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

2021 | ТОМ VOL. 23 | № No. 1

CONSILIUM MEDICUM

ГИНЕКОЛОГИЯ

журнал для практикующих врачей

gynecology.orscience.ru

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

Том 23, №1, 2021

«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.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63961.
Периодичность: 6 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»
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 ответствеsмных материалов.

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

ИЗДАТЕЛЬ: ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»
Адрес: 127055, Москва, а/я 106
Сайт: omnidoctor.ru

Отдел рекламы и маркетинга:
Юлия Агафонова
j.agafonova@omnidoctor.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова
n.timakova@omnidoctor.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева
s.ogneva@omnidoctor.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidoctor.ru

ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ
Адрес: 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, 31к4
Телефон: +7 (495) 098-03-59
Сайт: orscience.ru
E-mail: or@hpmp.ru

Главный редактор издательства: Борис Филимонов
Исполнительный директор: Эвелина Батова
Научный редактор: Елена Наумова
Литературные редакторы-корректоры: Марина Витвицкая, Евгения Аратова, Мария Манзюк, Лия Шабанова
Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография:
ООО «РПК «ЗЕТАПРИНТ»
115088, Россия, Москва, 2-й Южнопортовый пр., д. 26А, стр. 31

OmniDoctor.ru

CONSILIUM MEDICUM

объединённая редакция

GYNECOLOGY

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

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

Vol. 23, No. 1, 2021

gynecology.orscience.ru

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.

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.
Registration number: ПИ №ФС77-63961.
Publication frequency: 6 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA
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.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM
Address: P.O. box 106, Moscow, Russia
Website: omnidoctor.ru

Department of Advertising and Marketing:
Yuliya Agafonova
j.agafonova@omnidoctor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
n.timakova@omnidoctor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva
s.ogneva@omnidoctor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Subscribtion:
subscribe@omnidoctor.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, Evgeniia Aratova, Maria Manzyuk, Liia Shabanova
Design and layout: Sergey Sirotin

Printing House:
RPK ZETAPRINT
Yuzhnoportovy 2nd proezd, 26A-31, Moscow, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200692

Обзор

Беременность и роды у пациенток с эндометриозом

Н.В. Артымук✉1, Е.Н. Ваулина[2], О.А. Зотова[2]
[1]ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;
[2]ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия
✉artymuk@gmail.com

Аннотация
Цель. Провести обзор современных источников научной литературы, освещающих особенности исходов беременности и родов у пациенток с эндометриозом.
Материалы и методы. Проведен анализ 45 зарубежных и отечественных источников литературы по данной теме.
Результаты. У пациенток с эндометриозом имеются проблемы с фертильностью, а при наступлении беременности она характеризуется более высоким риском развития преэклампсии, формирования предлежания плаценты, гестационного диабета, выкидыша и преждевременных родов, а также родоразрешения путем операции кесарева сечения. Новорожденные у женщин с эндометриозом имеют повышенный риск недоношенности и маловесности к сроку гестации. Вероятно, на риск акушерских и неонатальных осложнений помимо наличия эндометриоза оказывают влияние локализация и тяжесть заболевания, а также использование вспомогательных репродуктивных технологий.
Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациентки с эндометриозом имеют высокий риск перинатальных осложнений и нуждаются в дополнительном антенатальном мониторинге и уходе.
Ключевые слова: эндометриоз, беременность и роды, предлежание плаценты, преэклампсия, недоношенность, преждевременные роды, маловесный к сроку гестации
Для цитирования: Артымук Н.В., Ваулина Е.Н., Зотова О.А. Беременность и роды у пациенток с эндометриозом. Гинекология. 2021; 23 (1): 6–11. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200692

Review

Pregnancy and childbirth in patients with endometriosis

Natalia V. Artymuk✉1, Ekaterina N. Vaulina[2], Olga A. Zotova[2]
[1]Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;
[2]Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia
✉artymuk@gmail.com

Abstract
Aim. To review the current publication highlighting the features of pregnancy and childbirth outcomes in patients with endometriosis.
Materials and methods. The analysis of 45 foreign and domestic publications on this topic has been carried out.
Results. Patients with endometriosis have fertility problems, and when pregnancy occurs, it was characterized by a higher risk of preeclampsia, placenta previa, gestational diabetes, miscarriage and preterm labor, as well as delivery by caesarean section. Newborns in women with endometriosis have an increased risk of prematurity and small for gestational age. Probably, in addition to the presence of endometriosis, the risk of obstetric and neonatal complications is influenced by the localization and severity of the disease, as well as the use of assisted reproductive technologies.
Conclusion. The results obtained indicate that patients with endometriosis have a high risk of perinatal complications and require additional antenatal monitoring and care.
Keywords: endometriosis, pregnancy and childbirth, placenta previa, preeclampsia, prematurity, preterm labor, small for gestational age
For citation: Artymuk N.V, Vaulina E.N., Zotova O.A. Pregnancy and childbirth in patients with endometriosis. Gynecology. 2021; 23 (1): 6–11. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200692

В настоящее время известно, что эндометриоз поражает 5–10% женщин репродуктивного возраста и не менее 1/3 женщин с бесплодием. По данным литературы, 25–50% инфертильных женщин страдают эндометриозом, а 30–50% женщин с эндометриозом имеют бесплодие [1].

Лечение эндометриозассоциированного бесплодия имеет определенные особенности. Безусловно, признанно эффективным является хирургическое удаление (аблация и/или иссечение) всех очагов эндометриоза. Назначение медикаментозной терапии у пациенток с эндометриозассоциированным бесплодием не повышает вероятность наступления беременности, однако комбинированный подход в ряде случаев может быть эффективен, особенно при выраженном болевом синдроме. Послеоперационное назначение диеногеста является так же эффективным, как применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона при меньшем количестве побочных эффектов и более низкой частоте неразвивающейся беременности [2–4].

Считается, что в возникновении осложнений беременности у пациенток с эндометриозом задействованы различные механизмы, включая эндокринный и воспалительный баланс, кровотечения из эндометриоидных очагов, молекулярные и функциональные аномалии эутопического эндометрия, дефект глубокой плацентации и децидуализации эндометриоидной ткани из-за изменений гормональной среды на фоне беременности [5].

Существует мнение, что хроническое воспаление при эндометриозе может ухудшить фертильность несколькими путями. С одной стороны, повышенная концентрация интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-8, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли α в фолликулах, прилегающих к эндометриомам, связана со сниженным ответом яичников. Уровень ИЛ-6 в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом повышен, и этот цитокин может подавлять подвижность сперматозоидов, а медиаторы воспаления в перитонеальной жидкости также вносят вклад в повреждение ДНК сперматозоидов. Кроме того, окислительный стресс, простагландины и цитокины могут мешать взаимодействиям ооцита и сперматозоида, а также нарушать развитие эмбриона и препятствовать имплантации [6]. Дисфункция гипофиза при эндометриозе может способствовать нарушению фолликулогенеза, снижению качества ооцитов и/или снижению восприимчивости эндометрия [6].

Поскольку эндометриоз снижает фертильность, то беременность среди женщин, страдающих этим заболеванием, становится все более распространенным явлением благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) и сложным хирургическим методам лечения [7].

Дефекты процесса имплантации могут возникать на разных этапах: неглубокая инвазия трофобластов, снижение экспрессии протеаз, изменение состава лейкоцитов в децидуальной оболочке или спиральных артериях, проявляющих устойчивость к колонизации [5]. Кроме того, у женщин, страдающих эндометриозом, в периимплантационном периоде и на протяжении всей беременности также могут возникать резистентность эндометрия к избирательному действию прогестерона, воспалительные процессы на эндометриальном и системном уровнях, недостаточная сократимость матки и, напротив, чрезмерная активность эндометрия [8].

Ю.А. Колода и соавт. (2016 г.) в обзоре литературы показали наличие повышенного высвобождения активных форм кислорода и усиленной экспрессии ферментов, приводящей к накоплению свободных радикалов в клетках эндометрия женщин с эндометриозом [6].

У женщин с эндометриозом «соединительная зона» матки, которая представляет собой узкоспециализированную внутреннюю треть миометрия, имеет большую толщину по сравнению со здоровыми женщинами. Нормальный процесс плацентации характеризуется полным превращением спиральных артерий в большие маточно-плацентарные сосуды на уровне «соединительной зоны» [5].

Также известно, что для пациенток с эндометриозом характерно снижение экспрессии α- и β-интегринов, например витронектина, который является специфическим интегрином имплантации, рецепторы к нему на поверхности эндометрия обнаруживают после 19-го дня менструального цикла, а экспрессия начинается одновременно с открытием «окна имплантации». Патологическое отсутствие экспрессии витронектина к 19-му дню менструального цикла наблюдали у женщин с эндометриоидной болезнью легкой и средней тяжести, что говорит о возможном нарушении имплантации не только при тяжелых формах эндометриоза [6].

Дефектная плацентация характеризуется отсутствием или неполным ремоделированием спиральных артерий, и предполагается, что первичный участок сосудистых аномалий, ответственных за дефектную плаценту, находится в «соединительной зоне» [5].

В работе U. Maggiore и соавт. (2016 г.) указано, что проникновение децидуализированной эндометриоидной ткани в сосудистую стенку увеличивает риск ее разрыва. При эндометриозе, который характеризуется резистентностью к прогестерону, некроз очагов децидуализированного эктопического эндометрия, расположенных вблизи расширенных маточно-яичниковых или параметральных сосудов, может привести к разрыву таких сосудов и кровотечению [5].

F. Zullo и соавт. (2017 г.) провели систематический обзор 24 исследований с участием 1 924 114 женщин, в котором показано, что в группе с эндометриозом регистрируется статистически значимо более высокий риск преждевременных родов на сроке менее 34 и 37 нед, выкидышей, а также предлежания плаценты, задержки роста плода и оперативные роды путем кесарева сечения [8].

P. Vercellini и соавт. (2018 г.) показали, что наличие эндометриоза яичников связано с более низкой частотой преждевременных родов по сравнению с другими типами эндометриоза (ректовагинальным и перитонеальным) с частотой 1,4% по сравнению с 14,7% [9].

В обзоре H. Lin и соавт. (2015 г.) у женщин с эндометриозом отмечено повышение риска преждевременных родов [10]. Аналогичные результаты получены M. Glavind и группой ученых (2017 г.) с использованием данных Орхусской когорты новорожденных (Дания) [11], а также в работе L. Farland и соавт. (2019 г.), где продемонстрировали увеличение на 16% риска преждевременных родов у женщин с эндометриозом [12].

По данным исследования L. Mannini и соавт. (2017 г.), в случае наступления беременности у пациентки с эндометриозом имеются более высокий риск возникновения таких акушерских осложнений, как предлежание плаценты, внутрипеченочный холестаз, преждевременные роды, а также индукции родов. Кроме того, у пациенток с эндометриозом при спонтанной беременности регистрируется более высокая частота указанных осложнений относительно пациенток, у которых беременность наступила в циклах ВРТ [13].

В обзоре, проведенном В.М. Денисовой и соавт. (2015 г.), отражено увеличение в 2 раза частоты преждевременных родов и задержки развития плода у женщин с эндометриоидными кистами яичников, у которых беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения [14].

Среди подгруппы женщин, зачавших с использованием ВРТ, по данным S. Lalani и соавт. (2018 г.), наличие эндометриоза связано с предлежанием плаценты [15].

Однако по данным ретроспективного анализа, проведенного L. Benaglia и соавт. (2016 г.), показано, что женщины с эндометриозом, напротив, не имеют повышенного риска преждевременных родов. Тем не менее авторы выявили повышение риска для предлежания плаценты [16].

В обзоре, проведенном T. Fujii и соавт. (2016 г.), подтверждено, что частота преждевременных родов и предлежания плаценты значительно увеличивалась у женщин с эндометриозом, в то время как рождения маловесных для гестационного возраста детей не отмечено [17].

В работе T. Tzur и соавт. (2018 г.) также сделан вывод о том, что женщины с эндометриозом с беременностью, полученной в результате экстракорпорального оплодотворения, не сталкиваются с повышенным риском преждевременных родов. По данным этого исследования, частота гипертензивных заболеваний, гестационного диабета, частота рождения маловесных к гестационному сроку новорожденных и неонатальных проблем также не различались. И, напротив, предлежание плаценты чаще встречалось у женщин с эндометриозом [18].

Метаанализ, проведенный M. Gasparri и соавт. (2018 г.), показал, что эндометриоз связан с повышенным риском предлежания плаценты при беременностях, достигнутых с помощью ВРТ. Не обнаружено различий в частоте отслойки плаценты [19].

По данным исследования H. Jeon и соавт. (2018 г.), женщины, забеременевшие с помощью ВРТ, имеют существенно более высокий риск предлежания плаценты [20].

В работе C. Exacoustos и соавт. (2016 г.) показано, что женщины с эндометриозом по сравнению с контрольной группой показали более высокий риск беременности, осложненной преждевременными родами [21].

В результате работы H. Li и соавт. (2017 г.) выявлено, что частота послеродовых кровотечений и преждевременных родов выше в исследуемой подгруппе пациенток после применения ВРТ, у которых ранее диагностирован эндометриоз, чем в подгруппе без ВРТ. В то же время частота таких осложнений, как гестационный сахарный диабет – СД (18,7% против 11,0%), отслойка плаценты (22,7% против 19,3%), предлежание плаценты (2,7% против 1,7%), преждевременные роды (8% против 5%), кесарево сечение (42,7% против 33,3%), дистресс и анемия у плода выше в группе ВРТ [22].

Данные обзора F. Pérez-López и соавт. (2018 г.) свидетельствуют о том, что риск преэклампсии, эклампсии и HELLP-синдрома не увеличивается у женщин с эндометриозом, зачавших спонтанно или с помощью ВРТ [23].

В проспективном нерандомизированном исследовании, проведенном U. Maggiore и соавт. (2016 г.), показано, что частота абортов составила 7,47% (13/174) в группе с эндометриозом и аналогична частоте 5,74% (10/174) в группе пациенток с бесплодием без эндометриоза [5].

В обзоре L. Farland и соавт. (2019 г.) также показано, что эндометриоз связан с более высоким риском самопроизвольного аборта [12]. Аналогичные результаты получены H. Minebois и соавт. (2017 г.), в работах которых отмечено, что частота выкидышей выше в группе пациенток с эндометриозом [24]. Данный факт подтверждают работы J. Horton и соавт. (2019 г.), в которых установлен повышенный риск выкидыша как при аденомиозе, так и при эндометриозе [25].

Возможная корреляция между эндометриозом и преэклампсией до сих пор остается предметом дискуссий [8].

Так, в обзоре F. Zullo и соавт. (2017 г.) не обнаружили различий в частоте гестационной гипертензии и преэклампсии у пациенток с эндометриозом и без эндометриоза [8]. В обзоре U. Maggiore и соавт. (2016 г.) отражен повышенный риск преэклампсии у женщин с эндометриозом [5]. Исследование, проведенное S. Lalani и соавт. (2018 г.), включало систематический обзор и метаанализ 33 исследований за 27 лет с размером выборки из 3 280 488 женщин. По сравнению с женщинами без эндометриоза пациентки с эндометриозом имели более высокие риски преэклампсии: отношение шансов – ОШ 1,18 (1,01–1,39) [15].

В работе L. Farland и соавт. (2019 г.) отражено, что женщины с эндометриозом имеют на 30% больший риск гипертензивных расстройств при беременности по сравнению с женщинами без эндометриоза [12].

Данные, полученные из датского исследования J. Berlac и соавт. (2017 г.) за период 1997–2014 гг., в котором ретроспективно изучена 19 331 история родов женщин с эндометриозом, коррелируют с более высоким риском развития тяжелой преэклампсии, кровотечения во время беременности, отслойки плаценты [26].

В исследовании C. Exacoustos и соавт. (2016 г.) женщины с эндометриозом имели более высокий риск беременности, осложненной артериальной гипертензией (p=0,0129) [21].

Рассмотрена корреляция эндометриоза с предлежанием плаценты в обзоре U. Maggiore и соавт. (2016 г.), установлено наличие ОШ от 1,67 до 15,1 [5].

