 150 (9): 626–31.
- EUROCAT. <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-3rdEd-Part-IIA.pdf>
- Lamers Y et al. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (1): 156–61.
- Cheschier N. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83 (1): 123–33.
- Джиландзе Н.М., Иванова Л.А. Использование биологически активных добавок студентами вузов. *Медицина. Гигиена. Физиология. Биохимия*. 2015; 1: 5–9. [Dzhilandze N.M., Ivanova L.A. Ispol'zovanie biologicheskii aktivnykh dobavok studentami vuzov. *Meditsina. Gigiena. Fiziologiya. Biokhimiia*. 2015; 1: 5–9 (in Russian).]
- Bailey RL et al. *Dietary supplement use in the Unites States, 2003–2006*. *J Nutr* 2011; 141 (2): 261–6.
- Centeno Tablante E, Pachón H, Guetterman HM, Finkelstein JL. Fortification of wheat and maize flour with folic acid for population health outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 7: CD012150. DOI: 10.1002/14651858.CD012150.pub2
- Прилепская В.Н., Иванова Е.В., Бостанджан Л.Л. Контрацепция с фолатами – новые возможности профилактики пороков развития плода. *Гинекология*. 2013; 15 (1): 21–4. [Prilepskaya V.N., Ivanova E.I., Bostandjan L.L. Contraceptives with folate – new possibilities for prophylaxis of fetal congenital abnormalities. *Gynecology*. 2013; 15 (1): 21–4 (in Russian).]
- De-Regil LM et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD007950.
- MMWR *Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53 (17): 362–5.
- Busby A et al. *BMJ* 2005; 330 (7491): 574–5.
- Food & Drug Administration. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/minutes/4002M1_Final.pdf
- Bart SS et al. *Contraception* 2012; 85: 42–50.
- Прилепская В.Н., Назаренко Е.Г. Контрацепция и фолаты: новые возможности профилактики и лечения. *Гинекология*. 2018; 20 (1). [Prilepskaya V.N., Nazarenko E.G. Contraception and folates: new opportunities for prevention and treatment. *Gynecology*. 2018; 20 (1) (in Russian).]
- Монахов С.А. Фолатсодержащие антиандрогенные оральные контрацептивы: дерматологические аспекты. *Гинекология*. 2016; 18 (4): 57–8. [Monakhov S.A. Folate-containing antiandrogen oral contraceptives: dermatological aspects. *Gynecology*. 2016; 18 (4): 57–8 (in Russian).]
- Монахов С.А., Иванов О.Л. Эстроген-гестагенные препараты в дерматологической практике (методическое пособие для врачей). М.: Чай Принт, 2014. [Monakhov S.A., Ivanov O. L. Estrogen-progestational drugs in dermatological practice (methodological guide for doctors). Moscow: Chai Print, 2014 (in Russian).]
- Halbreich U, Backstrom T, Eriksson E et al. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for their quantification for research studies. *Gynecol. Endocrinol* 2007; 23 (3): 123–30.
- Halbreich U, Borenstein J et al. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMD). *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl. 3): 1–23.
- Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72 (6): 414–21.
- Pearlstein T, Yonkers KA, Fayyad R, Gillespie J. Pretreatment pattern of symptom expression in premenstrual dysphoric disorder. *J Affect Disord* 2005; 85 (3): 275–82.
- Koltun W, Maloney JM, Marr J, Kunz M. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 mg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155 (2): 171–5.
- Halsted CH, Herbert V. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (4): 757–9.
- Прилепская В.Н. Контрацепция с фолатами и реальная клиническая практика. Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя». Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2018; 3–4. [Prilepskaya V.N. Kontratsepsiia s folatami i real'naia klinicheskaia praktika. Vserossiiskii nauchno-obrazovatel'nyi forum "Mat' i ditia". *Effektivnaia farmakoterapiia. Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 3–4 (in Russian).]
- Osterhues A et al. *Lancet* 2009; 374 (9694): 959–61.
- Ravin CR. *AWHONN Lifelines* 2004; 8 (1): 12–3.
- De Jong-Van, den Berg LT et al. *Am J Gynaecol Obstet* 2005; 192 (1): 121–8.
- Von Stenglin A et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15 (s1): 111–2.
- Von Stenglin A et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15 (s1): 37–8.
- Von Stenglin A et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15 (s1): 112–3.
- Cronin M et al. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (3): 616–22.
- Diefenbach K et al. *Eur Contracept Reprod Health Care* 2010; 15 (s1): 111–2.
- Thomson Wadsworth: 109–110. Daly LE et al. *JAMA* 1995; 274: 1698–702.

42. De Batlle J et al. Dietary folate intake and breast cancer risk: European prospective investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2014; 107 (1): 367.
43. Yang J et al. Interactions between serum folate and human papillomavirus with cervical intraepithelial neoplasia risk in a Chinese population-based study. *Am J Clin Nutr* 2018; 108 (5): 1034–42.
44. Faruk Abike et al. Human papilloma virus persistence and neopterin, folate and homocysteine levels in cervical dysplasias. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 209–14.
45. Dietary reference intake for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington DC: National Academy Press, 1998.
46. Debowska R, Vincent C, Kruszewski M. The Repair Effect of Folicin Reducing Skin Damage Due to Radiotherapy 15th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology.
47. Yang YM, Zhang TT, Yuan L, Ren Y. The association between the C677T polymorphism in MTHFR gene and the risk of thyroid cancer: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18 (15): 2097–101.
48. Tio M, Andrici J, Cox MR, Eslick GD. Folate intake and the risk of upper gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29 (2): 250–8.
49. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A et al. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 131 (4): 1271–81.
50. Tavani A, Malerba S, Pelucchi C et al. Dietary folates and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol* 2012; 23 (10): 2737–42.
51. Тапильская Н.И. Контрацепция с фолатами и реальная клиническая практика. Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя». Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2018; 3–4. [Tapil'skaia N.I. Kontratsepsiia s folatami i real'naia klinicheskaia praktika. Vserossiiskii nauchno-obrazovatel'nyi forum "Mat' i ditia". Effektivnaia farmakoterapiia. Akusherstvo i ginekologiya. 2018; 3–4 (in Russian).]
52. Мальшикина А.И., Фетисова И.Н., Фетисов Н.С., Гордеева А.В. Роль фолатов в репродукции. Медицинский форум. <https://www.umedp.ru/upload/iblock/e6a/e6a0a475db32ece27d7bba0185557a52.pdf> [Malyshkina A.I., Fetisova I.N., Fetisov N.S., Gordeeva A.V. Rol' folatov v reprodukcii. Meditsinskii forum. <https://www.umedp.ru/upload/iblock/e6a/e6a0a475db32ece27d7bba0185557a52.pdf> (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, зав. научно-поликлиническим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деятель науки РФ. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