По данным работы P. Vercellini и соавт. (2017 г.), включавшем 419 женщин, случаев предлежания плаценты не наблюдалось только у пациенток с эндометриомами яичников, тогда как у женщин с ректовагинальным эндометриозом обнаружено почти шестикратное увеличение риска по сравнению с женщинами, имеющими эндометриоз яичников и тазовой брюшины [9].

Частота предлежания плаценты у пациенток с глубоким эндометриозом составила 11,7% против 0,5% в контрольной группе по результатам анализа, проведенного S. Uccella и соавт. (2019 г.) [7].

В исследовании J. Berlac и соавт. (2017 г.) показано, что у пациенток с эндометриозом выше риск таких акушерских осложнений, как предлежание плаценты, преждевременный разрыв плодных оболочек и задержка плаценты [26].

В работах M. Miura и соавт. (2019 г.) выявлено, что частота предлежания плаценты и послеродового кровотечения значительно увеличена в группе эндометриоза по сравнению с контрольной группой (12,5% против 4,1%, p<0,01 и 27,5% против 18,2%, p=0,04 соответственно) [27]. Существенной разницы в частоте преждевременных родов (<37 нед), гипертензивных расстройств во время беременности, гестационного диабета и отслойки плаценты между 2 группами не наблюдали [27].

По данным C. Exacoustos и соавт. (2016 г.), женщины с эндометриозом по сравнению с контрольной группой показали более высокий риск беременности, осложненной отслойкой плаценты и предлежанием плаценты. Риск предлежания плаценты более чем в 10 раз выше, чем в общей популяции у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом (p<0,0001) [21].

В 2019 г. опубликовано исследование, проведенное A. Shmueli и соавт. (2019 г.) на основании ретроспективного когортного анализа 61 535 родов, из которых 135 (0,002%) пациенток имели эндометриоз. У женщин с эндометриозом более высокая частота врастания плаценты (ОШ 6,24, 95% доверительный интервал – ДИ 2,20–17,67). Существенных различий в исходах для новорожденных не наблюдали [28].

По данным обзора электронных баз данных, проведенного B. Leeners и соавт. (2018 г.), риск предлежания плаценты увеличивается в 9 раз, особенно в случае ректовагинального эндометриоза [29].

Ретроспективное канадское исследование, проведенное в 2003–2013 гг. I. Chen и соавт. (2018 г.), проанализировало 52 202 женщин, из которых 469 – с хирургически подтвержденным диагнозом эндометриоза. Женщины с эндометриозом имели повышенный риск предлежания плаценты 3,30; 95% ДИ 1,65–5,40 [30].

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном L. Mannini и соавт. (2016 г.), изучены 262 беременные с эндометриозом и 524 беременные контрольной группы. Пациентки с глубоким инфильтративным эндометриозом имели более высокий показатель только преждевременных родов (p<0,01), в то время как в группе без глубокого эндометриоза все осложнения имели более высокую частоту, за исключением предлежания плаценты, которая не отличалась от контроля [13].

В обзоре U. Maggiore и соавт. (2016 г.) показана повышенная частота рождения детей, маловесных к сроку гестации, в группе пациенток с эндометриозом без применения ВРТ, в группе пациенток с эндометриозом с применением ВРТ подобной тенденции не прослеживали [5].

В обзоре J. Berlac и соавт. (2017 г.) у женщин с эндометриозом выше риск преждевременных родов до 28 нед (ОШ 3,1, 95% ДИ 2,7–3,6), а также риск рождения маловесных к сроку гестации детей (ОШ 1,5, 95% ДИ 1,4–1,6), новорожденных с врожденными пороками развития и неонатальной смертью [26].

Исследование, проведенное C. Scala и соавт. (2019 г.), показало, что наличие эндометриомы и глубокого эндометриоза без эндометриомы не является фактором риска рождения ребенка, маловесного к сроку гестации. Во время оценки в III триместре беременности частота задержки роста плода одинаковая в исследуемых группах (эндометриома – 8,3%, диффузный аденомиоз – 7,5%, здоровые женщины – 8,8%); Также показано, что наличие глубокого аденомиоза у женщин с эндометриозом более тесно связано с нарушением плацентации и рождением маловесных к сроку гестации детей по сравнению с пациентками только с эндометриозом и аденомиозом [31].

Еще одно исследование, проведенное в Италии N. Conti и соавт. (2014 г.), включало беременных женщин европеоидной расы (n=2239), из числа которых первородящие женщины с эндометриозом (n=219) показали значительно более высокий риск рождения маловесных для гестационного возраста новорожденных [32].

Неонатальные исходы у пациенток с эндометриозом оценивали также в работе A. Nur Azurah и соавт. (2014 г.) [33]. Оценка новорожденных по шкале Апгар на первой минуте значительно ниже у повторнородящих женщин с эндометриозом по сравнению с первородящими (7,89±1,72 против 8,39±1,28). У первородящих и повторнородящих женщин не наблюдали значительной разницы в массе тела, оценке по шкале Апгар на 5-й минуте, поступлении в отделение интенсивной терапии и аномалиях плода [33].

В обзорах M. Glavind и соавт. (2017 г.) и H. Lin и соавт. (2015 г.) не подтверждена связь между эндометриозом и рождением маловесных к сроку гестации детей [11, 22].

По данным работы L. Farland и соавт. (2019 г.), беременность у женщин с эндометриозом связана с повышенным на 16% риском рождения детей с низкой массой тела (относительный риск 1,16, 95% ДИ 1,03–1,29) [12].

В систематическом обзоре F. Zullo и соавт. (2017 г.) установлено значительное увеличение частоты кесарева сечения у пациенток с эндометриозом (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,39–1,78) [8]. По данным Н.В. Мартыновой (2017 г.), частота операций кесарева сечения в группе женщин, ранее пролеченных по поводу генитального эндометриоза, составила 35% [34].

В обзоре S. Uccella и соавт. (2019 г.) отражена корреляция частоты кесарева сечения между первородящими пациентками с эндометриозом и группой контроля – 41,5% против 24,2% соответственно [7]. Также увеличение частоты кесарева сечения у женщин с эндометриозом отражено в обзоре S. Lalani и соавт. (2018 г.): ОШ 1,86 (1,51–2,29) [15]. Сходные результаты представлены в исследовании M. Glavind и соавт. (2017 г.), в котором частота кесарева сечения у пациенток с эндометриозом: ОШ 1,83 (1,60–2,09) [11].

В обзоре A. Shmueli и соавт. (2019 г.) в группе женщин с эндометриозом зарегистрирована существенно более высокая частота кесарева сечения (ОШ 5,0, 95% ДИ 3,3–7,4), послеродового кровотечения (ОШ 3,7, 95% ДИ 1,6–8,5) [28].

По результатам работы I. Chen и соавт. (2018 г.) также доказана более высокая частота кесарева сечения у пациенток с эндометриозом – ОШ 1,24 (1,10–1,40) [30].

В обзоре H. Lin и соавт. (2015 г.) у женщин с эндометриозом значительно повышен риск кесарева сечения: скорректированное ОШ 1,93 (1,31–2,84) [22].

Также более высокую частоту кесарева сечения в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой – 35% против 31% соответственно – отражает анализ, проведенный M. Porpora и соавт. (2020 г.) [35].

В настоящее время многие исследования представили убедительные доказательства взаимосвязи между эндометриозом и гестационным СД [5, 12, 15, 32]. Так, в исследовании, проведенном N. Conti и соавт. (2014 г.), сравнившем беременности, наступившие в естественном цикле и в результате ВРТ у пациенток с эндометриозом, обнаружена взаимосвязь между эндометриозом и гестационным диабетом. У первородящих беременных женщин с эндометриозом (n=219) частота гестационного СД составляла 13,3% по сравнению с 6,7% у здоровых первородящих в контрольной группе (n=1331) [32].

В исследовании S. Lalani и соавт. (2018 г.) показано, что встречаемость гестационного диабета у пациенток с эндометриозом выше, чем без эндометриоза, – ОШ 1,26 (1,03–1,55). По данным обзора N. Conti и соавт. (2015 г.), также частота гестационного диабета у первородящих пациенток с эндометриозом выше, чем у женщин контрольной группы без эндометриоза [32]. В работе L. Farland и соавт. (2019 г.) показано наличие взаимосвязи эндометриоза с более высоким риском гестационного диабета [12].

В публикации Н.В. Мартыновой и соавт. (2017 г.) показано, что угроза раннего и позднего выкидыша на сроках 6–9 нед и 18–22 нед отмечена у 50 и 30% пациенток с эндометриозом соответственно. Преждевременные роды в 32–36 нед зарегистрированы у 25% женщин. Хроническая гипоксия плода отмечена у 35% беременных, задержка роста плода – у 20%, в том числе сочетание гипоксии и задержки роста плода – у 15% [34].

По данным обзора, проведенного P. Koninckx и соавт. (2016 г.), в котором ретроспективно исследовали осложнения беременности после лапароскопического иссечения глубокого инфильтративного эндометриоза, удаление очагов не влияет на повышенный риск предлежания плаценты, гестационной гипертензии и задержки внутриутробного развития плода [36].

По данным проспективного когортного исследования, известного как Японское исследование окружающей среды и детей (JECS), изменения в «соединительной зоне» у женщин с эндометриозом и аденомиозом могут влиять на сосудистое сопротивление спиральных артерий в этой зоне до начала децидуализации и приводить к повышенному риску недостаточно глубокой плацентации, отсутствию трансформации кровеносных сосудов и, как следствие, к предлежанию плаценты. Ограничение ремоделирования спиральной артерии миометрия может способствовать отслойке плаценты за счет увеличения скорости кровотока в маточных артериях [37].

Длительное время считалось, что аденомиоз не может являться значимой причиной бесплодия [38, 39], однако пионерское исследование B. Barrier и соавт. (2004 г.) подтвердило наличие сильной причинно-следственной связи между аденомиозом и первичным бесплодием, даже при исключении сопутствующего эндометриоза (ОШ 20,6, 95% ДИ 2,7–897) [40].

Кроме того, существующая в настоящее время позиция, что аденомиоз может не оказывать отрицательного влияния на течение беременности, также не представляется полностью обоснованной [41, 42].

Ряд исследований показал взаимосвязь аденомиоза и таких осложнений беременности, как преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, разрыв матки, послеродовое гипотоническое кровотечение [25, 42, 43].

Однако в работе N. Vlahos и соавт. (2017 г.) сделан вывод, что в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие влияние аденомиоза на риск акушерских осложнений [44].

Таким образом, результаты обзора литературы показали, что у пациенток с эндометриозом имеются проблемы с фертильностью, а при наступлении беременности она характеризуется более высоким риском развития преэклампсии, формирования предлежания плаценты, гестационного диабета, выкидыша и преждевременных родов, а также родоразрешения путем операции кесарева сечения. Новорожденные у женщин с эндометриозом имеют повышенный риск недоношенности и маловесности к сроку гестации. В настоящее время отсутствует ясность в отношении возможности прогнозирования риска осложнений у пациенток с эндометриозом, необходимости дополнительного антенатального мониторинга и ухода. Вероятно, на риск акушерских и неонатальных осложнений помимо наличия эндометриоза оказывают влияние локализация и тяжесть заболевания, а также использование ВРТ.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности разработки комплексного подхода, направленного на прогнозирование и профилактику акушерских и перинатальных осложнений у этой категории пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. *Артымук Н.В., Беженарь В.Ф., Берлим Ю.Д. и др. Эндометриоз. Патогенез, диагностика, лечение. М., 2020 [Artymuk N.V., Bezhenar V.F., Berlim Yu.D., et al. Endometriosis Pathogenesis, diagnosis, treatment. Moscow, 2020 (in Russian)].*
2. *Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Червов В.О. и др. Сравнительная оценка комбинированного лечения пациенток, страдающих эндометриозом и бесплодием, с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и диеногеста. Проблемы репродукции. 2017; 23 (2): 61–5 [Artymuk N.V., Danilova L.N., Chervov V.O., et al. Comparative evaluation of combined treatment of patients with endometriosis and infertility using gonadotropin-releasing hormone agonists and dienogest. Reproduction problems. 2017; 23 (2): 61–5 (in Russian)].*
3. *Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Червов В.О. и др. Эффективность комбинированного лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом. Фарматека. 2017; 12 (345): 56–61 [Artymuk N.V., Danilova L.N., Chervov V.O., et al. The effectiveness of combined treatment of infertility associated with endometriosis. Pharmateca. 2017; 12 (345): 56–61 (in Russian)].*
4. *Артымук Н.В., Тачкова О.А., Данилова Л.Н. Современные возможности медикаментозного контроля эндометриоза. Доктор.РУ. 2015; 11 (112): 39–44 [Artymuk N.V., Tachkova O.A., Danilova L.N. Modern possibilities of drug control of endometriosis. Doctor. RU. 2015; 11 (112): 39–44 (in Russian)].*
5. *Maggiore URL, Ferrero S, Mangili G, et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. Hum Reprod Update 2016; 22 (1). DOI: 10.1093/humupd/dmv045; PMID: 26450609*
6. *Колода Ю.А. Эндометриоз и беременность: готовимся к шторму! StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016; 4 (33): 139–45 [Koloda Yu.A. Endometriosis and pregnancy: preparing for the storm! StatusPraesens. Gynecology, obstetrics, sterile marriage. 2016; 4 (33): 139–45 (in Russian)].*
7. *Uccella S, Manzoni P, Cromi A, et al. Pregnancy after Endometriosis: Maternal and Neonatal Outcomes according to the Location of the Disease. Am J Perinatol 2019; 36: S91.*
8. *Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, et al. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2017; 108 (4): 667–72.e5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.019; PMID: 28874260*