Бостанджян Лана Лаврентьевна – канд. мед. наук, врач научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: Lana-bos@mail.ru

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

Lana L. Bostandzhian – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: Lana-bos@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Подготовка к родам у ВПЧ-компрометированных женщин

Л.Р. Сакания^{✉1}, А.А. Гургулия², И.М. Корсунская³¹ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;²ГБУЗ «Государственная клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;³ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия✉sakania.luiz@yandex.ru

Аннотация

На сегодняшний день вирус папилломы человека (ВПЧ) входит в число самых распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Однако данный способ передачи не является единственным. Новорожденные могут получить инфекцию при рождении от ВПЧ-положительной матери. По некоторым данным, до 79% среди суточных детей инфицируются во время родов. Не всегда результат полимеразной цепной реакции на ВПЧ у ребенка будет положительным сразу после родов, поскольку инкубационный период может занимать до 10 лет. Исследования показывают, что существует корреляция между ВПЧ-статусом матери во время беременности и после родов и риском ВПЧ-инфекции у ребенка. Применение стандартных подходов к терапии у беременных женщин ограничено. Для них существуют альтернативные методы терапии, в частности, с применением топических средств, содержащих глицирризиновую кислоту. Данное вещество давно известно своими противовирусными свойствами и может безопасно применяться как во время беременности, так и в период лактации. Собственные наблюдения за небольшой выборкой из 26 пациенток и 27 детей в течение 1,5 года показывают, что применение препарата активированной глицирризиновой кислоты за неделю до предполагаемых родов помогает предотвратить передачу вируса потомству. Также применение препарата после деструктивных методов терапии папилломатоза влагалища позволяет избежать скорых рецидивов инфекции. Полученные наблюдения требуют дальнейшего изучения. Однако безусловно можно утверждать, что пациентки с ВПЧ-положительным статусом в анамнезе должны находиться под наблюдением врача, несмотря на то что эффект от терапии препаратом активированной глицирризиновой кислоты сохраняется в течение длительного периода времени.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, глицирризиновая кислота, инфекции, передаваемые половым путем, профилактика передачи вируса папилломы человека.

Для цитирования: Сакания Л.Р., Гургулия А.А., Корсунская И.М. Подготовка к родам у ВПЧ-компрометированных женщин. Гинекология. 2020; 22 (6): 108–110. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200483

In Aid of the Clinician

Preparing for childbirth in HPV-compromised women

Luiza R. Sakaniia^{✉1}, Asida A. Gurguliia², Irina M. Korsunskaja³¹Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia;²Vorokhobov City Clinical Hospital №67, Moscow, Russia;³Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia✉sakania.luiz@yandex.ru

Abstract

Today, human papillomavirus (HPV) is one of the most prevalent sexually transmitted infections. However, this way of transmission is not the only one. Newborns can get an infection at birth from an HPV-positive mother. Some data suggest that up to 79% of day-old children can be infected during childbirth. Not always polymerase chain reaction test for HPV in a child will be positive immediately after childbirth, since the incubation period can last up to 10 years. Studies show correlation between the mother's HPV status during pregnancy and postpartum period and the child's risk for HPV infection. The standard therapy for HPV cannot be given to pregnant women. For them, there are alternative therapies, in particular, topical glycyrrhizic acid-containing drugs. This substance has long been known for its antiviral properties and can be safely used both during pregnancy and lactation. Our own observations of a small sample of 26 patients and 27 children over a period of 1.5 years show that the use of a glycyrrhetic acid-containing drug a week before the expected childbirth helps prevent transmission of the virus to offspring. Also, the use of the drug after destructive therapies for vaginal papillomatosis allows to prevent rapid relapse of infection. These findings require further research. However, it can certainly be argued that patients with a history of HPV-positive status should be regularly examined, despite the fact that the effect of glycyrrhizic acid therapy persists for a long period of time.

Key words: human papillomavirus, glycyrrhizic acid, sexually transmitted infections, prevention of transmission of human papillomavirus.

For citation: Sakaniia L.R., Gurguliia A.A., Korsunskaja I.M. Preparing for childbirth in HPV-compromised women. Gynecology. 2020; 22 (6): 108–110. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200483

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – одна из самых распространенных вирусных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), среди мужчин и женщин во всем мире [1]. Сообщается о существовании более 180 генотипов ВПЧ [2]. В зависимости от онкогенного потенциала ВПЧ можно разделить на две разные группы: ВПЧ высокого риска (ВПЧ-ВР) и ВПЧ низкого риска. Обычно ВПЧ-ВР включает ВПЧ-16, ВПЧ-18, ВПЧ-31, ВПЧ-33, ВПЧ-35, ВПЧ-39, ВПЧ-45, ВПЧ-51, ВПЧ-52, ВПЧ-56, ВПЧ-58, ВПЧ-59, ВПЧ-66 и ВПЧ-68 [3]. Хорошо известно, что инфекции ВПЧ-ВР могут приводить к раку шейки матки. Более того, недавние данные показали, что инфекция ВПЧ связана с риском колоректального рака, рака головы и ротоглотки [4–6].

Как и многие другие ИППП, ВПЧ может передаваться не только при половом контакте. Множество данных свидетельствует о том, что новорожденные подвергаются воздействию ВПЧ в перинатальном периоде и могут заразиться инфекцией. Вертикальная передача ВПЧ (перинатальная

инфекция) впервые была зарегистрирована в 1956 г. в случае ювенильного папилломатоза гортани [7]. Подтверждение перинатальной передачи инфекции на различных слизистых оболочках (генитальных, оральных) было получено в нескольких исследованиях, хотя точный способ передачи не совсем понятен. В других небольших исследованиях сообщалось о широко варьирующихся показателях инфицирования новорожденных с оценками от 4 до 79% среди суточных детей, рожденных от матерей с положительным результатом теста на ВПЧ во время беременности [8–12].

В большинстве случаев вертикальная передача может происходить во время родов при прямом контакте плода с инфицированными клетками матери во время родов через естественные родовые пути или при кесаревом сечении после раннего разрыва мембраны [13, 14]. Факторы риска перинатальной передачи недостаточно изучены. Следующие факторы были связаны с передачей: вирусная нагрузка [15], клинические проявления папилломавирусной инфек-

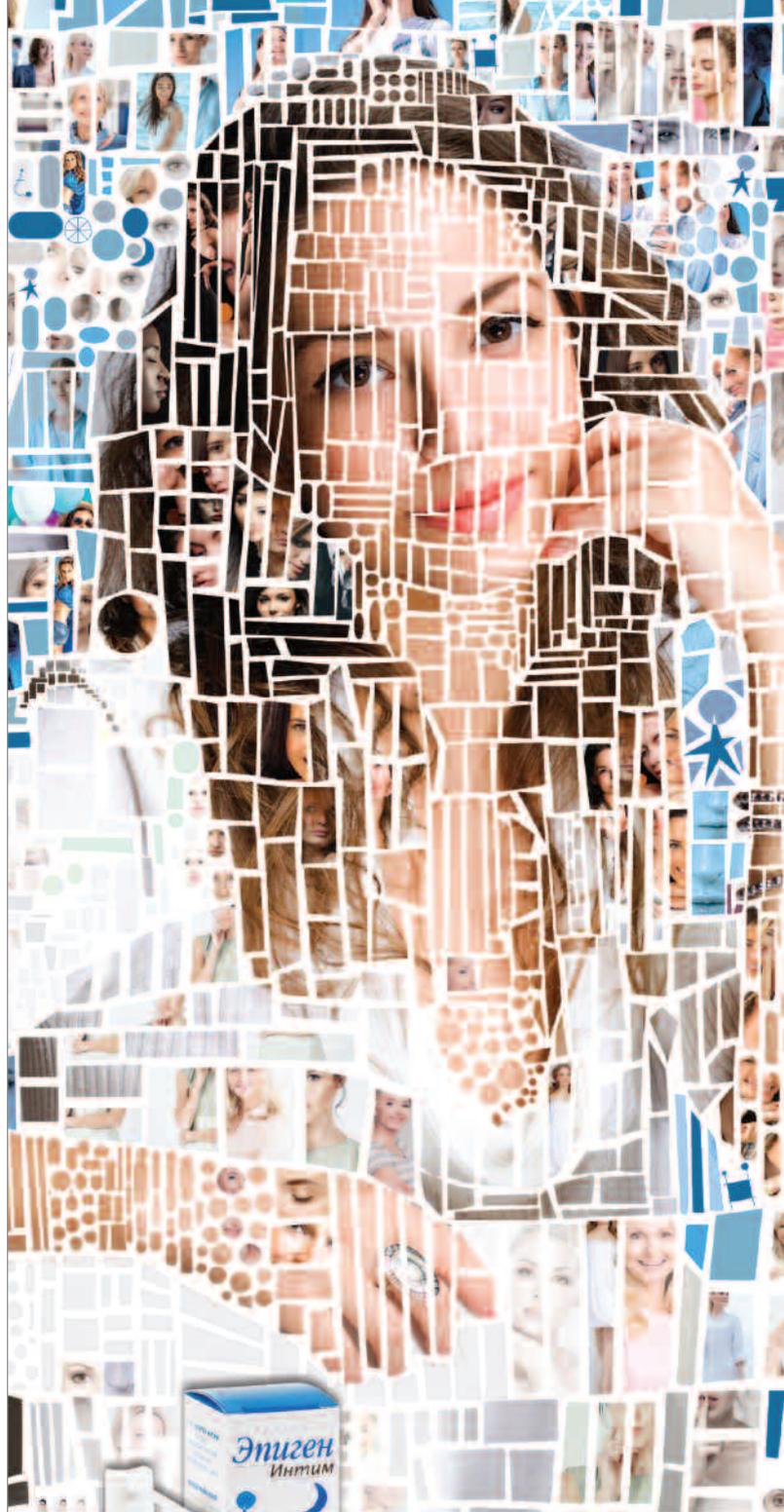
ции на половых органах матери [16] и инфекция ВПЧ у матери с множественными генотипами [9, 12].

Важно отметить, что ВПЧ может не обнаруживаться у младенца сразу после родов. С этой точки зрения представляет интерес испанское исследование, включавшее 143 женщин, из которых у 66 (46,2%) получен положительный результат на ДНК ВПЧ во время беременности. За исключением нетипированных инфекций, наиболее часто обнаруживаемым типом был ВПЧ-16 отдельно (25,8%) или в сочетании с другими типами (10,6%), за ним следовали ВПЧ-6/11 (15,2%), ВПЧ-31 отдельно или с другими типами (9,1%), ВПЧ-18 (6,1%), ВПЧ-33 отдельно или с другими типами (3%) и ВПЧ-39 (1,5%). Доля нетипированных инфекций (ВПЧ-Х) составила 28,8% [8].

При 418 посещениях младенцев и среднем сроке наблюдения 14 мес общая распространенность ВПЧ у младенцев при любом посещении составляла 18,2%. Наиболее часто обнаруживаемыми типами у младенцев после исключения нетипированных инфекций были ВПЧ-16, за ним следуют ВПЧ-6/11, ВПЧ-18 и ВПЧ-31. Положительный результат на ВПЧ у младенцев не был связан с местом забора образца: 51,6% против 48,4% образцов из полости рта и гениталий были положительными на ДНК ВПЧ соответственно. Соответствие статуса ВПЧ между оральными и генитальными образцами составило 93%. Из 26 младенцев, у которых был обнаружен ВПЧ-положительный результат на любом этапе последующего наблюдения, достоверный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) как в оральной, так и в генитальной областях был получен в 26 парах. В 24 из этих орально-генитальных пар статус ВПЧ был дискордантным, в одной паре обнаруженные типы были согласованы для ВПЧ-11, а в другой паре типы не согласовывались [8].

Ни одна из клинических, акушерских и связанных с поведением характеристик матери не была связана с обнаружением ВПЧ у детей. Единственными детерминантами, связанными с обнаружением ДНК ВПЧ у потомства, были статус матери по ВПЧ во время послеродового визита и, наоборот, использование матерью гормональных контрацептивов в прошлом. Таким образом, при 6-недельном послеродовом посещении дети матерей, которые были ВПЧ-положительными при послеродовом посещении, имели примерно в 5 раз больше шансов получить положительный результат теста на ВПЧ, чем дети соответствующих ВПЧ-отрицательных матерей (27,3% против 7,2% соответственно). Матери с положительным результатом теста на ВПЧ как во время посещения беременности, так и во время послеродового визита в 2 раза чаще, чем матери с отрицательным результатом теста на обоих визитах, имели ВПЧ-положительных детей в любой момент во время наблюдения (29,2% против 15,4%). Однако повышенный риск не достиг статистической значимости [8].