9. *Vercellini P, Frattaruolo MP, Barbara G, et al. The ominous association between severe endometriosis, in vitro fertilisation, and placenta previa: raising awareness, limiting risks, informing women. BJOG 2018; 125 (1): 12–5. DOI: 10.1111/1471-0528.14789; PMID: 28618175*
10. *Lin H, Leng JH, Liu JT, Lang JH. Obstetric outcomes in Chinese women with endometriosis: a retrospective cohort study. Chin Med J (Engl) 2015; 128 (4): 455–8. DOI: 10.4103/0366-6999.151077; PMID: 25673445; PMCID: PMC4836246*
11. *Glavind MT, Forman A, Arendt LH, et al. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study. Fertil Steril 2017; 107 (1): 160–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.020; PMID: 27743699*
12. *Farland LV, Prescott J, Sasamoto N, et al. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. Obstet Gynecol 2019; 134 (3): 527–36. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003410; PMID: 31403584; PMCID: PMC6922084*
13. *Mannini L, Sorbi F, Noci I, et al. New adverse obstetrics outcomes associated with endometriosis: a retrospective cohort study. Arch Gynecol Obstet 2017; 295 (1): 141–51. DOI: 10.1007/s00404-016-4222-7; PMID: 27770245*
14. *Денисова В.М., Ярмолинская М.И. Наружный генитальный эндометриоз: различные грани проблемы. Журн. акушерства и женских болезней. 2015; 64 (1): 44–52 [Denisova V.M., Yarmolinskaya M.I. External genital endometriosis: different facets of the problem. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2015; 64 (1): 44–52 (in Russian)].*
15. *Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2018; 33 (10): 1854–65. DOI: 10.1093/humrep/dey269; PMID: 30239732; PMCID: PMC6145420*
16. *Benaglia L, Candotti G, Papaleo E, et al. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF. Hum Reprod 2016; 31 (12): 2730–6. DOI: 10.1093/humrep/dew210; PMID: 27664955*
17. *Fujii T, Wada-Hiraike O, Nagamatsu T, et al. Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: a retrospective cohort study. Reprod Biol Endocrinol 2016; 14: 73. DOI: 10.1186/s12958-016-0209-2; PMCID: PMC5094074*
18. *Tzur T, Weintraub AY, Arias OG, et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis. Minerva Ginecologica 2017; 70 (2): 144–9. DOI: 10.23736/s0026-4784.17.04123-5; PMID: 29063747*
19. *Gasparri ML, Nirgianakis K, Taghavi K, et al. Placenta previa and placental abruption after assisted reproductive technology in patients with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2018; 298 (1): 27–34. DOI: 10.1007/s00404-018-4765-x; PMID: 29602980*
20. *Jeon H, Min J, Kim DK, et al. Women with Endometriosis, Especially Those Who Conceived with Assisted Reproductive Technology, Have Increased Risk of Placenta Previa: Meta-analyses. J Korean Med Sci 2018; 33 (34): e234. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e234; PMID: 30127709; PMCID: PMC6097069*
21. *Exacoustos C, Lauriola I, Lazzeri L, et al. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril 2016; 106 (5): 1129–35.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.024; PMID: 27445198*
22. *Li H, Zhu HL, Chang XH, et al. Effects of Previous Laparoscopic Surgical Diagnosis of Endometriosis on Pregnancy Outcomes. Chin Med J (Engl) 2017; 130 (4): 428–33. DOI: 10.4103/0366-6999.199840; PMID: 28218216; PMCID: PMC5324379*
23. *Pérez-López FR, Calvo-Latorre J, Alonso-Ventura V, et al. Systematic review and meta-analysis regarding the association of endometriosis and preeclampsia in women conceiving spontaneously or through assisted reproductive technology. Pregnancy Hypertens 2018; 14: 213–21. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.01.003; PMID: 29934014*
24. *Minebois H, De Souza A, Mezan de Malartic C, et al. Endométriose et fausse couche spontanée. Méta-analyse et revue systématique de la littérature [Endometriosis and miscarriage: Systematic review]. Gynecol Obstet Fertil Senol 2017; 45 (7–8): 393–9. DOI: 10.1016/j.gofs.2017.06.003; PMID: 28712793*
25. *Horton J, Sterrenburg M, Lane S, et al. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2019; 25 (5): 592–632. DOI: 10.1093/humupd/dmz012; PMID: 31318420*
26. *Berlac JF, Hartwell D, Skovlund CW, et al. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. Acta Obstet Gynecol Scand 2017; 96 (6): 751–60. DOI: 10.1111/aogs.13111; PMID: 28181672*
27. *Miura M, Ushida T, Imai K, et al. Adverse effects of endometriosis on pregnancy: a case-control study. BMC Pregnancy Childbirth 2019; 19 (1): 373. DOI: 10.1186/s12884-019-2514-1; PMID: 31640604; PMCID: PMC6805464*
28. *Shmueli A, Salman L, Hiersch L, et al. Obstetrical and neonatal outcomes of pregnancies complicated by endometriosis. J Matern Fetal Neonatal Med 2019; 32 (5): 845–50. DOI: 10.1080/14767058.2017.1393513; PMID: 29037097*
29. *Leeners B, Damaso F, Ochsenbein-Kölble N, Farquhar C. The effect of pregnancy on endometriosis–facts or fiction? Hum Reprod Update 2018; 24 (3): 290–9. DOI: 10.1093/humupd/dmy004; PMID: 29471493*
30. *Chen I, Lalani S, Xie RH, et al. Association between surgically diagnosed endometriosis and adverse pregnancy outcomes. Fertil Steril 2018; 109 (1): 142–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.028; PMID: 29198848*
31. *Scala C, Maggiore ULR, Barra F, et al. Impact of Endometriomas and Deep Infiltrating Endometriosis on Pregnancy Outcomes and on First and Second Trimester Markers of Impaired Placentation. Medicina (Kaunas) 2019; 55 (9): 550. DOI: 10.3390/medicina55090550; PMCID: PMC6780829*
32. *Conti N, Cevenini G, Vannuccini S, et al. Women with endometriosis at first pregnancy have an increased risk of adverse obstetric outcome. J Matern Fetal Neonatal Med 2015; 28 (15): 1795–8. DOI: 10.3109/14767058.2014.968843; PMID: 25262994*
33. *Nur Azurah AG, Wan Zainol Z, Lim PS, et al. Factors associated with placenta praevia in primigravidas and its pregnancy outcome. Sci World J 2014; 2014: 270120. DOI: 10.1155/2014/270120; PMID: 25478587; PMCID: PMC4244955*
34. *Мартынова Н.В., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. и др. Осложнения беременности и родов у пациенток с генитальным эндометриозом. Современные проблемы науки и образования. 2017; 1 [Martynova N.V., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., et al. Complications of pregnancy and childbirth in patients with genital endometriosis. Modern problems of science and education. 2017; 1 (in Russian)].*
35. *Porpora MG, Tomao F, Ticino A, et al. Endometriosis and Pregnancy: A Single Institution Experience. Int J Environ Res Public Health 2020; 17 (2): 401. DOI: 10.3390/ijerph17020401; PMID: 31936225; PMCID: PMC7014217*
36. *Koninckx PR, Zupi E, Martin DC. Endometriosis and pregnancy outcome. Fertil Steril 2018; 110 (3): 406–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.029; PMID: 30098688*
37. *Harada T, Taniguchi F, Amano H, et al. Adverse obstetrical outcomes for women with endometriosis and adenomyosis: A large cohort of the Japan Environment and Children's Study, Japan Environment and Children's Study Group. PLoS One 2019; 14 (8): e0220256. DOI: 10.1371/journal.pone.0220256; PMCID: PMC6677302*
38. *Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, Stewart E. Understanding adenomyosis: A case control study. Fertil Steril 2010; 94 (4): 1223–8.*
39. *Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, et al. Adenomyosis: epidemiological factors. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006; 20: 465–77.*
40. *Barrier BF, Malinowski MJ, Jr Dick EJ, et al. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. Fertil Steril 2004; 82 (Suppl. 3): 1091–4.*
41. *Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: A systematic review of prevalence, diag-*

nosis, treatment and fertility outcomes. Hum Reprod Update 2012; 18 (4): 374–92.

42. *Tomassetti C, Meuleman C, Timmerman D, D'Hooghe T. Adenomyosis and subfertility: evidence of association and causation. Semin Reprod Med 2013; 31 (2): 101–8.*
43. *Buggio L, Monti E, Gattei U, et al. Adenomyosis: fertility and obstetric outcome. A comprehensive literature review. Minerva Ginecol 2018; 70 (3): 295–302. DOI: 10.23736/S0026-4784.17.04163-6; PMID: 29115118*
44. *Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. Biomed Res Int 2017; 2017: 5926470. DOI: 10.1155/2017/5926470; PMID: 29234680; PMCID: PMC5694987*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Артымук Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГУ. E-mail: artymuk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7014-6492

Ваулина Екатерина Николаевна – врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности ГАУЗ КОКБ. E-mail: Vaulina.en@mail.ru

Зотова Ольга Александровна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог Центра охраны здоровья семьи и репродукции ГАУЗ КОКБ. E-mail: Olga-tulpan@rambler.ru

Natalia V. Artymuk – D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University. E-mail: artymuk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7014-6492

Ekaterina N. Vaulina – obstetrician-gynecologist, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital. E-mail: vaulina.en@mail.ru

Olga A. Zotova – Cand. Sci. (Med.), Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital. E-mail: olga-tulpan@rambler.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.11.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200477

Обзор

Эндометриоз: влияние на фертильность и исходы беременности

Р.И. Габидуллина[✉1], Е.А. Кошельникова[2], Т.Н. Шигабутдинова[2], Е.А. Мельников[2], Г.Н. Калимуллина[2], А.И. Купцова[2]
[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
[2]ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия
✉ru.gabidullina@yandex.ru

Аннотация

Цель. Изучить современное состояние проблемы бесплодия и акушерских осложнений при эндометриозе, основные аспекты тактики ведения женщин с эндометриозом при планировании беременности.

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

Результаты. Эндометриоз является одной из самых распространенных причин бесплодия. Целый каскад неблагоприятных реакций, вызванных эндометриозом, препятствует успешному наступлению беременности. В настоящее время доказано, что пациентки с эндометриозом имеют высокий риск ряда акушерских осложнений, таких как самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преэклампсия, низкая масса тела новорожденных и гестационный сахарный диабет. Гестагены относят к 1-й линии терапии эндометриоза, а дидрогестерон является препаратом, отвечающим всем необходимым требованиям при эндометриозассоциированном бесплодии. Применение дидрогестерона способствует уменьшению негативной симптоматики эндометриоза, улучшению качества жизни и повышению фертильности. Дидрогестерон является единственным гестагеном, имеющим две эффективные схемы приема при эндометриозе, что позволяет назначить терапию как женщинам, планирующим беременность, так и тем, кто уже реализовал свои репродуктивные планы. Более того, в отношении препарата высказаны предположения о повышении шансов на наступление беременности при эндометриозе. Дидрогестерон доказал свою эффективность в поддержке лютеиновой фазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий, лечении угрожающего и привычного выкидыша.

Заключение. Эндометриоз ассоциирован с бесплодием и высоким риском развития акушерских осложнений. Дидрогестерон обладает рядом преимуществ по сравнению с другими гестагенами.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, беременность, дидрогестерон

Для цитирования: Габидуллина Р.И., Кошельникова Е.А., Шигабутдинова Т.Н. и др. Эндометриоз: влияние на фертильность и исходы беременности. Гинекология. 2021; 23 (1): 12–17. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200477

Review

Endometriosis: impact on fertility and pregnancy outcomes

Rushania I. Gabidullina[✉1], Ekaterina A. Koshelnikova[2], Tatiana N. Shigabutdinova[2], Evgenii A. Melnikov[2], Gulfiria N. Kalimullina[2], Angelina I. Kuptsova[2]
[1]Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
[2]City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia
✉ru.gabidullina@yandex.ru

Abstract

Aim. To investigate the modern condition of the problem of infertility and obstetric complications in endometriosis and the main management aspects of women with endometriosis in pregnancy planning.

Materials and methods. The article presents a systematic literature review on the results of search for studies in electronic databases MEDLINE, PubMed, EMBASE, Cochrane Library and eLibrary.

Results. Endometriosis is one of the most common causes of infertility. A cascade of adverse reactions caused by endometriosis prevents a successful pregnancy. Currently, there is an evidence that patients with endometriosis have a high risk of several obstetric complications, such as spontaneous miscarriage, premature birth, preeclampsia, low birth weight and gestational diabetes. Progestogens belong to the first line of therapy of endometriosis, and dydrogesterone is a drug that meets all the necessary requirements. The use of dydrogesterone in the treatment of endometriosis helps to reduce the negative symptoms of endometriosis, improve the quality of life and increase fertility. Dydrogesterone is the only progestogen that has two effective regimens for endometriosis, which allows prescribing therapy for women who are planning pregnancy and for those who have already realized their reproductive plans. Dydrogesterone is the only progestogen that has been suggested to increase the chances of pregnancy in women with endometriosis. Dydrogesterone has been shown to be effective in supporting the luteal phase in ART programs, treating threatening and recurrent miscarriages.

Conclusion. Endometriosis is associated with infertility and a high risk of obstetric complications. Dydrogesterone has a number of advantages compared to other progestogens.

Keywords: endometriosis, infertility, pregnancy, dydrogesterone

For citation: Gabidullina R.I., Koshelnikova E.A., Shigabutdinova T.N., et al. Endometriosis: impact on fertility and pregnancy outcomes. Gynecology. 2021; 23 (1): 12–17. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200477

Эндометриозассоциированное бесплодие и сопутствующие акушерские осложнения

Эндометриоз – гинекологическое заболевание, характеризующееся развитием стромы и желез эндометрия вне полости матки, приводящее к разным типам повреждений и вызывающее хроническую воспалительную реакцию. По разным оценкам, от 6 до 10% женщин страдают эндометриозом [1, 2]. В то же время его истинная распространенность остается неизвестной [3]. Это может быть объяснено тем, что «золотым стандартом» диагностики все еще остается прямая визуализация очагов эндометриоза с помощью лапароскопии, а подтверждение диагноза достигается путем гистологического анализа. Клинически эндометриоз проявляется дисменореей, ациклическими болями в области таза, диспауренией, бесплодием или их сочетанием [2].

В настоящее время установлено, что эндометриоз – одна из самых распространенных причин бесплодия [4]. У здоровых женщин репродуктивного возраста фертильность, определяемая как месячный коэффициент плодовитости (MFR), составляет примерно 15–20%. У женщин с эндометриозом этот показатель может быть снижен до 2–10%. Предполагается, что MFR ниже у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой заболевания, чем у тех, кто страдает от легкой формы, тем не менее прямых сравнений найти не удалось [5]. В ретроспективном исследовании V. Akande и соавт. показано, что женщины с эндометриозом имеют более низкую кумулятивную вероятность наступления беременности по сравнению с женщинами с необъяснимым бесплодием (36% против 55%; p<0,05) [6].

Распространенность эндометриоза у женщин, страдающих бесплодием, достигает 40–50%, что в 10 раз выше, чем в популяции [3, 7]. Данные о более высокой распространенности эндометриоза среди бесплодных женщин по сравнению с фертильными поддерживают причинно-следственную связь между эндометриозом и бесплодием. По объединенным результатам нескольких ретроспективных исследований, проведенных в период с 1988 по 2000 г., у фертильных женщин эндометриоз был обнаружен у 300 из 7983 (4%) против 781 случая эндометриоза у 2371 (33%) бесплодной женщины. Помимо этого выявлено, что распространенность эндометриоза в бесплодной популяции, подвергающейся лапароскопии, обычно составляет не менее 30% [8]. По данным C. Meuleman и соавт., у 47% женщин с бесплодием при отсутствии проблем с овуляцией и наличии нормоспермических партнеров при лапароскопии был обнаружен эндометриоз. В 63% случаев выявлена минимальная или легкая степень тяжести заболевания [9]. Бесплодие чаще встречается среди пациенток с перитонеальным эндометриозом по сравнению с пациентками с эндометриозом яичников [10].

Существует множество гипотез, объясняющих механизмы патогенеза эндометриозассоциированного бесплодия (ЭАБ), однако консенсус в данном вопросе не достигнут. К наиболее значимым факторам, оказывающим влияние на фертильность, относят хроническое воспаление, которое, в свою очередь, может влиять на качество яйцеклетки, процесс оплодотворения и функцию маточных труб, спаечный процесс в малом тазу, уменьшение частоты половых актов вследствие диспареунии, коморбидную патологию, ановуляцию при медикаментозной терапии, хирургическое повреждение яичников при оперативном лечении эндометриоидных кист [11, 12].

В обзорах, опубликованных в последнее время, обобщены эпидемиологические исследования, касающиеся связи эндометриоза и неблагоприятных исходов беременности. Гетерогенность исследуемых групп, ограничения в дизайне, использование разных классификаций и методов диагностики эндометриоза не позволяли сделать окончательных выводов [13–15]. Исследование здоровья медсестер II – продолжающееся до сих пор крупное проспективное когортное исследование – благодаря большому числу исследуемых женщин с хорошо изученным анамнезом, однородности групп и единому методу диагностики эндометриоза позволило подтвердить наличие связи между лапароскопически подтвержденным эндометриозом и неблагоприятными исходами беременности [16].

В Исследовании здоровья медсестер II эндометриоз был связан с более высоким риском самопроизвольного выкидыша (относительный риск – ОР 1,40, 95% доверительный интервал – ДИ 1,31–1,49), внематочной беременности (1,46 ОР, 95% ДИ 1,19–1,80), гестационного сахарного диабета (ОР 1,35, 95% ДИ 1,11–1,63), гипертонических расстройств беременности (ОР 1,30, 95% ДИ 1,16–1,45), преждевременных родов (ОР 1,16, 95% ДИ 1,05–1,28), низкой массы тела новорожденных (ОР 1,16, 95% ДИ 1,03–1,29) по сравнению с женщинами без эндометриоза. Высказано предположение о связи между эндометриозом и мертворождением (ОР 1,27, 95% ДИ 1,01–1,60, p=0,04) [16].