Терапия клинических проявлений ВПЧ-инфекции предполагает хирургические методы, такие как хирургическое и лазерное удаление, криотерапию, электрокоагуляцию и/или лечение системными или топическими препаратами. Однако зачастую подобные методы терапии противопоказаны в период беременности. Альтернативой стандартному лечению служат топические препараты, содержащие глицирризиновую кислоту (ГК). ГК – сапонин корня солодки. ГК имеет очень долгую историю использования. Она была известна с древних времен в Китае, Египте, Японии. Солодка широко используется в традиционной китайской и японской медицине. В течение последних 50 лет биологическая и терапевтическая активность ГК интенсивно исследовалась в Азии и Европе [17]. Есть ряд данных о противовирусной активности ГК в отношении различных вирусов. Несмотря на обилие исследований активности ГК в отношении различных несвязанных ДНК- и РНК-вирусов, механизм ее противовирусного действия остается неизученным. В зависимости от вируса действие ГК может происходить на разных стадиях жизненного цикла вируса, т.е. ГК может блокировать синтез вирусных РНК или селективно блокировать проникновение вируса в клетку или же предотвращать распространение вируса, ингибируя высвобождение вирусных частиц из инфицированной клетки. Обобщая результаты множества исследований, можно предполагать,



Эпиген
Интим
спрей

**Забота о здоровье
каждой женщины**

ООО «Инвар», 127473, г. Москва,
ул. Краснопролетарская, 16, стр. 2, этаж 4, пом. I, комн. № 1
Тел.: +7 (495) 544-51-54, www.invar.ru, www.epigen.ru

что ключевой особенностью ГК, ответственной за ее противовирусную активность, может быть способность модифицировать клеточные мембраны [17].

Как показывают зарубежные данные, применение ГК у беременных с ВПЧ-инфекцией демонстрирует высокую эффективность препарата. Так, у 80% пациенток внешние проявления вируса полностью разрешились после 3 нед применения препарата ГК, у 20% проявления значительно сократились [18].

Под нашим наблюдением находились 26 пациенток с положительной ПЦР на ВПЧ, вирус был обнаружен на сроке 30–34 нед. У 11 пациенток наблюдался папилломатоз влагалища. Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с аногенитальными (венерическими) бородавками деструктивные методы терапии можно применять у беременных до 36-й недели при участии акушера-гинеколога [19]. Однако мы придерживаемся мнения, что деструктивные методы терапии на поздних сроках беременности могут вызвать преждевременные роды. Таким образом, нами отдавалось предпочтение топическим средствам лечения. Всем пациенткам за неделю до предполагаемых родов назначался активированной ГК Эпиген Интим в форме спрея 3 раза в сутки. У 25 детей, рожденных от 25 пациенток (естественные роды), в 1-е сутки после родоразрешения были взяты образцы для анализа на ВПЧ-инфекцию методом ПЦР. Результат ПЦР как в оральной, так и в генитальной областях у всех детей был отрицательным. При последующих наблюдениях в течение полутора лет также не было выявлено наличие ВПЧ. Одной пациентке было показано кесарево сечение ввиду многоплодной беременности. После родоразрешения и в течение всего срока наблюдения результаты ПЦР у двоих детей также были отрицательными. Одиннадцати пациенткам с папилломатозом влагалища после родов была проведена деструкция папиллом с последующим применением спрея Эпиген Интим. В течение полугодичного периода наблюдения у данных пациенток не наблюдалось рецидива клинических проявлений ВПЧ-инфекции. У 15 пациенток без видимых проявлений ВПЧ после родов результат ПЦР был отрицательный. У 6 из них через 4 мес после родов потребовалось повторное назначение спрея Эпиген Интим ввиду положительных результатов анализов на ВПЧ. Видимые клинические проявления инфекции отсутствовали, при ПЦР обнаруживались штаммы ВПЧ, выявленные при первичном диагностировании. Полученные положительные результаты требуют дальнейшего изучения и наблюдения за рожденными детьми, поскольку инкубационный период ВПЧ может достигать до 10 лет.

Заключение

Данные литературы и собственные наблюдения свидетельствуют о высоком риске передачи ВПЧ-инфекции от ВПЧ-положительных матерей ребенку во время родов. К сожалению, стандартные методы терапии ВПЧ у беременных женщин, особенно на поздних сроках, могут способствовать преждевременным родам. Топический препарат активированной ГК служит эффективным методом терапии ВПЧ у женщин и профилактикой передачи вируса ребенку. Эффект от терапии активированной ГК сохраняется достаточно длительный период, однако женщины с ВПЧ в анамнезе должны проходить регулярное обследование и повторные курсы профилактического и лечебного применения препарата активированной ГК при наличии показаний.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сакания Луиза Руслановна – врач-дерматолог МНПЦДК ДЗМ.
E-mail: sakania.luiz@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2027-5987

Гургулия Асида Апполоновна – зав. пренатальной диагностикой ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова». ORCID: 0000-0003-2027-5987

Корунская Ирина Марковна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб., ЦТП ФХФ.
E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Bosch FX, Broker TR, Forman D et al; authors of ICO Monograph Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases Vaccine Volume. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine 2013; 31(Suppl. 7): H1–H31.
- Bernard HU, Burk RD, Chen Z et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology 2010; 401: 70–9.
- Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. Infect Agent Cancer 2009; 4: 8.
- Damin DC, Ziegelmann PK, Damin AP. Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. Colorectal Dis 2013; 15: e420–e428.
- Shaikh MH, McMillan NA, Johnson NW. HPV-associated head and neck cancers in the Asia Pacific: a critical literature review & meta-analysis. Cancer Epidemiol 2015; 39: 923–38.
- Климов Е.А., Соболев В.В., Соловьев А.М. и др. Белки и микроРНК, участвующие в папилломавирусной инфекции. Вестн. РУДН. 2018; 22 (1): 43–9. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-43-49 [Klimov E.A., Sobolev V.V., Solov'ev A.M. et al Belki i mikroRNK, uchastvuyushchie v papillomavirusnoi infektsii. Vestn. RUDN. 2018; 22 (1): 43–9. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-43-49 (in Russian).]
- Hajek EF. Contribution to the etiology of laryngeal papilloma in children. J Laryngol Otol 1956; 70 (3): 166–8.
- Castellsagué X, Drudis T, Cañadas MP et al. Human papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. BMC Infect Dis 2009; 9: 74.
- Park H, Lee SW, Lee IH et al. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: relationship between infection rate and mode of delivery. Virol J 2012; 9: 80.
- Koskimaa HM, Waterboer T, Pawlita M et al. Human papillomavirus genotypes present in the oral mucosa of newborns and their concordance with maternal cervical human papillomavirus genotypes. J Pediatr 2012; 160 (5): 837–43.
- Lee SM, Park JS, Norwitz ER et al. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. PLoS One 2013; 8 (6): e66368.
- Hahn HS, Kee MK, Kim HJ et al. Distribution of maternal and infant human papillomavirus: risk factors associated with vertical transmission. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 169 (2): 202–6.
- Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. APMIS 2010; 118 (6–7): 494–509.
- Lacour DE, Trimble C. Human papillomavirus in infants: transmission, prevalence, and persistence. J Pediatr Adolesc Gynecol 2012; 25 (2): 93–7.
- Kaye JN, Cason J, Pakarian FB et al. Viral load as a determinant for transmission of human papillomavirus type 16 from mother to child. J Med Virol 1994; 44 (4): 415–21.
- Rodier C, Lapointe A, Coullée F et al. Juvenile respiratory papillomatosis: risk factors for severity. J Med Virol 2013; 85 (8): 1447–58.
- Selyutina OY, Polyakov NE. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug. Int J Pharm 2019; 559: 271–9. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047
- Nikolova N, Kolev N, Bakardzhiev I. Glycyrrhizic acid – an alternative treatment of anogenital warts during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; e86. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.232
- Федеральные клинические рекомендации по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками. Под ред. Ю.Н. Перламутрова и др. М., 2013. [Federal clinical guidelines for the management of patients with anogenital (venereal) warts. Ed. Yu.N. Perlamutrov et al. Moscow, 2013 (in Russian).]