Исследование здоровья медсестер II подтвердило полученные ранее результаты. Так, в ходе проведенного крупнейшего когортного исследования с участием 123 335 пациенток увеличение риска самопроизвольного выкидыша и риска внематочной беременности у женщин с эндометриозом составило соответственно 20 и 90% [17]. Анализ национальных реестров Швеции (n=1 442 675) [18] показал, что у женщин с эндометриозом риск развития преэклампсии выше на 13%, а при изучении датских национальных реестров (n=82 793) – выше на 37% [19]. Кроме того, аналогично предыдущим исследованиям установлено, что беременность у женщин с эндометриозом была связана с повышенным риском низкой массы тела новорожденных. Повышение риска преждевременных родов на 16% отличается от недавнего метаанализа, в котором при эндометриозе риск преждевременных родов увеличивался на 70% [20].

На сегодняшний день выдвинуто немало гипотез о влиянии эндометриоза на неблагоприятные исходы беременности. Считается, что эндометриоз, вызывая резистентность эндометрия к прогестерону, способствует нарушению децидуализации, что в сочетании с отрицательным влиянием на качество ооцитов способствует неблагоприятному развитию и имплантации эмбрионов [21].

Доказано, что эндометриоз обусловливает высокий уровень как локального, так и системного воспаления. Воспаление, в свою очередь, является этиологическим фактором таких неблагоприятных исходов, как гестационный сахарный диабет, гипертонические расстройства беременности и преждевременные роды [22, 23]. Помимо этого, существует гипотеза о неполноценной плацентации у женщин с эндометриозом, что может оказывать отрицательное влияние на рост плода и продолжительность беременности [21].

Таким образом, при наличии эндометриоза в анамнезе следует ожидать таких неблагоприятных исходов беременности, как самопроизвольный выкидыш, внематочная беременность, мертворождение, гестационный сахарный диабет, преэклампсия и гестационная артериальная гипертензия, преждевременные роды и задержка роста плода.

Методы терапии ЭАБ

Выбор оптимального метода лечения эндометриоза проводится с учетом возраста пациенток, интенсивности и особенности боли, наличия репродуктивных планов. В любом случае необходим длительный режим, при котором эффективность симптоматической и/или противорецидивной терапии должна быть сбалансирована хорошей переносимостью и низкой стоимостью лечения [24–27]. В настоящее время в клинической практике нашли применение нестероидные противовоспалительные препараты, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), пероральные гестагены, комбинированные оральные контрацептивы, ингибиторы ароматазы, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов. Проводятся исследования по эффективности и безопасности новых лекарственных средств – антагонистов ГнРГ. Однако следует отметить, что указанные методы лечения, за редким исключением, ингибируют овуляцию, что не нужно для пациенток, страдающих бесплодием [28].

Ранее считалось, что ингибирование овуляции при применении комбинированных оральных контрацептивов и некоторых гестагенов является необходимым в терапии эндометриоза. Исследование, проведенное P. Santulli и соавт., показало, что олиго-ановуляция встречается с равной частотой у пациенток с эндометриозом и без него [7]. Следовательно, данные результаты отклоняют веру в то, что олиго-ановуляция может обеспечивать некоторую защиту от эндометриоза. А по мнению P. Vercellini и соавт., для лечения эндометриоза необходимы методы, которые могут эффективно лечить эндометриоз или контролировать заболевание без ингибирования овуляции, тем самым способствуя желанной беременности во время лечения [29].

Лечение ЭАБ заключается в лапароскопическом удалении эндометриоидных очагов, гормональной терапии, экстракорпоральном оплодотворении или комбинации этих методов [27].

Необходимо отметить, что если вывод по хирургическому лечению согласуется с представленными ранее доказательствами [30] и клиническими рекомендациями [31, 32], то результаты по эффективности применения агонистов ГнРГ противоречат полученным ранее данным, что, вероятно, связано с использованием косвенных доказательств. В предыдущих исследованиях необходимость подавления овуляции в лечении бесплодия у женщин с эндометриозом подвергалась сомнению [33, 34], что было закреплено в рекомендациях ESHRE [31]. В Кокрейновском систематическом обзоре E. Georgiou и соавт. также не было представлено доказательств в пользу использования агонистов ГнРГ в подавлении овуляции у бесплодных женщин до проведения стандартного экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида. Вероятность живорождения без предварительной терапии составила 36%, а после длительной терапии агонистами ГнРГ колебалась между 9 и 31% [35]. Таким образом, назначение агонистов ГнРГ перед ЭКО у женщин с ЭАБ не увеличивает вероятность наступления беременности и даже, возможно, снижает ее. Выявленные противоречия подчеркивают необходимость пересмотра ранее применяемых подходов к ведению ЭАБ и выбора для таких женщин препарата, не подавляющего овуляцию.

Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с эндометриозом, гестагены являются 1-й линией терапии эндометриоза [32]. Доступность в разных лекарственных формах позволяет выбрать наиболее удобный путь введения: пероральные, инъекционные, трансдермальные пластыри, влагалищные кольца, внутриматочные устройства, подкожные имплантаты. Гестагены различаются по своей структуре и спектру действия: уменьшают экспрессию ароматазы, уменьшают экспрессию и активность фермента 17-HSD1 (гидроксистероиддегидрогеназа), изменяют рецепторы эстрогенов, ингибируют ангиогенез [36]. Кроме того, в зависимости от структуры и вводимой дозы они напрямую ингибируют опосредованную прогестероном пролиферацию клеток и продукцию воспалительных цитокинов [37].

При подборе препарата очень важно учитывать его гестагенную активность, способность связываться с рецепторами других стероидных гормонов в качестве причины появления нежелательных эффектов, а также отсутствие ингибирующего влияния на овуляцию [27]. Наиболее часто назначаемыми гестагенами у женщин с эндометриозом являются дидрогестерон, диеногест и норэтистерон: все они имеют большое количество разных исследований и хорошо зарекомендовали себя в клинической практике. Однако стоит учитывать тот факт, что они обладают разным профилем безопасности [38]. Это особенно важно учитывать при назначении терапии женщинам, планирующим беременность.

Применение норэтистерона ассоциировано с наибольшим количеством потенциальных опасных побочных эффектов, таких как нарушение уровня липопротеинов и холестерина, что может быть чревато в будущем кардиоваскулярными нарушениями. Норэтистерон является синтетическим гестагеном, производным тестостерона. Помимо гестагенной и антигонадотропной активности он обладает дополнительными андрогенными свойствами, что приводит к развитию таких нежелательных явлений, как акне, гирсутизм, задержка жидкости в организме. Применение высоких доз данного гестагена может приводить к повышению индекса атерогенности и повлечь за собой риск развития сердечно-сосудистых осложнений [38].

Помимо снижения минеральной плотности кости на фоне приема диеногеста отмечаются неблагоприятные эффекты, включающие в себя метроррагии, головную боль, запоры, тошноту, горячие приливы, прибавку массы тела, дискомфорт в молочных железах, раздражительность, усталость. Диеногест вызывает эффект гипоэстрогении. Аменорея, прибавка массы тела, выпадение волос, акне и боли в спине характерны для пациенток, использующих диеногест более 52 нед. Такие симптомы, как прибавка массы тела, потеря волос и акне, в основном связаны с андрогенным эффектом. Все перечисленные нежелательные явления могут приводить к прекращению приема диеногеста с переходом на другую терапию [38].

Дидрогестерон – ретропрогестерон, внедренный в клиническую практику для восполнения абсолютного или относительного дефицита эндогенного прогестерона, в том числе и при эндометриозе. Для этого гестагена характерны высокая биодоступность и хорошая переносимость. Дидрогестерон является метаболически нейтральным гестагеном и характеризуется благоприятным профилем безопасности за счет отсутствия влияния на эстрогенный, андрогенный, анаболический и глюкокортикоидный профиль. Еще одним преимуществом дидрогестерона является отсутствие антигонадотропного влияния и подавления овуляции в терапевтических дозах. Кроме того, дидрогестерон не действует на систему гемостаза. После печеночной биотрансформации дидрогестерона образуется биологически активный метаболит – дигидродидрогестерон. Как показали исследования in vitro, дидрогестерон на 50% активнее связывается с рецепторами прогестерона, чем сам эндогенный гормон [27, 39].

По данным P. Trivedi и соавт., использование дидрогестерона способствует купированию болевого синдрома и приводит к регрессу очагов эндометриоза [40]. Подавляющий эффект на рецепторы прогестерона и клеточную пролиферацию, а также активация механизмов апоптоза рассматриваются как основные компоненты терапевтического действия дидрогестерона [41, 42]. В исследовании 2018 г. B. Liang и соавт. была проведена сравнительная оценка влияния селективного модулятора прогестероновых рецепторов улипристала ацетата и гестагенов (диеногест и дидрогестерон) на эндометриоидные очаги. Дидрогестерон в сравнении с улипристала ацетатом и диеногестом имел схожую эффективность в ограничении роста и развития эндометриоидных очагов. Синтез PCNA (внутриядерный антиген пролиферации клеток) заметно уменьшался во всех группах, но только дидрогестерон значимо снижал пролиферацию как эпителиальных, так и стромальных клеток, значительно увеличивал количество апоптотических клеток и экспрессию гена апоптоза клеток MAPK1 в очагах эндометриоза. Таким образом, антипролиферативный эффект и индуцирование апоптоза при применении дидрогестерона были более выражены в сравнении с диеногестом [43].

В России завершено крупное многоцентровое открытое наблюдательное исследование эффективности дидрогестерона при эндометриозе ОРХИДЕЯ [44]. В зависимости от текущих потребностей пациенткам назначался дидрогестерон по 20–30 мг в день в двух возможных режимах терапии в течение 6 мес: непрерывном и пролонгированном циклическом с 5 по 25-й день менструального цикла. В исследовании выявлена высокая эффективность двух схем терапии дидрогестероном в отношении уменьшения хронической тазовой боли, уменьшения выраженности дисменореи, улучшения качества жизни и сексуального благополучия, уменьшения числа дней приема обезболивающих препаратов и отсутствия влияния на длительность циклов [45]. Результаты исследования позволяют врачам персонализировать терапию эндометриоза с учетом текущих потребностей пациентки, ведь дидрогестерон является единственным гестагеном, имеющим две эффективные схемы для лечения эндометриоза, что позволяет назначить терапию как женщинам, не планирующим беременность, так и тем, кто еще не реализовал свои репродуктивные планы и планирует беременность во время лечения [38, 44].

Дидрогестерон можно рассматривать как препарат выбора при терапии эндометриоза у женщин, планирующих беременность. Эффективная доза, обеспечивающая секреторную трансформацию эндометрия, ниже дозы, необходимой для блокады овуляции (30 мг/сут). Данное преимущество позволяет применять препарат у женщин с эндометриозом, которые планируют беременность, без опасения подавить спонтанный преовуляторный пик лютеинизирующего гормона и фолликулогенез соответственно [46]. В прегравидарной подготовке у женщин с эндометриозом препарат эффективен в дозе 10 мг 3 раза в день с 5 по 25-й дни менструального цикла до наступления беременности с последующим продолжением у беременных по 20 мг в день до 20-й недели беременности и постепенной отменой [38].

Изучены эффекты дидрогестерона на имплантацию, цитокиновый баланс, активность естественных клеток-киллеров, высвобождение арахидоновой кислоты и сократимость миометрия [47]. Доказано, что дидрогестерон модулирует иммунный ответ в сторону активации Th2-типа, противовоспалительного, что, в свою очередь, благоприятствует росту эндометрия и имплантации [48]. Имеются данные, что под влиянием дидрогестерона иммунокомпетентные клетки синтезируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (PIBF). Этот фактор увеличивает продукцию регуляторных цитокинов и блокирует продукцию провоспалительных цитокинов, что чрезвычайно важно при лечении ЭАБ [49].

Показания по применению дидрогестерона при эндометриозе и бесплодии, обусловленном недостаточностью лютеиновой фазы, закреплены в инструкции к препарату. Отсутствие блокирования овуляции и положительное влияние на эндометрий, способствующее повышению вероятности наступления беременности, лежат в основе применения дидрогестерона при лечении ЭАБ. Так, при использовании дидрогестерона беременности удалось добиться у 50% пациенток в сопоставлении с 26% женщин, не получавших терапию. При этом 20% беременностей наступили в период проведения лечения дидрогестероном, а 30% – непосредственно после прекращения терапии [50]. В исследовании C. Overton и соавт. дидрогестерон назначался 12 дней в дозах 40 и 60 мг в течение 6 мес при лапароскопически диагностированном эндометриозе от минимальной до легкой стадии. Более высокая частота наступления беременности наблюдалась у женщин в группе дидрогестерона (10 из 43, 23%) в сравнении с группой плацебо (3 из 19, 16%), без статистической значимости. Отсутствие статистической значимости, возможно, было связано с недостаточной мощностью выборки исследуемых женщин [51].

В недавнем проспективном исследовании, в котором приняли участие 69 пациенток, М.Р. Оразов и соавт. оценили эффективность комбинированного лечения ЭАБ при сочетании хирургического лечения с последующей гормональной терапией. После хирургического лечения пациентки принимали дидрогестерон по 10 мг/сут с 14 по 25-й день менструального цикла в течение 6 мес. Результаты исследования показали высокую эффективность комбинированного лечения ЭАБ в сравнении с одноэтапным хирургическим лечением. Частота наступления беременности через 6 мес после операции у женщин, получавших дидрогестерон, составила 37,1%, в группе хирургического лечения – 23,5%. Через 12 мес наблюдения в группе комбинированной терапии частота наступления беременности была в 1,5 раза выше по сравнению с группой одноэтапного хирургического лечения (p=0,004) [52].

Стоит отметить тот факт, что дидрогестерон – единственный гестаген, в отношении которого высказаны предположения о повышении шансов на наступление беременности при эндометриозе. Если женщина после операции при эндометриозе планирует вскоре зачать ребенка, то дидрогестерон не подавляет овуляцию, при этом вероятность наступления беременности у женщин с ЭАБ повышается [27]. В этой связи прием дидрогестерона целесообразен во время беременности при наличии показаний у женщин с эндометриозом, так как при эндометриозе риск самопроизвольной потери повышен на 40% [16]. Дидрогестерон снижает риск спорадического и привычного невынашивания беременности. Препарат может использоваться на всех этапах, включая поддержку лютеиновой фазы до беременности, угрожающий выкидыш, привычный выкидыш [53]. Поэтому в России прием дидрогестерона при угрожающем выкидыше одобрен клиническими рекомендациями [54]. В настоящее время инициировано многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SINPRO по изучению применения дидрогестерона для предотвращения преждевременных родов [55].

Исследования последних лет показали, что у большинства бесплодных пациенток с рефрактерным или тяжелым эндометриозом успешная беременность наступает в ходе использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В настоящее время доказано, что пероральный дидрогестерон эффективен в поддержке лютеиновой фазы в программах ВРТ. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании III фазы Lotus I, в котором приняла участие 1031 пациентка, сравнили применение перорального дидрогестерона [30 мг (10 мг 3 раза в сутки)] с микронизированным вагинальным прогестероном (МВП) в форме капсул [600 мг (200 мг 3 раза в сутки)] для поддержки лютеиновой фазы в цикле ЭКО с переносом свежих эмбрионов. Данное исследование подтвердило, что пероральный дидрогестерон может успешно заменить микронизированный прогестерон в качестве стандартной терапии для поддержки лютеиновой фазы в рамках ВРТ, принимая во внимание удобную таблетированную форму выпуска. При этом частота беременности к 12-й неделе беременности в выборке полного анализа составила 37,6 и 33,1% в группах перорального дидрогестерона и микронизированого вагинального прогестерона в форме капсул соответственно [48].

Изучение перорального дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы при ЭКО было продолжено в исследовании Lotus II – рандомизированном открытом многоцентровом исследовании III фазы, проведенном в 37 центрах ЭКО в 10 странах мира с августа 2015 по май 2017 г. с включением 1034 женщин в репродуктивном возрасте (от 18 до 42 лет). Частота беременности в 12 нед составила 38,7% (191/494), частота живорождений – 34,4% (170/494). Данное исследование показало, что пероральный дидрогестерон может являться альтернативой гелю микронизированного прогестерона за счет его благоприятного профиля эффективности и безопасности. А благодаря удобному для пациенток пероральному способу применения дидрогестерон может заменить МВП в качестве стандартного метода поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО со свежими эмбрионами [56].