Luiza R. Sakaniia – dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: sakania.luiz@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2027-5987

Asida A. Gurguliia – Head prenatal diagnosis, Vorokhobov City Clinical Hospital №67. ORCID: 0000-0003-2027-5987

Irina M. Korsunskaja – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

Профилактика дисбиотических и воспалительных заболеваний влагалища и вульвы после хирургической коррекции генитального пролапса и стрессового недержания мочи

И.А. Лапина[✉], Ю.Э. Доброхотова, В.В. Таранов, Т.Г. Чирвон
 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
 Минздрава России, Москва, Россия
[✉]doclapina@mail.ru

Аннотация

Нормальная влагалищная микрофлора представлена большим разнообразием микроорганизмов, поддерживающих оптимальные условия среды, препятствуя развитию инфекционно-воспалительных заболеваний вульвы и влагалища. Однако применение лекарственных препаратов, изменения гормонального фона, недержание мочи, несостоятельность мышц тазового дна могут способствовать нарушению оптимального баланса микробиоты влагалища, что приводит к развитию дисбиотических патологических процессов. Основным методом лечения стрессового недержания мочи является установка субуретральных слинговых систем, а при сочетании с цистоцеле целесообразно выполнение пластики передней стенки влагалища, что обладает высокой как анатомической, так и функциональной эффективностью. Хирургическая коррекция генитального пролапса и стрессовой формы недержания мочи требует проведения катетеризации мочевого пузыря, что еще в большей степени повышает риск возникновения дисбиотических и воспалительных заболеваний урогенитального тракта. Широкое применение антибиотикотерапии приводит к формированию резистентных штаммов микроорганизмов и не всегда реализуется в полной мере, особенно при наличии остаточной мочи в мочевом пузыре в послеоперационном периоде. Препарат Залаин в виде суппозитория обладает высокой чувствительностью в отношении грибов рода *Candida*, а применение геля Залагель Интим ассоциировано не только с противогрибковым, но и противовоспалительным действием. Комплексная терапия свечами Залаин и гелем Залагель Интим имеет высокую эффективность при лечении цитолитического, бактериального вагиноза, вульвовагинального кандидоза, а также может применяться в качестве профилактики инфекционных осложнений после корригирующих вмешательств по поводу пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, пролапс тазовых органов, бактериальный вагиноз, цитолитический вагиноз, кандидозный вульвовагинит.

Для цитирования: Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В., Чирвон Т.Г. Профилактика дисбиотических и воспалительных заболеваний влагалища и вульвы после хирургической коррекции генитального пролапса и стрессового недержания мочи. Гинекология. 2020; 22 (6): 111–114. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200547

In Aid of the Clinician

Prevention of dysbiotic and inflammatory diseases of the vagina and vulva after surgical correction of genital prolapse and stress urinary incontinence

Irina A. Lapina[✉], Julia E. Dobrokhotova, Vladislav V. Taranov, Tatiana G. Chirvon
 Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[✉]doclapina@mail.ru

Abstract

Normal vaginal microflora consists of a wide range of microorganisms that maintain optimal vaginal milieu, preventing the development of infectious and inflammatory diseases of the vulva and vagina. However, the use of drugs, changes in hormonal status, urinary incontinence and pelvic floor dysfunction can disrupt the optimal balance of the vaginal microbiota, which leads to the development of dysbiotic pathological processes. The first-line treatment for stress urinary incontinence is the installation of suburethral slings. If incontinence is combined with a cystocele, it is advisable to perform reconstructive surgery for anterior vaginal wall, which has high both anatomical and functional efficacy. Surgical correction of genital prolapse and stress urinary incontinence requires bladder catheterization, which further increases the risk for dysbiotic and inflammatory diseases of the urogenital tract. The widespread use of antibiotic therapy leads to the formation of resistant strains of microorganisms and is not always fully realized, especially in the presence of post void residual urine in the postoperative period. Vaginal Zalaïn suppositories are highly sensitive to *Candida* species, and the use of Zalagel Intim gel is associated not only with antifungal, but also anti-inflammatory effect. Complex therapy with Zalaïn suppositories and Zalagel Intim gel is highly effective in the treatment of cytolytic, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, and can also be used as the prevention of infectious complications after corrective interventions for pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence.

Key words: stress urinary incontinence, pelvic organ prolapse, bacterial vaginosis, cytolytic vaginosis, vulvovaginal candidiasis.

For citation: Lapina I.A., Dobrokhotova J.E., Taranov V.V., Chirvon T.G. Prevention of dysbiotic and inflammatory diseases of the vagina and vulva after surgical correction of genital prolapse and stress urinary incontinence. Gynecology. 2020; 22 (6): 111–114. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200547

Нормальная микробиота влагалища содержит большое количество разнообразных микроорганизмов, среди которых наибольшим представительством обладают лактобактерии (до 90–95%). Лактобациллы продуцируют пероксид водорода, что не только позволяет поддерживать оптимальную среду и pH-статус, но и повышает устойчивость к таким заболеваниям, как бактериальный, цитолитический вагиноз, к инфекциям, передаваемым половым путем [1].

Влагалищная микрофлора богата как дрожжеподобными грибами, так и аэробными и анаэробными бактериями:

Candida albicans и *non-albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Enterobacter faecalis*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Gardnerella*, *Prevotella bivia*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Veillonella* [2]. Однако прием лекарственных препаратов и антибиотиков, изменения гормонального фона, наличие недержания мочи и цистита, сексуальная активность могут способствовать возникновению дисбиоза влагалища [3].