На основании этих двух крупных рандомизированных исследований III фазы (Lotus I и Lotus II), включавших в общей сложности 1957 пациенток в выборке полного анализа, был проведен объединенный анализ. Результаты анализа показали, что применение дидрогестерона в сравнении с применением МВП связано с увеличением вероятности беременности на 12-й неделе гестации (отношение шансов 1,3, 95% ДИ 1,1–1,6; p<0,05, продолжающихся беременностей/1000 женщин: 381 для дидрогестерона и 341 для МВП), а также увеличением вероятности живорождения у матерей (отношение шансов 1,3, 95% ДИ 1,0–1,6; p<0,05, живорождений/1000 женщин: 344 для дидрогестерона и 312 для МВП). Данные объединенного анализа указывают на достоверно более высокую частоту наступления беременности и вероятность успешных родов при выборе дидрогестерона в качестве препарата для поддержки лютеиновой фазы при ЭКО [57, 58].

Таким образом, эндометриоз ассоциирован с бесплодием и высоким риском развития акушерских осложнений, таких как самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преэклампсия, низкая масса тела новорожденных и гестационный сахарный диабет. При выборе терапии очень важно выбрать препарат, соответствующий всем требованиям, предъявляемым к препарату для лечения ЭАБ. И таким препаратом является дидрогестерон, ведь его применение при лечении эндометриоза способствует уменьшению негативной симптоматики, связанной с эндометриозом, улучшению качества жизни, фертильности и сексуального благополучия пациенток, что так важно для женщин, планирующих беременность. Стоит отметить, что дидрогестерон является единственным гестагеном для лечения эндометриоза, имеющим две эффективные схемы приема, что позволяет назначить терапию как женщинам, планирующим беременность, так и тем, кто уже реализовал свои репродуктивные планы. Кроме того, препарат, по-видимому, способствует повышению шансов на наступление беременности при эндометриозе, доказанно снижает риск угрожающего и привычного выкидыша при беременности, а также эффективен для поддержки лютеиновой фазы в программах ЭКО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Hodgson RM, Lee HL, Wang R, et al. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. Fertil Steril 2020; 113: 374–82.
2. Fuldeore MJ, Soliman AM. Prevalence and symptomatic burden of diagnosed endometriosis in the United States: national estimates from a cross-sectional survey of 59,411 women. Gynecol Obstet Invest 2016. DOI: 10.1159/000452660
3. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obste Gynecol Scand 2017; 96 (6): 659–67. DOI: 10.1111/aogs.13082
4. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. N Engl J Med 2010; 362: 2389–98.
5. Tomassetti C, D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.002
6. Akande VA, Hunt LP, Cahill DJ, Jenkins JM. Differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis. Hum Reprod 2004; 19 (1): 96–103.
7. Santulli P, Tran C, Gayet V, et al. Oligo-anovulation is not a rarer feature in women with documented endometriosis. Fertil Steril 2018; 110 (5): 941–8.
8. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? Semin Reprod Med 2003; 21 (2): 243–54.
9. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, et al. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation an normospermic partners. Fertil Steril 2009; 92 (1): 68–74.
10. Aliani F, Ashrafi M, Arabipoor A, et al. Comparison of the symptoms and localisation of endometriosis involvement according to fertility status of endometriosis patients. J Obstet Gynaecol 2018; 38 (4): 536–42. DOI: 10.1080/01443615.2017.1374933
11. Hosseini E, Nikmard F, Aflatoonian B, et al. Controlled ovarian stimulation in endometriosis patients can be individualized by anti-mullerian hormone levels. Acta Endocrinol (Buchar) 2017; 13 (2): 195–202.
12. Matasariu RD, Mihaila A, Iacob M, et al. Psycho-social aspects of quality of life in women with endometriosis. Acta Endocrinol (Buchar) 2017; 13 (3):334–9.
13. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008; 371: 75–84.
14. Wolf M, Sauk J, Shah A, et al. Inflammation and glucose intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2004; 27: 21–7.
15. Bodnar LM, Ness RB, Harger GF, Roberts JM. Inflammation and triglycerides partially mediate the effect of prepregnancy body mass index on the risk of preeclampsia. Am J Epidemiol 2005; 162: 1198–206.
16. Farland LV, Prescott J, Sasamoto N, et al. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. Obstet Gynecol 2019; 134 (3): 527–36. DOI: 10.1097/aog.0000000000003410
17. Hjordt Hansen MV, Dalsgaard T, Hartwell D, et al. Reproductive prognosis in endometriosis. A national cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand 2014; 93: 483–9.
18. Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adversepregnancy outcome. Hum Reprod 2009; 24: 2341–7.
19. Glavind MT, Forman A, Arendt LH, et al. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study. Fertil Steril 2017; 107: 160–6.
20. Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2018; 33: 1854–65.
21. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. Human Reprod Update 2015; 22 (1): 70–103. DOI: 10.1093/humupd/dmv045
22. As-Sanie S, Black R, Giudice LC, et al. Assessing Research Gaps and Unmet Needs in Endometriosis. Am J Obstet Gynecol 2019. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.02.033
23. Koninckx PR, Zupi E, Martin DC. Endometriosis and pregnancy outcome. Fertil Steril 2018; 110 (3): 406–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.029
24. Barra F, Scala C, Mais V, et al. Investigational drugs for the treatment of endometriosis, an update on recent developments. Exp Opin Investig Drugs 2018; 27 (5): 445–58. DOI: 10.1080/13543784.2018.1471135
25. Ferrero S, Barra F, Leone Roberti Maggiore U. Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis. Drugs 2018; 78 (10): 995–1012. DOI: 10.1007/s40265-018-0928-0
26. Gheorghisan-Galateanu AA, Gheorghiu ML. Hormonal Therapy in Women of Reproductive Age with Endometriosis: an Update. Acta Endo (Buc) 2019; 15 (2): 276–81. DOI: 10.4183/aeb.2019.276
27. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности. Трудный пациент. 2019; 17 (1–2): 6–12 [Orazov M.R., Radzinskij V.E., Hamoshina M.B., et al. Besplodie, associirovannoe s endometriozom: ot legendy k surovoj real'nosti. Trudnyj pacient. 2019; 17 (1–2): 6–12 (in Russian)].
28. Barra F, Laganà AS, Casarin J, et al. Molecular targets for endometriosis therapy: where we are and where we are going? Int J Fertil Steril 2019; 13 (2): 89–92. DOI: 10.22074/ijfs.2019.5736
29. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, et al. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. Fertil Steril 2016; 106 (7): 15520–71.
30. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2014.
31. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod 2014; 29: 400–12.
32. Адамян Л.В. Клинические рекомендации по ведению больных. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. 2016 [Adamyan L.V. Clinical guidelines for the management of patients. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. 2016 (in Russian)].
33. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD009590.
34. Hughes E, Brown J, Collins JJ, et al. Ovulation suppression for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD000155.
35. Georgiou EX, Melo P, Baker PE, et al. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2019; 2019 (11).
36. Abdul Karim AK, Shafiee MN, Abd Aziz NH, et al. Reviewing the role of progesterone therapy in endometriosis. Gynecol Endocrinol 2019; 35 (1): 10–6.
37. Regidor PA. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. Oncotarget 2018; 9 (77): 34628–38.
38. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д. Медикаментозное лечение боли, связанной с эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2019; 2: 34–40 [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D. Drug treatment for endometriosis-related pain. Akusherstvo i ginekologiya. 2019; 2: 34–40 (in Russian)].
39. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. Maturitas 2009; 65: S3–S11.
40. Trivedi P, Selvaraj K, Mahapatra PD, et al. Effective post-laparoscopic treatment of endometriosis with dydrogesterone. Gynecol Endocrinol 2007; 23 (1): 73–6.
41. Koridze LT, Dzhangidze MA. Combined usage of duphaston and reaferon for infertility treatment in patients with endometriosis. Georgian Med News 2005; 128: 21.
42. Cornillie FJ, Puttemans P, Brosens IA. Histology and ultrastructure of human endometriotic tissues treated with dydrogesterone (Duphaston). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1987; 26: 39–55.
43. Liang B, Wu L, Xu H, et al. Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: a comparison study in mice. Reprod Biol Endocrinol 2018; 16. DOI: 10.1186/s12958-018-0347-9
44. Коллектив авторов. Резолюция совещания экспертов на тему «Возможности персонализации гормональной терапии эндометриоза с использованием препарата дидрогестерон. Утверждение протокола многоцентрового открытого наблюдательного исследования по применению дидрогестерона для лечения эндометриоза в России (исследование «ОРХИДЕЯ»)». Проблемы репродукции. 2018; 5: 41–4 [Kollektiv avtorov. Rezolyuciya soveshchaniya ekspertov na temu "Vozmozhnosti personalizacii gormonal'noj terapii endometrioza s ispol'zovaniem preparata didrogesteron. Utverzhdenie protokola mnogocentrovogo otkrytogo nablyudatel'nogo is-

sledovaniya po primeneniyu didrogesterona dlya lecheniya endometrioza v Rossii (issledovanie "ORHIDEYA")". Problemy reprodukcii. 2018; 5: 41–4 (in Russian)].

45. *Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Козаченко А.В. и др. Дидрогестерон для лечения подтвержденного эндометриоза: ключевые результаты наблюдательного открытого многоцентрового исследования в условиях реальной клинической практики (исследование ОРХИДЕЯ). Акушерство и гинекология. 2020; 8 (4): 79–81 [Sukhikh G.T., Adamian L.V., Kozachenko A.V., et al. Didrogesteron dlia lecheniia podtverzhdennogo endometrioza: kliuchevye rezul'taty nabliudatel'nogo otkrytogo mnogotsentrovogo issledovaniia v usloviiakh real'noi klinicheskoi praktiki (issledovanie ORKhIDEIa). Akusherstvo i ginekologiia. 2020; 8 (4): 79–81 (in Russian)]. DOI: 10.24411/2303- 9698-2020-14006*
46. *Schweppe KW. The Current Place of Progestins in the Treatment of Endometriosis. Exp Rev Obstet Gynecol 2012; 7 (2): 141–8.*
47. *Carp HJA. Progestogens and pregnancy loss. Climacteric 2018; 21 (4): 380–4. DOI: 10.1080/13697137.2018.1436166*
48. *Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Hum Reprod 2017; 32: 1019–27. DOI: 10.1093/humrep/dex023*
49. *Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Волкова С.В. и др. Молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. Трудный пациент. 2020; 18 (1): 6–15 [Orazov M.R., Hamoshina M.B., Volkova S.V., et al. Molekulyarno-geneticheskiye osobennosti sostoyaniya endometriya pri endometrioz-assotsiirovannom besplodii. Trudnyj pacient. 2020; 1 (18): 6–15 (in Russian)].*
50. *Makhmudova GM, Nazhmutdinova DK, Gafarova DKh, Lukmanova IuD. Efficacy of duphaston treatment in women with endometriosis after reconstructive surgery. Akush Ginekol (Sofiia) 2003; 42 (4): 42–6.*
51. *Overton CE, Lindsay PC, Johal B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of luteal phase dydrogesterone (Duphaston) in women with minimal to mild endometriosis. Fertil Steril 1994; 62: 701–7.*
52. *Orazov MR, Radzinsky VY, Khamoshina MB, et al. The efficacy of combined management of endometriosis-associated infertility. Int J Pharm Res 2019; 11 (3): 1001–6.*
53. *Mirza FG, Patki A, Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. Gynecol Endocrinol 2016; 32 (2): 97–106. DOI: 10.3109/09513590.2015.1121982*
54. *Адамян Л.В. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения». 2016 [Adamyan L.V. Clinical guidelines (treatment protocol) "Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and management tactics". 2016 (in Russian)].*
55. *Cheung KW, Seto MTY, Ng EHY. Early universal use of oral progesterone for prevention of preterm births in singleton pregnancy (SINPRO study): protocol of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Trials 2020; 21 (1). DOI: 10.1186/s13063-020-4067-z*
56. *Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. Hum Reprod 2018. DOI: 10.1093/humrep/dey306*
57. *Griesinger G, et al. Use of oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh IVF cycles is associated with an increase in live birth rate: an integrated individual patient data analysis of the lotus phase III trial program. Fertil Steril 2018; 110 (4): e90.*
58. *Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, et al. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. PLoS ONE 2020; 15 (11): e0241044. DOI: 10.1371/journal.pone.0241044*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Шигабутдинова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по акушерству и гинекологии ГАУЗ ГКБ №7. E-mail: shigabutdinova.tatyana@mail.ru

Мельников Евгений Анатольевич – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ГАУЗ ГКБ №7. E-mail: emelnik72@mail.ru

Калимуллина Гульфиря Нурсаидовна – врач акушер-гинеколог, зав. гинекологическим отд-нием ГАУЗ ГКБ №7. E-mail: goolfira@mail.ru

Купцова Ангелина Игоревна – врач акушер-гинеколог гинекологического отд-ния ГАУЗ ГКБ №7. E-mail: venerakuptsova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4914-5206

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

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

Tatiana N. Shigabutdinova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №7. E-mail: shigabutdinova.tatyana@mail.ru

Evgenii A. Melnikov – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №7. E-mail: emelnik72@mail.ru

Gulfiria N. Kalimullina – obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital №7. E-mail: goolfira@mail.ru

Angelina I. Kuptsova – obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital №7. E-mail: venerakuptsova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4914-5206

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.11.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200666

Обзор

Гиперплазии эндометрия: без атипии и с атипией

М.А. Сабанцев✉[1], С.В. Шрамко[2], В.Г. Левченко[2], О.А. Волков[1], Т.В. Третьякова[2]
[1]ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница №1» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;
[2]Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей –
филиал ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Новокузнецк, Россия
✉Dr.Sabantsev@ya.ru

Аннотация
В статье представлен анализ данных за последние 70 лет, вошедших в базу данных PubMed, о гиперплазии эндометрия (ГПЭ), которая занимает ведущие позиции в структуре гинекологических заболеваний и является основным фактором риска злокачественного новообразования эндометрия – рака эндометрия (РЭ). Отражена хроника классификации ГПЭ с акцентом на изменении в динамике обозначения и актуальности аденоматозной ГПЭ. Показано, как действующая классификация ГПЭ, благодаря тому что спектр синонимов ограничен двумя вариантами, позволяет максимально повысить воспроизводимость диагноза, улучшить взаимодействие акушера-гинеколога с патологоанатомом и снизить долю неэффективного лечения. Результаты последних исследований о распространенности и факторах риска ГПЭ и РЭ отличаются от ранее принятых и разрушают «триаду Бохмана», конкретизированы риски развития ГПЭ при приеме тамоксифена и нюансах менопаузальной гормональной терапии. Обозначены результаты исследований, направленных на диагностику ГПЭ и РЭ. Представленные в обзоре различия в этиопатогенезе, распространенности, диагностике, факторах риска развития и прогрессирования в злокачественный процесс представляют 2 вида ГПЭ (без атипии и с атипией) как абсолютно разные заболевания эндометрия, объединенные в одну классификацию.
Ключевые слова: аденоматоз, воспроизводимость диагноза, гиперплазия эндометрия, гистероскопия, железистая интраэпителиальная неоплазия, предикторы рака эндометрия, рак эндометрия, тамоксифен
Для цитирования: Сабанцев М.А., Шрамко С.В., Левченко В.Г. и др. Гиперплазии эндометрия: без атипии и с атипией. Гинекология. 2021; 23 (1): 18–24. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200666

Review

Endometrial hyperplasia: without atypia and with atypia

Maksim A. Sabantsev✉[1], Svetlana V. Shramko[2], Vladimir G. Levchenko[2], Oleg A. Volkov[1], Tatyana V. Tretyakova[2]
[1]Novokuznetsk City Clinical Hospital №1, Novokuznetsk, Russia;
[2]Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia
✉Dr.Sabantsev@ya.ru

Abstract
The article analyzes and presents data for the last 70 years from the PubMed database on endometrial hyperplasia (EH), which is one of the leaders in the structure of gynecological diseases and the main predictor of endometrial cancer (EC). The chronicle of the EH classification is highlighted with a focus on changing the designation and relevance of adenomatous EH. It is shown how the current classification of EH, due to the fact that a large number of synonyms is limited by two options, allows to maximize the reproducibility of the diagnosis, improve the interaction of the obstetrician-gynecologist with the pathologist and reduce the treatment inefficiency. The results of modern studies on the prevalence and risk factors of EH and EC differ from previously accepted ones and destroy "the Bohman triad". The risks of EH development with tamoxifen and menopausal hormone therapy are determined. The data of current research methods aimed at the diagnosis of EH and EC are indicated. The differences in etiopathogenesis, prevalence, diagnosis, risk factors for development and progression to the malignant process presented in the review represent two types of EH (without atypia and with atypia) as completely different endometrial diseases included in the same classification.
Keywords: adenomatosis, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, glandular intraepithelial neoplasia, hysteroscopy, predictors of endometrial cancer, reproducibility of the diagnosis, tamoxifen
For citation: Sabantsev M.A., Shramko S.V., Levchenko V.G., et al. Endometrial hyperplasia: without atypia and with atypia. Gynecology. 2021; 23 (1): 18–24. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200666

Гиперплазия эндометрия (ГПЭ) занимает одно из первых мест в структуре гинекологических заболеваний и считается основным фактором риска злокачественного новообразования эндометрия – рака эндометрия (РЭ), в связи с чем совершенствование диагностики и лечения ГПЭ следует рассматривать важными моментами канцеропревенции. Классификация ГПЭ по морфологическим принципам, основанная на разной степени риска неопластической трансформации, крайне важна в практике врача с точки зрения выбора эффективной терапии. В течение последних десятилетий взгляды на вопросы ГПЭ неоднократно пересматривались в связи с низкой воспроизводимостью классификаций и диагнозов, несогласованностью синонимов, отсутствием стандартов лечения и несовместимостью дизайнов исследований для проведения метаанализа. В настоящее время дискуссия о ГПЭ не утратила актуальности.

С учетом современных данных ГПЭ рассматривается как вариант патологической пролиферации желез эндометрия, сопровождающейся увеличением железисто-стромального соотношения более 1:1 [1], с риском развития клеточной атипии и прогрессированием вплоть до РЭ [2].

В классификации и номенклатуре ГПЭ внимания заслуживает термин *adenomatous,* имеющий значение в словарях и «аденоматозный» [3], и «железистый» [4]. Словосочетание *«аденоматозная гиперплазия»* непрерывно используется в классификациях ГПЭ, но так же, как и термин, обозначало разные изменения эндометрия начиная с работ S. Gusberg в 1947 г. [5] и по настоящее время – в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [6]. В ранних классификациях «аденоматозная» гиперплазия соответствовала картине железистой ГПЭ [5], а в настоящее время включает признаки атипии, нередко «активной», трудноотличимой от РЭ. Хроника использования варианта аденоматозной ГПЭ в классификациях представлена в таблице.

Так, в 1949 г. A. Hertig и соавт. предлагали дифференцировать ГПЭ следующими типами: кистозная, аденоматозная, анаплазия, карцинома in situ [7], разделяя кистозную форму и аденоматозную. Важно, что последняя в данной классификации использовалась со значением «железистая». Позже типы ГПЭ «железистая», «кистозная» и «железисто-кистозная» объединены и признаны клиническими равно-

Хроника классификации ГПЭ Chronicle of the EH classification					
Год, авторы	**Типы ГПЭ**				**Ссылка**
1949, A. Hertig и соавт.	Кистозная гиперплазия (Cystic hyperplasia)	Аденоматозная гиперплазия (Adenomatous hyperplasia)	Анаплазия (Anaplasia)	Карцинома in situ (Carcinoma in situ)	[7]
1961, P. Campbell и соавт.	Доброкачественная гиперплазия (Benign hyperplasia)	Атипичная гиперплазия I типа (Atypical hyperplasia type I)	Атипичная гиперплазия II типа (Atypical hyperplasia type II)	Атипичная гиперплазия III типа (Atypical hyperplasia type III)	[8]
1963, S. Gusberg и соавт.	Легкая аденоматозная гиперплазия (Mild adenomatous hyperplasia)	Умеренная аденоматозная гиперплазия (Moderate adenomatous hyperplasia)		Тяжелая аденоматозная гиперплазия (Marked adenomatous hyperplasia)	[9]
1966, H. Gore и соавт.	Кистозная гиперплазия (Cystic hyperplasia)	Аденоматозная гиперплазия (Adenomatous hyperplasia)	Анаплазия (Anaplasia)	Карцинома in situ (Carcinoma in situ)	[10]
1972, F. Vellios	Кистозная гиперплазия (Cystic hyperplasia)	Аденоматозная гиперплазия (Adenomatous hyperplasia)	Атипичная гиперплазия (Atypical hyperplasia)	Карцинома in situ (Carcinoma in situ)	[11]
1978, F. Tavassoli и соавт.	Кистозная гиперплазия (Cystic hyperplasia)	Аденоматозная гиперплазия (Adenomatous hyperplasia)		Атипичная гиперплазия (Atypical hyperplasia)	[12]
1979, M. Hendrickson и соавт.	Гиперплазия без атипии (Hyperplasia without atypia)	Гиперплазия с легкой атипией (Hyperplasia with mild atypia)		Гиперплазия с тяжелой атипией (Hyperplasia with severe atypia)	[13]
1985, R. Kurman и соавт.	Простая не атипичная (Simple, nonatypical)	Комплексная не атипичная (Complex, nonatypical)	Простая атипичная (Simple atypical)	Комплексная атипичная (Complex atypical)	[2]
1994/2003, ВОЗ	Простая гиперплазия (Simple hyperplasia)	Комплексная гиперплазия (Complex hyperplasia)	Простая гиперплазия с атипией (Simple hyperplasia with atypia)	Комплексная гиперплазия с атипией (Complex hyperplasia with atypia)	[14, 15]
2000, G. Mutter и соавт.	Доброкачественная ГПЭ (Benign or endometrial hyperplasia)		Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (Endometrial intraepithelial neoplasia)		[16]
1996–2016, МКБ-10	N85.0 Железистая гиперплазия эндометрия (Endometrial glandular hyperplasia)		N85.1 Аденоматозная гиперплазия эндометрия (Endometrial adenomatous hyperplasia)		[6]
2014, ВОЗ	Гиперплазия без атипии		Гиперплазия с атипией		[17]

значными. В 1963 г. проблема систематизации усугубилась, когда S. Gusberg и соавт. разделили «аденоматозную гиперплазию» на 3 формы – легкую, умеренную и тяжелую [9]. Спустя несколько лет F. Vellios опубликовал схожую классификацию, но термин «анаплазия» заменил на «атипическую гиперплазию», характеризуя ее как выраженную железистую пролиферацию эндометрия без признаков цитологической атипии [11]. В классификации M. Hendrickson и соавт. (1979 г.) эскалация неоднозначного определения продолжилась: «атипическую гиперплазию» разделили на легкую и тяжелую [13]. Важно отметить, что варианты форм («анаплазия», «атипическая», «аденоматозная») гиперплазии при систематизации базировались на абсолютно субъективном восприятии врача-патоморфолога и не имели объективных критериев дифференцировки. Объединение указанных вариантов предшественников РЭ предложено в 1983 г. E. Ruffolo и соавт. в обозначении «железистая интраэпителиальная неоплазия» (англ. *glandular intraepithelial neoplasia* – GIN), основанном на принципе классификации цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Класс GIN-I объединял железистую и аденоматозную гиперплазии без атипии, GIN-II – аденоматозную гиперплазию умеренной степени и атипическую гиперплазию, GIN-III – тяжелую атипическую гиперплазию и карциному in situ [18].

В 1975 г. создана первая классификация, одобренная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). В ней выделены три формы ГПЭ, среди которых кроме простой ГПЭ (пГПЭ), объединяющей железистую с железисто-кистозной (очаговой и диффузной формы), продолжено разделение аденоматозной и атипической ГПЭ (аГПЭ). Морфологически ГПЭ характеризовалась диффузной пролиферацией стромы и кистозным расширением желез, аденоматозная ГПЭ – очаговой пролиферацией желез с увеличенным количеством и сложной структурой желез, атипическая – выраженным разрастанием желез с цитологической атипией [19].

В настоящее время даже в международных обзорах [20] встречается использование двух разных версий классификации, предложенных ВОЗ, – принятых в 1994 и 2014 г. Непродолжительный интервал от принятия действующей классификации объясняет появление публикаций с предшествующей, что сохраняет ее актуальность и необходимость в упоминании. Эта классификация принята в 1994 г. ВОЗ и Международным обществом гинекологов-патологов (англ. International Society of Gynecological Pathologist – ISGP) [14] и пересмотрена без изменений в 2003 г. [15]. Основана классификация на «прогностической модели» R. Kurman и признаках ядерной атипии ГПЭ со степенью выраженности нарушений в железисто-стромальном компоненте эндометрия. Выделяли 4 варианта ГПЭ, которые разделены на 2 основные категории: не атипическую и аГПЭ. В каждой из категории выделяли пГПЭ и комплексную (кГПЭ) в зависимости от степени выраженности нарушений архитектоники эндометрия (наличия скученности, ветвления, почкования желез, структур «железа в железе») и железисто-стромального соотношения.

Все классификации имели низкий уровень воспроизводимости диагнозов [21–23]. Это связано в первую очередь с отсутствием четких и объективных критериев морфологических изменений эндометрия и ядерной атипии, а во вторую – с прямой зависимостью от субъективного мнения патоморфолога. Опубликовано много отчетов по экспертной оценке и пересмотру одних и тех же образцов эндометрия. В одном из них при анализе 209 образцов первоначальный и окончательный диагноз экспертной группы патоморфологов совпали суммарно только в 34,9% случаев. В актуальных случаях: при аГПЭ заключения специалистов совпали только в 38,1% случаев и, что неожиданно, еще меньше при пГПЭ – 24,1% [23]. Понятно, что чем больше количество мнений, тем вероятность их совпадения ниже. Субъективизм как фактор влияния на гистологическое заключение можно проследить в исследовании, выполненном Gynecologic Oncology Group 2006 г., посвященном воспроизводимости диагноза «атипическая гиперплазия». Тогда экспертная группа из 3 патоморфологов единогласно поставила диагноз аГПЭ только для 15%

образцов [22], что в разы меньше, чем в указанном исследовании.

По причине низкой воспроизводимости классификации ВОЗ и появления новых сведений об этиологии аГПЭ (прогрессирующее моноклональное негормональное мутационное повреждение) в 1999 г. Европейская рабочая группа (англ. European Work Group – EWG) предложила упрощенную альтернативную «бинарную классификацию» с выделением 2 категорий [21]. Основными критериями разделения были результаты морфометрии и молекулярно-генетического анализа. Выделено только 2 категории ГПЭ: *доброкачественная ГПЭ* (объединяющая простую и комплексную) и *эндометриальная интраэпителиальная неоплазия* – ЭИН (англ. endometrial intraepithelial neoplasia – EIN), которая рассматривается как клональный предшественник РЭ [16]. Объективные критерии ЭИН определяют с помощью компьютерной морфометрии, а информативный показатель назвали D-score [24]. При его расчете используют 3 параметра: площадь стромы (менее 55% характерно для ЭИН), периметр ветвящихся желез эндометрия (измеренный по линии базальной мембраны) и стандартное отклонение размеров ядер эпителия. Эти 3 основные характеристики выбраны из 47 параметров как максимально информативные для прогнозирования РЭ с помощью многофакторного регрессионного анализа. Образцы классифицировали как доброкачественные при значениях D-score>1, как неопределенные – при 0<D-score<1 и как ЭИН – при D-score<0.

Однако, несмотря на использование объективных критериев и вычислительной техники, применение указанной классификации не уменьшило проблем. При сопоставлении заключений разных классификаций морфометрические признаки, свойственные ЭИН, определяются в 4% случаев при пГПЭ и только в 78% случаев при комплексной аГПЭ, и наоборот: у 10% пациенток с ЭИН при пересмотре были представлены признаки пГПЭ [25]. Следует заметить, что классификация ЭИН весьма дорогостоящая, трудоемкая, требующая специального оборудования и подготовки морфолога, поэтому ограничена в применении.

В 2014 г. опубликована статья о воспроизводимости трех основных классификаций – ВОЗ 2003 г., GIN и «бинарной» на основании пересмотра 198 образцов ГПЭ девятью экспертами-морфологами. Оказалось, что при использовании двух вариантов рубрик классификации воспроизводимость диагнозов будет на самом высоком уровне, так как при использовании классификации с шестью категориями ГПЭ совпадение заключений при пересмотре было только в 28% случаях, а при разделении ГПЭ на 2 категории однозначность мнений экспертов достигалась в 69–72% случаев [26].

В 2014 г. ВОЗ опубликовала унифицированную классификацию ГПЭ (*WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 2014 г., 4-го пересмотра*), основой которой стало наличие цитологической атипии с выделением в итоге только двух групп – ГПЭ с атипией и ГПЭ без атипии [17].

Под ГПЭ без атипии понимается избыточная пролиферация желез, разнообразных по форме и размеру, ассоциированная с увеличением соотношения железа/строма по сравнению с пролиферативным эндометрием. Определение «ГПЭ без атипии» включает ранее обозначаемые варианты: доброкачественная ГПЭ, пГПЭ без атипии, кГПЭ без атипии [17].

Под ГПЭ с атипией принято считать наличие цитологической атипии в сочетании с ГПЭ. Определение «ГПЭ с атипией» включает ранние синонимы: комплексная атипическая ГПЭ, простая атипическая ГПЭ, эндометриальная неоплазия, ЭИН [17].

Сокращение рубрик классификации только до двух вариантов позволит значительно повысить воспроизводимость и улучшить понимание между патологоанатомом и акушером-гинекологом и тем самым снизить долю неэффективного лечения. Встречающиеся в настоящее время группы синонимов: *аденоматоз* (возможны версии – очаговый или диффузный), *аденоматозная гиперплазия* комплексная или кистозная, *аденоматозный полип* (очаги и фокусы), эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия следует относить к одному процессу, и они должны интерпретироваться именно как «ГПЭ с атипией». Практика гинеколога сопряжена с классификациями ВОЗ 2014 г. и МКБ-10. Необходимо учитывать, что, хотя в указанных классификациях ГПЭ разделена одинаково на 2 класса, в МКБ-10 используется вариант обозначения «*аденоматозная ГПЭ*», а в классификации ВОЗ 2014 г. – соответствующий, равный по значимости вариант «*ГПЭ с атипией*» (см. таблицу).

Распространенность ГПЭ варьирует в значительном диапазоне, и результаты исследований разнятся, что чаще объясняется разной комбинацией факторов риска развития ГПЭ. Так, в результатах первого популяционного исследования повозрастной частоты различных типов ГПЭ в США за период с 1985 по 2003 г. с включением более 0,5 млн случаев определена средняя частота ГПЭ, которая составила 133 случая на 100 тыс. женщин-лет, минимальная частота – в возрастной группе до 30 лет (6 случаев на 100 тыс. женщин в год), а максимальная – в группе 50–54 лет (386 на 100 тыс. женщин в год) [27]. Представляет интерес исследование, выполненное в Южной Корее (2009–2012 гг.), где частота ГПЭ определена значительно ниже – 37 случаев на 100 тыс. женщин в год, включающая 30 случаев пГПЭ и 7 случаев аГПЭ на 100 тыс. женщин в год [28]. Если сравнивать повозрастную заболеваемость в результатах указанных исследований, то у женщин в возрасте 30 лет, несмотря на временные и географические различия, заболеваемость оказалась почти равной, а значимая разница частоты ГПЭ выявлена в группах перименопаузального периода, при этом средний возраст менопаузы женщин обоих исследований сопоставим – 49 и 51 год. Определяющим фактором выявленных различий результатов исследований авторы считают нюансы менопаузальной гормональной терапии (МГТ), а именно использование варианта монотерапии эстрогенами в период проведения первого исследования.