Нарушение влагалищного микробиома может сопровождаться различными клиническими симптомами, оказываю-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика кандидозного вульвовагинита, бактериального и цитолитического вагиноза			
Table 1. Differential diagnosis of vulvovaginal candidiasis, bacterial and cytolytic vaginosis			
Диагностические критерии	Кандидозный вульвовагинит	Бактериальный вагиноз	Цитолитический вагиноз
Клинические симптомы	1) зуд и боль вульвы 2) диспареуния 3) выделения белые, густые	1) рыбный запах 2) выделения жидкие, серовато-белые	1) зуд вульвы 2) дизурия 3) диспареуния 4) выделения обильные, белые, густые, без запаха
Осмотр	Эритема и отек влагалища	Эритема и отек влагалища	Эритема и отек вульвы и влагалища
Вагинальный pH	<4,5	>4,5	<3,3–4,4
Результаты микроскопии	Грибы с гифами и/или псевдогифами	1) положительный тест с запахом амина 2) ключевые клетки	1) промежуточные эпителиальные клетки 2) обильное количество лактобактерий разной длины 3) признаки цитолиза (голые ядра)

щими неблагоприятное воздействие на качество жизни пациенток. Кандидозный вульвовагинит, бактериальный и цитолитический вагиноз характеризуются наличием дисбаланса компонентов микрофлоры влагалища, однако имеют различные клинические и лабораторные признаки (табл. 1) [4]. Особенности сочетанных инфекций требуют грамотного подхода при выборе оптимального метода лекарственной терапии, что особенно актуально в послеоперационном ведении пациенток с недержанием мочи и пролапсом тазовых органов (ПТО).

Генитальный пролапс и стрессовое недержание мочи

ПТО является актуальным заболеванием современного общества с частотой встречаемости до 50% среди женщин постменопаузального периода [5]. Мультифакториальность этиологических факторов и типичные проявления дисфункции тазового дна, объединяющей ПТО и недержание мочи, у пациенток пожилого возраста укладываются в понятие «гериатрический синдром», характеризующийся наличием различных форм мочевого инконтиненции, нейровегетативной симптоматики в виде приливов и повышенной слабости [6].

«Золотым стандартом» лечения стрессовой формы недержания мочи или недержания мочи при напряжении (НМПН) является установка слинговых систем, устраняющих дестабилизацию пубоуретральной связки и гипермобильность мочевого пузыря, что является основным этиопатогенетическим субстратом НМПН, особенно у женщин постменопаузального периода [7]. При наличии несостоятельности мышц тазового дна и опущения стенок влагалища могут применяться различные доступы, однако выполнение влагалищных и лапароскопических методов коррекции генитального пролапса сопряжено с меньшим риском возникновения осложнений и более ранней активизацией в послеоперационном периоде по сравнению с абдоминальным доступом [8].

Пациентки с недержанием мочи, генитальным пролапсом, особенно при наличии хронических сопутствующих заболеваний, сахарного диабета, подвержены не только дисбиотическим изменениям влагалищной микрофлоры, преимущественно за счет раздражающего воздействия мочи, но и высокому риску инфекций мочевого тракта [9]. Инфекционные осложнения мочевыводящих путей составляют около 40% госпитальных инфекций, и примерно 80% из них связаны с катетеризационными процедурами [10].

Катетерассоциированные инфекции мочевыводящих путей встречаются в ежедневной клинической практике с частотой до 7%, однако катетеризация мочевого пузыря является обязательным условием для выполнения многих гинекологических операций, в том числе при проведении хирургического лечения стрессового недержания мочи и коррекции опущения стенок влагалища [11]. Патогены, вызывающие катетерассоциированные инфекции, зачастую относятся к группе резистентных к антибиотикам широкого спектра, что требует комплексного воздействия. Внедрение алгоритмов ведения без использования антибиотиков является актуальной проблемой современной меди-

цины, это позволит снизить риск развития инфекционных осложнений мочевыводящих путей, а также уменьшить распространение антибиотикорезистентности [12].

Крупные международные сообщества, такие как RCOG, AUA, ACOG, SOGC, отмечают необходимость предоперационной антибиотикотерапии перед оперативными вмешательствами по поводу ПТО и недержания мочи [13]. Другие ассоциации, в том числе RANZCOG, отмечают отсутствие необходимости проведения антибактериальной терапии у пациенток, которым выполняются слинговые операции по поводу НМПН [14].

В международной литературе имеются сведения о применении препаратов нитрофуранового ряда в качестве послеоперационной профилактики инфекционных осложнений, однако эти данные свидетельствуют об отсутствии выраженного воздействия указанных препаратов на частоту возникновения инфекций мочевого тракта, особенно в случаях обнаружения остаточной мочи [15, 16]. Микробная пролиферация и высокая бактериальная нагрузка коррелируют с персистенцией остаточной мочи после операций по поводу НМПН, что существенно осложняет выбор оптимального метода лечения [17].

Таким образом, следует отметить, что пациентки с недержанием мочи и генитальным пролапсом относятся к группе риска по возникновению дисбиотических и инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища и вульвы, мочевыводящих путей. Проведение слинговых процедур и пластических операций влагалищным доступом требует катетеризации мочевого пузыря, что в еще большей степени повышает вероятность инфекционных осложнений.

Применение антибактериальных препаратов не позволяет в полной мере реализовать их терапевтический потенциал ввиду различных обстоятельств, особенно в случаях наличия остаточной мочи, что способствует поддержанию инфекционно-воспалительного процесса. В связи с этим актуальным вопросом современной урогинекологии является поиск оптимальных схем профилактического воздействия с целью снижения риска возникновения инфекционных осложнений мочевыводящего тракта и восстановления нормальной микрофлоры влагалища у пациенток, перенесших оперативное лечение по поводу ПТО и НМПН.

В ходе нашего исследования проводился анализ эффективности применения комплексной терапии с помощью препаратов Залаин (суппозитории вагинальные) + Залагель Интим (гель) у пациенток с генитальным пролапсом и стрессовой формой недержания мочи. В исследование включены 60 пациенток постменопаузального возраста с диагнозом «несостоятельность мышц тазового дна, опущение передней стенки влагалища с формированием цистоцеле, стрессовое недержание мочи».

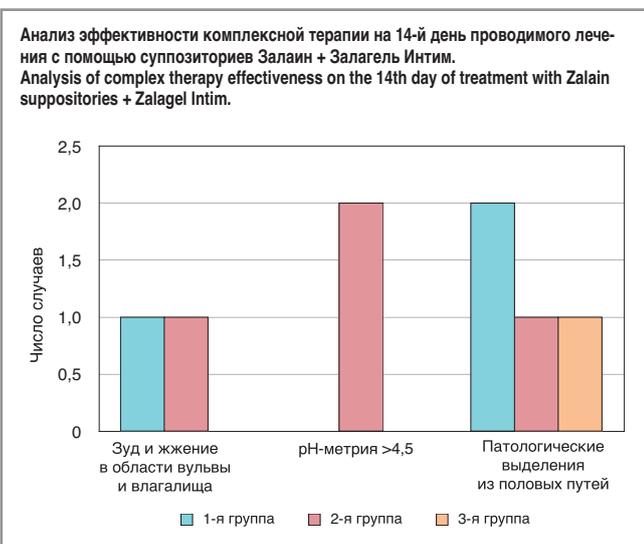
С целью установления диагноза всем пациенткам проведено комплексное обследование, включающее: физикальный осмотр и сбор анамнестических данных, проведение гинекологического осмотра в зеркалах, бимануальное влагалищно-абдоминальное исследование, микроскопия мазков из заднего свода влагалища, pH-метрия, бактериологическое исследование, исследование микрофлоры урогени-

Таблица 2. Анализ анатомической эффективности лечения в течение 6 мес наблюдения, $p < 0,05$
Table 2. Analysis of treatment anatomical effectiveness during 6 months follow up, $p < 0,05$

Точки POP-Q	До операции	Через 3 мес	Через 6 мес
Aa	-0,7±0,6	-1,9±0,5	-2,0±0,5
Ba	-0,1±0,9	-2,0±0,6	-2,1±0,6
TvI	7,4±0,8	7,4±1,0	7,3±1,1

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп исследования на основании жалоб и данных микроскопического исследования, $p < 0,05$
Table 3. Comparative characteristics of study groups based on patient complaints and microscopic examination data, $p < 0,05$

	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=20)
Клинические симптомы	Зуд и болевой синдром, n=9 (45%) Белые, густые выделения из половых путей, n=14 (70%)	Неприятный запах из влагалища после полового акта, n=13 (65%) Серовато-белые выделения из половых путей, n=18 (90%)	Зуд вульвы и влагалища, n=8 (40%) Диспареуния, n=7 (35%) Обильные белые выделения из половых путей, n=17 (85%)
Результаты микроскопии	Грибы с гифами	Наличие ключевых клеток, нормальное количество лейкоцитов, положительный аминный тест	Промежуточные клетки, признаки цитоллиза, большое число лактобацилл



тального тракта методом полимеразной цепной реакции, цитологическое исследование мазков шейки матки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и мочевого пузыря, кашлевая проба, а также проба Вальсальвы для определения стрессового компонента недержания мочи.

Всем пациенткам произведено оперативное вмешательство в объеме передней кольпорафии и трансобтураторной уретропексии синтетической петлей. Интраоперационно во всех случаях проводилась катетеризация мочевого пузыря. На 2-е сутки послеоперационного периода производились удаление мочевого катетера и анализ наличия остаточной мочи по данным УЗИ мочевого пузыря.

Анализ анатомической эффективности проведенной хирургической коррекции цистоцеле оценивался с помощью классификационной системы Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) в течение 6 мес (табл. 2). В результате отмечено значительное улучшение показателей, отражающих состоятельность передней стенки влагалища: через 6 мес значения точек Aa и Ba соответствовали нормальным значениям. В течение 6 мес послеоперационного наблюдения симптомы стрессового недержания мочи нивелировались у 56 (93%) пациенток, у 4 (6,7%) пациенток на 2-е сутки оперативного лечения отмечено наличие остаточной мочи по данным УЗИ мочевого пузыря, что потребовало дополнительной катетеризации мочевого катетера до 4 сут послеоперационного периода. Однако впоследствии отмечено уменьшение объема остаточной мочи, что не потребовало включения вспомогательных корригирующих методик.

В ходе проведенного обследования в послеоперационном периоде пациентки распределены на 3 группы: в

1-ю группу (n=20) вошли пациентки с подтвержденным диагнозом «вульвовагинальный кандидоз», 2-ю группу (n=20) составили пациентки с бактериальным вагинозом и 3-ю группу (n=20) – с цитолитическим вагинозом.

Анализ клинической симптоматики и результатов микроскопического исследования исследуемых групп представлен в табл. 3. Стоит отметить различия лабораторных данных микроскопии, что необходимо учитывать в ходе дифференциальной диагностики дисбиотических изменений состава микрофлоры. Также следует обратить особое внимание на результаты рН-метрии, согласно которой нормальный уровень рН соответствует состоянию цитолитического вагиноза (средние значения в пределах 3,6–4,5, $p < 0,05$), при наличии бактериального вагиноза усредненные значения рН составили $>4,6$ ($p < 0,05$).

Всем пациенткам назначено комплексное лечение с помощью препаратов Залаин (суппозитории вагинальные) + Залагель Интим (гель) по следующей схеме: 1 свеча Залаин на 2-е сутки послеоперационного периода per vaginam однократно, обработка наружных половых органов и послеоперационных швов с помощью геля Залагель Интим 2 раза в день в течение 14 дней. Действующим веществом препарата Залаин является сертаконазол, обладающий фунгистатическим и фунгицидным действием, проявляющий активность в отношении грибов рода *Candida* посредством угнетения синтеза эргостерола и увеличения проницаемости клеточной мембраны грибов. В состав Залагель Интим входит терпинен-4-ол, обладающий противовоспалительным воздействием [18].

Оценка эффективности назначенного лечения производилась в течение 2 нед на основании клинической симптоматики, данных влагалищного осмотра и лабораторных показателей (см. рисунок).

В результате проведенного лечения отмечено значительное улучшение в отношении купирования как клинической симптоматики (95%, по 19 пациенток 1 и 2-й групп, отметили нивелирование зуда и жжения в области влагалища и вульвы, 100%, 20 пациенток, 3-й группы отметили отсутствие зуда и жжения, снижение интенсивности патологических выделений из половых путей). Также в течение 2 нед проводимой терапии отмечена нормализация рН-среды влагалища до нормальных значений (3,8–4,5) в 100% случаев у пациенток 1 и 3-й групп. Примечательно, что в ходе обследования не обнаружено ни одного случая катетерассоциированной инфекции мочевыводящих путей, что обусловлено снижением длительности катетеризации мочевого пузыря (удаление на 2-е сутки послеоперационного периода) и проводимым комплексным медикаментозным лечением.