Клиническое течение ГПЭ в течение длительного времени может быть асимптомным и диагностируется чаще при появлении маточного кровотечения [29, 30]. Кровотечение в период менопаузального перехода в 1,9% случаев обусловлено пГПЭ, в 0,5% – кГПЭ, в 1% – аГПЭ [30]. При синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) частота ГПЭ достигает 21,3%, из которых пГПЭ – 12,8%, кГПЭ – 5,1%, аГПЭ – 3,4% случаев [31]. Частота ГПЭ завит от клинических проявлений и количества факторов риска, географических регионов, культурных традиций и уровня развития медицины отдельных стран, методов статистического учета ГПЭ (при маточных кровотечениях и гистерэктомии диагноз часто не является основным). Поэтому оценить распространенность ГПЭ можно только примерно и в отдельной популяции.

Принято считать, что ГПЭ развивается, как правило, при гиперэстрогении и/или относительном дефиците влияния прогестеронов на фоне ассоциации множества факторов риска. Гормональная стимуляция пролиферации эндометрия – следствие активации рецепторов эстрогенов в ядрах клеток эндометрия. Данная теория определяет постадийное прогрессирование пролиферации/трансформации эндометрия от пГПЭ без атипии до сложной аГПЭ и РЭ через различные типы ГПЭ. Существует и иная точка зрения на развитие ГПЭ, которая подразумевает наличие «двух путей» для эндометрия: гиперплазии или неоплазии. Данная теория указывает на 2 варианта развития процессов в эндометрии, независимых друг от друга, и отрицает возможность постепенного нарастания гиперпластических изменений. Единственным признаком дифференцировки гиперпластического и неопластического процессов в начальных стадиях является наличие клеточной атипии. Эти тезисы поддерживаются большим количеством исследований цитодинамики, ядерной морфометрии и определения количества ДНК [32].

Этиопатогенетически ГПЭ с атипией и ГПЭ без атипии объединять в виде вариантов одного заболевания ошибочно [33]. В настоящее время считается, что в большинстве случаев ГПЭ без атипии – это итог абсолютной или относительной гиперэстрогенемии. В свою очередь, ГПЭ с клеточной атипией представляет собой прогрессирующее моноклональное, мутационное повреждение, часто с независимым от гормонального воздействия локальным ростом. Различие между типами ГПЭ очень важно понимать в разнице риска малигнизации эндометрия, который минимум на порядок выше при ГПЭ с атипией.

Риск раковой трансформации эндометрия почти всегда мультифакторный, но в первую очередь определяется морфофункциональными особенностями ГПЭ, наличием эпигенетических и генетических нарушений, которые вызывают инактивацию опухольсупрессорных генов, ускорение пролиферации, ангиогенеза и снижение апоптоза [34]. Известно, что этиопатогенетические звенья развития и ГПЭ, и РЭ имеют множество общих точек пересечения. О развитии РЭ у пациенток с ГПЭ известно более 100 лет. Еще в 1900 г. канадский ученый T. Cullen в своей монографии «Cancer of the uterus» описал возможность преобразования прогрессивных изменений гистоцитоархитектоники гиперплазированного эндометрия до возникновения рака [35]. В 1985 г. R. Kurman и соавт. доказали развитие РЭ на фоне ГПЭ без атипии в 3% случаев и на фоне ГПЭ с атипией – в 29% случаев [2]. Позже аналогичные результаты сообщались A. Ferenczy и соавт. в 1989 г. [36] и L. Horn и соавт. в 2004 г. [37]. Исследование с 20-летним наблюдением определило суммарный долгосрочный риск развития РЭ при пГПЭ менее 5% [38]. Схожая закономерность получена при анализе ретроспективных данных за 34 года: при пГПЭ и кГПЭ риск РЭ удваивается (при пГПЭ относительный риск – ОР 2,0, 95% доверительный интервал – ДИ 0,9–4,5, при кГПЭ ОР 2,8, 95% ДИ 1,0–7,0), при аГПЭ возрастает почти в 15 раз (ОР 14,2, 95% ДИ 5,3–38,0) [39]. Определенно, ГПЭ с атипией необходимо считать предраковым состоянием эндометрия, а факторы риска развития аГПЭ и РЭ – общими [40].

В работах отечественных ученых И.Е. Роткиной, Я.В. Бохмана, Г.М. Савельевой акцентировалось внимание на высокой степени риска развития РЭ при ГПЭ на фоне сахарного диабета, артериальной гипертензии и ожирения, а также на необходимости отношения лечащего врача к ГПЭ как к предраковому процессу при наличии указанных сопутствующих соматических заболеваний [41]. К факторам риска развития РЭ относится и возраст пациентки. При ретроспективном анализе доказано, что в возрасте старше 45 лет риск развития аГПЭ и РЭ увеличивается приблизительно в 4 раза по сравнению с более молодыми женщинами [42]. Наблюдение за 7947 женщинами в течение 20 лет продемонстрировало прогрессивное увеличение риска РЭ: при аГПЭ риск РЭ через 10 лет составил 12%, через 20 лет – 27%. Таким образом, РЭ развился у каждой 3–4-й женщины, в то время как при пГПЭ и кГПЭ – лишь у каждой 20-й [43].

Установлено, что риск развития ГПЭ выше у женщин с ранним менархе, поздним наступлением менопаузы, бесплодием, отсутствием родов в анамнезе и СПКЯ [20], эстрогенсекретирующими опухолями яичников (клеток гранулезы) [44]. В случаях с высокой частотой внутриматочных манипуляций и хроническим эндометритом ОР развития ГПЭ в 11 и 10 раз выше, чем в популяции. Нарушение менструальной функции длительностью более 2 лет (чаще при олигоменорее и ановуляции) повышает риск развития ГПЭ в 6 раз, а при наличии ГПЭ в анамнезе риск рецидива увеличивается в 2 раза [45]. Риск развития ГПЭ увеличивает прием эстрогенов, который напрямую зависит от дозировки и длительности приема препаратов [20]. В исследовании PEPI определен риск развития ГПЭ при приеме эстрогенов для МГТ в постменопаузе, который для пГПЭ составил 27,7%, кГПЭ – 22,7%, аГПЭ – 11,8% [46]. Важно отметить, что в этом исследовании доказана и защитная роль прогестагенов, использование которых с эстрогенами в МГТ полностью предотвратило случаи развития аГПЭ, а частота пГПЭ снизилась до 1% [20, 46].

В 1985 г. опубликовано сообщение о развитии РЭ на фоне приема тамоксифена. В течение последних десятилетий считалось, что за счет взаимодействия с эстрогеновыми рецепторами матки прием тамоксифена способствует развитию миомы, полипов эндометрия, ГПЭ и РЭ [47]. Однако результаты 7-летнего наблюдения позволили дифференцировать степени риска развития РЭ в разных возрастных группах пациенток: у женщин в 49 лет и младше риск не увеличивается, а в возрасте 50 лет и старше имеется статистически значимое увеличение ОР РЭ [47].

Бесспорно, что избыточная масса тела (при индексе массы тела – ИМТ 25–30) или ожирение (ИМТ>30) являются самыми распространенными факторами риска ГПЭ и РЭ у женщин. Ожирение приводит к развитию ГПЭ за счет увеличения концентрации циркулирующих эстрогенов и, таким образом, стимуляции пролиферации эндометрия. Гиперэстрогенемия развивается из-за снижения уровня циркулирующего глобулина, связывающего половые гормоны [48], и/или при ароматизации андростендиона в эстрон [49]. Пациентки с ожирением имеют риск возникновения кГПЭ в 3,7 раза выше в сравнении с женщинами, имеющими нормальную массу тела, а в случаях с ИМТ⩾40 увеличение ОР ГПЭ достигает 23 и аГПЭ – 13. В последнем метаанализе 3132 случаев конкретизированы риски развития РЭ при ожирении. Полученные данные не отличаются от результатов исследований, выполненных ранее. Необходимо отметить, что ОР развития РЭ напрямую завит от степени выраженности ожирения и количества компонентов метаболического синдрома: у женщин с избыточной массой тела ОР составляет 1,32, с метаболическим синдромом – 1,89, с ожирением – 2,21–2,54, с артериальной гипертензией – 1,81 и гипертриглицеридемией – 1,17 [40].

Сахарный диабет 2-го типа считался одним из основных факторов риска развития РЭ с удвоением ОР – 2,1. Однако результат эпидемиологического исследования показал, что при снижении и/или нормализации ИМТ наличие сахарного диабета как фактора риска РЭ нивелируется. Аналогичное отношение развилось и к данным о трехкратном (ОР 2,79) увеличении риска развития РЭ при СПКЯ, что объясняется наличием ожирения, которое и повышает риск ГПЭ и РЭ [40].

Неоднозначны результаты исследований и в оценке паритета как фактора риска ГПЭ и РЭ. В исследовании за период 18 лет, включающем 500 тыс. женщин штата Вашингтон США, установлено снижение риска ГПЭ пропорционально количеству родов – 70 и 90% для кГПЭ и аГПЭ у женщин с тремя и более родами соответственно [40]. В другом исследовании показано возможное повышение риска ГПЭ у нерожавших женщин – ОР 1,6 (95% ДИ 0,7–3,5) и 1,8 (95% ДИ 0,9–3,6) в сравнении с женщинами, имеющими одни, двое и более родов соответственно [50].

В перечне факторов риска необходимо обособить синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак), который относится к заболеваниям, наследуемым по аутосомно-доминантному типу. Причиной его возникновения является мутация одного из генов, ответственных за ошибки репарации ДНК, – MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2. Даже при одном из вариантов мутации суммарный риск РЭ составляет от 22 до 50% [51]. В связи с этим с 35 лет пациентки должны выполнять ежегодную биопсию эндометрия, а в возрасте старше 40 лет при реализованных репродуктивных планах необходимо решить вопрос о целесообразности профилактической гистерэктомии [52].

Факторы риска и клинические проявления определяют необходимость диагностики ГПЭ. Но информативность диагностики ГПЭ неинвазивными методами разнится в больших диапазонах. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, выполненное трансвагинально, является определяющим методом и основанием для последующего выполнения биопсии у пациенток в пре- и постменопаузальном периоде. Заключение «ГПЭ» при трансвагинальном выполнении УЗИ у пациенток в пременопаузальном периоде с аномальным маточным кровотечением достигает общей точности 88,25%, чувствительности –

90,7%, специфичности – 84 и 100% у женщин в постменопаузе [53]. При отсутствии клинических проявлений информативность УЗИ органов малого таза при ГПЭ снижается до 75,5%, специфичность – до 23,9%, а при РЭ – до 46,8 и 94,9% соответственно, общая точность УЗИ достигает при ГПЭ 36% и при РЭ – 83,8% [29]. Диагностическая значимость УЗИ для ГПЭ у пациенток репродуктивного возраста значительно ниже в сравнении с женщинами постменопаузального периода. Это обусловлено отсутствием специфических характеристик ГПЭ, так как толщина нормального эндометрия может превышать толщину патологического. У женщин с СПКЯ эндометрий толщиной менее 7 мм исключает ГПЭ. У пациенток в постменопаузальном периоде эндометрий с толщиной среза >3 мм при выполнении УЗИ органов малого таза является показанием для выполнения биопсии. Для пациенток, принимающих МГТ или тамоксифен, допустимая граница имеет большее значение [54]. В проспективном исследовании 2018 г. показано, что УЗИ при толщине эндометрия ⩾10 мм имеет чувствительность 100% (95% ДИ 40–100%) и специфичность 60% (95% ДИ 48–71%) для аГПЭ и РЭ у пациенток в постменопаузе с асимптомным клиническим течением [55]. Объем доказательств оценки диагностической значимости компьютерной и магнитно-резонансной томографии при ГПЭ считается недостаточным, и применение этих методов не рекомендуется для использования в обычной практике [54].

Во многих странах РЭ занимает 2–3-е место в структуре онкологических заболеваний женских половых органов. В 2018 г. абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов в Российской Федерации – 26 948 случаев, что составило 8,0% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения. Важно указать на динамику показателей заболеваемости РЭ, которая опережает все другие онкозаболевания. За период 2006–2018 гг. прирост заболеваемости составил 50,7%, а количество установленных диагнозов в 2006 г. – 17 885 случаев. При этой динамике среднегодовой темп прироста стабильный из года в год – 3,17%. Тем не менее в оказании медицинской помощи пациенткам с РЭ в РФ с 2006 г. отмечается позитивная динамика: в 81% случаев заболевание выявляется на I–II стадиях; снижена летальность в 1-й год после верификации диагноза до 9,7%, а 5-летняя выживаемость больных регистрируется более чем в 60% случаев [56]. Несомненно, что эффективность терапии обусловлена стадией процесса, а канцеропревенция основана на лечении предраковых заболеваний и их диагностике.

Диагнозы ГПЭ и РЭ требуют гистологического подтверждения. Важно, каким инвазивным методом выполнена биопсия тканей матки с последующим гистологическим исследованием. Так, по данным метаанализа, при маточном кровотечении в постменопаузальном периоде чувствительность выскабливания полости матки для диагностики РЭ составила 100%, для аГПЭ – 92%, чувствительность гистероскопии при РЭ составляла 90%, при аГПЭ – 82% [57]. Результаты наших исследований также выявили более высокую информативность гистероскопии при РЭ, чем при ГПЭ, чувствительность которой составила 54 и 46% соответственно, а специфичность при РЭ – 100%, при ГПЭ – 95% [29]. Результаты метаанализа 2015 г. показали, что информативность гистероскопии в ряду патологий полости матки: полип эндометрия, РЭ, субмукозная лейомиома, ГПЭ – самая низкая в последнем случае [58]. Метод пайпель-биопсии при соблюдении алгоритма выполнения имеет высокую диагностическую точность при ГПЭ, при РЭ чувствительность достигает 81,7%, специфичность – 99,1% [59]. Необходимо отметить, что при трудностях выполнения пайпель-биопсии и/или несоответствии гистологического заключения клинической картине целесообразно выполнить биопсию эндометрия методом выскабливания полости матки [59].

Каждый случай с гистологическим заключением аГПЭ заслуживает отдельного внимания. На первом этапе, до назначения лечения, необходимо оценить степень риска прогрессирования в РЭ, количественно и качественно оценить факторы риска и исключить вероятность пропущенного или недооцененного РЭ. Во-первых, рекомендуется повторно проанализировать гистологический материал коллегией патоморфологов в полном объеме [54]. Нередко препараты биоптата эндометрия с первичным заключением аГПЭ при пересмотре трактуются как РЭ. Во-вторых, необходимо понимать и информировать пациентку о вероятности пропущенного РЭ по причине неполного забора патологического эндометрия при выполнении биопсии тканей матки. Так, в метаанализе 2016 г. с включением 1106 пациенток с диагнозом аГПЭ, основанном на биопсии тканей матки, РЭ диагностирован уже после выполнения гистерэктомии в 5,8–45,3% случаев. Показано, что степень риска пропущенного РЭ зависит в первую очередь от вида операции при выполнении биопсии эндометрия: после выскабливания полости матки РЭ пропущен в 32,7% случаев, после гистероскопии – в 45,3% случаев, а после гистерорезектоскопии – только в 5,8% [60]. По этой же причине в 24,6–31,7% выполненный объем оперативного лечения не соответствовал диагнозу [60].

В случае, когда при гистологическом исследовании аГПЭ ограничена и локализована в удаленном полипе, также необходимо помнить о риске пропущенного РЭ. В метаанализе 2016 г. с включением 127 случаев с аГПЭ в полипе эндометрия, удаленном гистерорезектоскопическим методом, определен риск недиагностированного РЭ – 5,6% (95% ДИ 0,2–17,6%) [61].