Таким образом, комплексная терапия препаратами Залаин свечи и Залагель Интим гель после хирургической коррекции генитального пролапса и стрессового недержания мочи позволяет снизить риск развития дисбиотических

изменений микрофлоры влагалища, а также инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта. При применении данной схемы лечения отмечается как значительное улучшение лабораторных показателей, в том числе нормализация pH-среды в условиях цитологического и бактериального вагиноза, так и купирование жалоб, характерных для дисбиоза влагалища, что безусловно улучшает не только послеоперационные исходы хирургического лечения, но и качество жизни каждой пациентки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Borges S, Silva J, Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 479–89.
- Прилепская В.Н., Уруймагова А.Т., Иванова А.А. Клинические и лабораторные особенности рецидивирующих вульвовагинитов и вагинозов. Возможности эффективной терапии. *Гинекология*. 2020; 22 (5): 76–80. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200361 [Prilepskaya V.N., Uruimagova A.T., Ivanova A.A. Recurrent vulvovaginitis and vaginosis. Possibilities of effective therapy. *Gynecology*. 2020; 22 (5): 76–80. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200361 (in Russian).]
- Komesu YM, Richter HE, Dinwiddie DL et al. Methodology for a vaginal and urinary microbiome study in women with mixed urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2016; 28 (5): 711–720. DOI: 10.1007/s00192-016-3165-7
- Ventolini G, Schrader C, Mitchell E. Vaginal Lactobacillosis. *J Clin Gynecol Obstet* 2014; 3 (3): 81–4. DOI: 10.14740/jcgo278e
- Abhyankar P, Uny I, Semple K et al. Women's experiences of receiving care for pelvic organ prolapse: a qualitative study. *BMC Womens Health* 2019; 19 (1): 45.
- Meyer I, Morgan SL, Markland AD et al. Pelvic floor disorder symptoms and bone strength in postmenopausal women. *Int Urogynecol J* 2020; 31: 1777–84. DOI: 10.1007/s00192-020-04254-z
- Khullar V, Anding R, Robinson D et al. Under what circumstances should stress incontinence surgery be performed at the same time as prolapse surgery? *ICI-RS 2015. Neurol Urodyn* 2017; 36: 909–14.
- Ko KJ, Lee KS. Current surgical management of pelvic organ prolapse: Strategies for the improvement of surgical outcomes. *Investig Clin Urol* 2019; 60 (6): 413–24. DOI: 10.4111/icu.2019.60.6.413
- Rechberger E, Rechberger T, Wawrysiuk S et al. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Canephron N in Comparison to Ciprofloxacin in the Prevention of Postoperative Lower Urinary Tract Infections after Midurethral Sling Surgery. *J Clin Med* 2020; 9 (11): 3391. DOI: 10.3390/jcm9113391
- Foxman B. Urinary tract infection syndromes: Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28 (1): 1–13. DOI: 10.1016/j.idc.2013.09.003
- Jonsson Funk M, Levin PJ, Wu JM. Trends in the surgical management of stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2012; 119 (4): 845–51. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31824b2e3e
- Milan PB, Ivan IM. Catheter-associated and nosocomial urinary tract infections: Antibiotic resistance and influence on commonly used antimicrobial therapy. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 461–64.
- Sanaee MS, Hutcheon JA, Larouche M et al. Urinary tract infection prevention after midurethral slings in pelvic floor reconstructive surgery: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98 (12): 1514–22. DOI: 10.1111/aogs.13661
- Prophylactic antibiotics in obstetrics and gynecology. *RANZCOG Guideline C-Gen 17*. 2011. Reviewed 2016.
- Dieter AA, Amundsen CL, Edenfield AL et al. Oral antibiotics to prevent postoperative urinary tract infection: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 96–103.
- Hampton BS, Erekson EA. Antibiotic prophylaxis for short-term postoperative transurethral foley catheter use in women. *J Pelv Med Surg* 2009; 15 (6): 427–33. DOI: 10.1097/SPV.0b013e3181b8adbc
- Caron F, Alexandre K, Pestel-Caron M et al. High bacterial titers in urine are predictive of abnormal postvoid residual urine in patients with urinary tract infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 83: 63–7.
- Mondello F, De Bernardis F, Girolamo A et al. In vivo activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic *Candida* species. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 158.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лапина Ирина Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9680-4887

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Pr.Dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Таранов Владислав Витальевич – врач-аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Чирвон Татьяна Геннадьевна – врач-аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Irina A. Lapina – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9680-4887

Julia E. Dobrohotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Pr.Dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Vladislav V. Taranov – Postgraduate doctor, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Tatiana G. Chirvon – Postgraduate doctor, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020

21–23 АПРЕЛЯ 2021 ГОДА

XXVII

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ

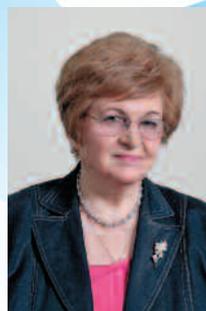
АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ



Председатели Конгресса:



Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ
Г.Т. Сухих



Руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент международной общественной организации «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии», Российского «Общества по контрацепции», д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ.
В.Н. Прилепская



Организаторы Конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии

При участии

- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской федерации по кольпоскопии и патологии нижнего отдела генитального тракта (EFC)



Место проведения:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
(ул. Академика Опарина, д.4)



Стоимость и условия участия

Подробная информация на сайте
www.medievent.ru



По вопросам спонсорского участия

Ранская Светлана

e-mail: pro_1@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников: Менеджер по работе с участниками

Скибин Николай

e-mail: reg@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

Аккредитация СМИ

Еремеева Ольга

e-mail: pr@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
моб.: +7 (926) 611-23-59



Конгресс-оператор:

ООО «МЕДИ Ивент»
Тел.: +7 (495) 721-88-66
E-mail: mail@medievent.ru

INVITRO

Пять причин выбрать группу медицинских компаний ИНВИТРО

- 1 Восемь современных лабораторных комплексов, оснащенных оборудованием от мировых лидеров
- 2 Международный опыт в области лабораторной диагностики, более 2 500 видов лабораторных исследований
- 3 ООО «ИНВИТРО» – лауреат премии Правительства Российской Федерации 2017 года в области качества за достижение значительных результатов в области качества продукции и услуг, а также за внедрение высокоэффективных методов менеджмента качества
- 4 Сотрудничество более чем с 5 000 государственными и частными медицинскими центрами и клиниками
- 5 Поддержка образовательных, научных и диссертационных проектов

Реклама

8 (800) 200-363-0 | invitro.ru

Подробная информация об условиях сотрудничества, видах услуг, сроках, порядке их оказания и ценах, адресах мест нахождения медицинских офисов приведена на сайте invitro.ru, а также предоставляется по телефону 8 (800) 200-363-0.