При неоднозначных результатах гистологического исследования при дифференциации заболеваний эндометрия может применяться иммуногистохимическое исследование с определением специфических биомаркеров, что призвано повышать эффективность диагностики и лечения. Именно этот аспект исследований при ГПЭ является в настоящее время наиболее актуальным. В большинстве исследований достоверно определено снижение экспрессии рецептора эстрогена α в ткани при РЭ по сравнению с нормальным эндометрием у пациенток репродуктивного возраста, также экспрессия рецептора эстрогена α снижается при прогрессировании стадии и степени инвазии РЭ [62]. В настоящее время универсального маркера рецепторного статуса при аГПЭ/РЭ и признанного метода его определения нет.

Таким образом, каждый раздел изучения ГПЭ является дискутабельным. При этом действующая классификация ГПЭ должна упорядочить исследования и их метаанализ.

В настоящей работе показано, что два вида ГПЭ – без атипии и с атипией, объединенные в одну классификацию, представляются как абсолютно разные заболевания эндометрия и значительно различаются по распространенности, этиопатогенезу, диагностике и риску прогрессирования в злокачественный процесс. Международные общества акушеров-гинекологов выступают за изменение обозначения «ГПЭ с атипией» на неопластический вариант терминологии с целью актуализации злокачественного потенциала [54, 63]. Отношение врача к случаю ГПЭ с атипией должно быть как к предраковому процессу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. *Mills AM, Longacre TA. Endometrial hyperplasia. Semin Diagn Pathol 2010; 27 (4): 199–214. DOI: 10.1053/j.semdp.2010.09.002*
2. *Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985; 56 (2): 403–12. DOI: 10.1002/1097-0142(19850715)56:2<403::aid-cncr2820560233>3.0.co;2-x*
3. *Марковина И.Ю., Улумбеков Э.Г. Англо-русский медицинский словарь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Markovina I.Yu., Ulumbekov E.G. English-Russian Medical Dictionary. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (in Russian)].*
4. *Хмельницкая Н.М., Нейштадт Э.Л., Халимджанов З.К. Трудности и ошибки диагностики атипичной гиперплазии эндометрия.*

Архив патологии. 2006; 68 (6): 39–42 [Khmel'nitskaia N.M., Neishtadt E.L., Khalimdzhanov Z.K. Trudnosti i oshibki diagnostiki atipichnoi giperplazii endometriia. Arkhiv patologii. 2006; 68 (6): 39–42 (in Russian)].

5. *Gusberg SB. Precursors of corpus carcinoma estrogens and adenomatous hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 1947; 54 (6): 905–27. DOI: 10.1016/s0002-9378(16)39706-x*
6. *International Classification of Diseases 10th Revision, World Health Organization; 2010. Available at: https://icd.who.int/browse10/2016/en#/N80-N98. Accessed: 01.06.2018.*
7. *Hertig AT, Sommers SC. Genesis of endometrial carcinoma; study of prior biopsies. Cancer 1949; 2 (6): 946–56. DOI: 10.1002/1097-0142(194911)2:6<946::aid-cncr2820020603>3.0.co;2-d*
8. *Campbell PE, Barter RA. The significance of a typical endometrial hyperplasia. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1961; 68: 668–72. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1961.tb02789.x*
9. *Gusberg SB, Kaplan AL. Precursors of corpus cancer. IV. Adenomatous hyperplasia as stage o carcinoma of the endometrium. Am J Obstet Gynecol 1963; 87: 662–78. DOI: 10.1016/0002-9378(63)90060-7*
10. *Gore H, Hertig AT. Carcinoma in situ of the endometrium. Am J Obstet Gynecol 1966; 94 (1): 134–55.*
11. *Vellios F. Endometrial hyperplasias, precursors of endometrial carcinoma. Pathol Annu 1972; 7: 201–29.*
12. *Tavassoli F, Kraus FT. Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. Am J Clin Pathol 1978; 70 (5): 770–9.*
13. *Hendrickson MR, Kempson RL. Surgical pathology of the uterine corpus. Major Probl Pathol 1979; 12: 1–580.*
14. *Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, et al. Histological Typing of Female genital Tract Tumors. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1994. DOI 10.1007/978-3-642-85014-1*
15. *Hanby AM, Walker C, Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series – volume IV. Lyon, France: IARC Press. Breast Cancer Res 2004; 6: 133. DOI: 10.1186/bcr788*
16. *Mutter GL, Baak JP, Crum CP, et al. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. J Pathol 2000; 190 (4): 462–9. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200003)190:4<462::AID-PATH590>3.0.CO;2-D*
17. *Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. 2014. Available at: http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4006. Accessed: 02.05.2014.*
18. *Ruffolo EH, Cavanagh D, Marsden DE. Glandular intraepithelial neoplasia (GIN) – a unifying concept of the precursors of endometrial adenocarcinoma. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1983; 23 (4): 220–5. DOI: 10.1111/j.1479-828x.1983.tb00582.x*
19. *Poulsen HE, Taylor CW, Sobin LH. Histological Typing of Female Genital Tract Tumors. Geneva: World Health Organization, 1975.*
20. *Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. J Gynecol Oncol 2016; 27 (1): e8. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8*
21. *Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, et al. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. Am J Surg Pathol 1999; 23 (9): 1102–8. DOI: 10.1097/00000478-199909000-00014*
22. *Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 2006; 106 (4): 804–11. DOI: 10.1002/cncr.21649*
23. *Sherman ME, Ronnett BM, Ioffe OB, et al. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification. Int J Gynecol Pathol 200; 27 (3): 318–25. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3181659167*
24. *Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, et al. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. Int J Gynecol Pathol 2007; 26 (2): 103–14. DOI: 10.1097/PGP.0b013e31802e4696*
25. *Hecht JL, Ince TA, Baak JP, et al. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. Mod Pathol 2005; 18 (3): 324–30. DOI: 10.1038/modpathol.3800328*
26. *Ordi J, Bergeron C, Hardisson D, et al. Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: further evidence supporting a simplified classification. Histopathology 2014; 64 (2): 284–92. DOI: 10.1111/his.12249*
27. *Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 2009; 200 (6): 678.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.02.032*
28. *Yuk JS. The incidence rates of endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a four-year population-based study. PeerJ 2016; 4: e2374. DOI: 10.7717/peerj.2374*
29. *Сабанцев М.А., Баженова Л.Г., Шрамко С.В. и др. Информативность стандартных методов диагностики пролиферативных заболеваний эндометрия. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2017; 17 (1): 62–6 [Sabantsev M.A., Bazhenova L.G., Shramko S.V., et al. Informativnost' standartnykh metodov diagnostiki proliferativnykh zabolevanii endometriia. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2017; 17 (1): 62–6 (In Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush201717162-66*
30. *Göl K, Saraçoğlu F, Ekici A, Sahin I. Endometrial patterns and endocrinologic characteristics of asymptomatic menopausal women. Gynecol Endocrinol 2001; 15 (1): 63–7.*
31. *Park JC, Lim SY, Jang TK, et al. Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome. Clin Exp Reprod Med 2011; 38 (1): 42–6. DOI: 10.5653/cerm.2011.38.1.42*
32. *Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, et al. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. J Minim Invasive Gynecol 2012; 19 (5): 562–71. DOI: 10.1016/j.jmig.2012.05.009*
33. *Marsden DE, Hacker NF. Optimal management of endometrial hyperplasia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15 (3): 393–405.*
34. *Gallos ID, Devey J, Ganesan R, Gupta JK. Predictive ability of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), COX-2, Mlh1, and Bcl-2 expressions for regression and relapse of endometrial hyperplasia treated with LNG-IUS: a prospective cohort study. Gynecol Oncol 2013; 130 (1): 58–63. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.016*
35. *Cullen TS. Cancer of the uterus: its pathology, symptomatology, diagnosis and treatment: also the pathology of diseases of the endometrium. New York: D. Appleton&Co, 1900.*
36. *Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 1989; 160 (1): 126–31. DOI: 10.1016/0002-9378(89)90103-8*
37. *Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. Int J Gynecol Cancer 2004; 14 (2): 348–53. DOI: 10.1111/j.1048-891x.2004.014220.x*
38. *Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. J Clin Oncol 2010; 28 (5): 788–92. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1315*
39. *Lacey JV Jr, Ioffe OB, Ronnett BM, et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. Br J Cancer 2008; 98 (1): 45–53. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604102*
40. *Epplein M, Reed SD, Voigt LF, et al. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. Am J Epidemiol 2008; 168 (6): 563–70. DOI: 10.1093/aje/kwn168*
41. *Роткина И.Е. Гиперпластические процессы и предрак эндометрия. Новокузнецк, 1993 [Rotkina I.E. Hyperplastic processes and endometrial precancer. Novokuzneck, 1993 (In Russian)].*
42. *Iram S, Musonda P, Ewies AA. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated? – A retrospective non-comparative study of 3006 women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 148 (1): 86–9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.09.023*
43. *Lacey JV Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. Maturitas 2009; 63 (1): 39–44. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.02.005*
44. *Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2009; 2: CD000402. DOI: 10.1002/14651858.CD000402.pub3*
45. *Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: клинико-морфологические аспекты, прогностические критерии развития, дифференцированный подход к лечению. Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2012 [Sheshukova N.A. Giperplasticheskie processy endometriya: kliniko-morfologicheskie aspekty, prognosticheskie kriterii razvitiya, differencirovannyj podhod k lecheniyu. Avtoref. dis. … d-ra med. nauk. Moscow, 2012 (in Russian)].*
46. *Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Inter-*

ventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1996; 275 (5): 370–5. DOI: 10.1001/jama.1996.03530290040035

47. *Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005; 97 (22): 1652–62. DOI: 10.1093/jnci/dji372*
48. *Kaye SA, Folsom AR, Soler JT, et al. Associations of body mass and fat distribution with sex hormone concentrations in postmenopausal women. Int J Epidemiol 1991; 20 (1): 151–6. DOI: 10.1093/ije/20.1.151*
49. *Rizkallah TH, Tovell HM, Kelly WG. Production of estrone and fractional conversion of circulating androstenedione to estrone in women with endometrial carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1975; 40 (6): 1045–56. DOI: 10.1210/jcem-40-6-1045*
50. *Ricci E, Moroni S, Parazzini F, et al. Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case-control study. Int J Gynecol Cancer 2002; 12 (3): 257–60. DOI: 10.1046/j.1525-1438.2002.01105.x*
51. *Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. JAMA 200; 296 (12): 1507–17. DOI: 10.1001/jama.296.12.1507*
52. *Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan, K et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. Gut 2013; 62 (6): 812–23. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304356*
53. *Shokouhi B. Role of transvaginal ultrasonography in diagnosing endometrial hyperplasia in pre- and post-menopause women. Niger Med J 2015; 56 (5): 353–6. DOI: 10.4103/0300-1652.170390*
54. *Endometrial Hyperplasia, Management of (Green-top Guideline No. 67). RCOG/BSGE Joint Guideline, 2016. Available at: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf. Accessed: February 2016.*
55. *Ghoubara A, Emovon E, Sundar S, Ewies A. Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women – determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer. J Obstet Gynaecol 2018; 38 (8): 1146–9. DOI: 10.1080/01443615.2018.1458081*
56. *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 «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: Moscow Scientific Research Oncological Institute named after P.A. Herzen, 2019 (In Russian)].*
57. *van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 197: 147–55. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.008*
58. *Gkrozou F, Dimakopoulos G, Vrekoussis T, et al. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a meta-analysis on four major endometrial pathologies. Arch Gynecol Obstet 2015; 291 (6): 1347–54. DOI: 10.1007/s00404-014-3585-x*
59. *Saso S, Chatterjee J, Georgiou E, et al. Endometrial cancer. BMJ 2011; 343: d3954. DOI: 10.1136/bmj.d3954*
60. *Bourdel N, Chauvet P, Tognazza E, et al. Sampling in Atypical Endometrial Hyperplasia: Which Method Results in the Lowest Underestimation of Endometrial Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol 2016; 23 (5): 692–701. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.03.017*
61. *de Rijk SR, Steenbergen ME, Nieboer TE, Coppus SF. Atypical Endometrial Polyps and Concurrent Endometrial Cancer: A Systematic Review. Obstet Gynecol 2016; 128 (3): 519–25. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001566*
62. *Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Карева Е.Н. и др. Изучение роли экспрессии генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в возникновении пролиферативных процессов в эндометрии для решения вопроса о тактике ведения больных с указанными патологическими изменениями эндометрия. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2018; 18 (6): 17–24 [Savel'eva G.M., Breusenko V.G., Kareva E.N., et al. Izuchenie roli ekspressii genov retseptorov estrogenov i progesterona v vozniknovenii proliferativnykh protsessov v endometrii dlia resheniia voprosa o taktike vedeniia bol'nykh s ukazannymi patologicheskimi izmeneniiami endometriia. Ros. vest. akushera-ginekologa. 2018; 18 (6): 17–24 (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush20181806117*
63. *Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, et al. Guideline No. 392-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. J Obstet Gynaecol Can 2019; 41 (12): 1789–800. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.03.025*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сабанцев Максим Андреевич – врач акушер-гинеколог, зав. отд-нием ГАУЗ НГКБ №1. E-mail: Dr.Sabantsev@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7104-1852

Шрамко Светлана Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ВПО РМАНПО. E-mail: shramko_08@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1299-165X

Левченко Владимир Григорьевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ВПО РМАНПО. E-mail: vglev@ya.ru; ORCID: 0000-0002-2809-0568

Волков Олег Анатольевич – врач акушер-гинеколог ГАУЗ НГКБ №1. E-mail: Volkovoa@icloud.com; ORCID: 0000-0002-3271-7167

Третьякова Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ВПО РМАНПО. E-mail: ptv61@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2916-8678

Maksim A. Sabantsev – obstetrician-gyneacologist, Head of the Department, Novokuznetsk City Clinical Hospital №1. E-mail: Dr.Sabantsev@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7104-1852

Svetlana V. Shramko – Cand. Sci. (Med.), Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: shramko_08@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1299-165X

Vladimir G. Levchenko – Cand. Sci. (Med.), Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: vglev@ya.ru; ORCID: 0000-0002-2809-0568

Oleg A. Volkov – obstetrician-gynecologist, Novokuznetsk City Clinical Hospital №1. E-mail: Volkovoa@icloud.com; ORCID: 0000-0002-3271-7167

Tatyana V. Tretyakova – Cand. Sci. (Med.), Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ptv61@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2916-8678

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.11.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200629

Обзор

Реальная клиническая практика и контрацепция для молодых женщин с детьми

Н.В. Аганезова✉, С.С. Аганезов
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
✉aganezova@mail.ru

Аннотация
В обзоре представлены психосоциальные характеристики молодых женщин современного поколения миллениалов и данные опросов в отношении их требований к гормональным контрацептивным средствам. Проанализированы результаты рандомизированных клинических исследований и исследований реальной практики использования комбинированного орального контрацептива (КОК) Клайра®, содержащего эстрадиола валерат и диеногест ($Э_2В$/ДНГ) в динамическом режиме дозирования, в которых выявлены и подтверждены надежность контрацептивного эффекта препарата, восстановление фертильности на популяционном уровне после отмены средства, его минимальное влияние на метаболизм и сниженный риск сердечно-сосудистых осложнений (венозных и артериальных тромбозов) при использовании КОК Клайра® по сравнению с другими КОК. Доказано отсутствие отрицательного влияния КОК $Э_2В$/ДНГ на массу тела, сексуальную функцию и микробиоценоз влагалища у большинства женщин. Приведены данные об удовлетворительных характеристиках менструальноподобных кровотечений (более легких и коротких) у пользователей КОК Клайра® и уменьшении симптомов, связанных с безгормональным интервалом, которые нередко возникают при приеме других КОК в режиме 21/7. Благоприятный профиль эффективности и безопасности КОК $Э_2В$/ДНГ в реальных условиях, преимущества эстрогена, биоидентичного эндогенному, в составе препарата, режим дозирования 26/2, позитивное влияние на образ жизни определяют значительную удовлетворенность молодых женщин, в том числе молодых женщин с детьми, и возможность использовать препарат длительно вплоть до менопаузы.
Ключевые слова: молодые женщины с детьми, поколение миллениалов, комбинированные оральные контрацептивы, эстрадиола валерат, диеногест, Клайра
Для цитирования: Аганезова Н.В., Аганезов С.С. Реальная клиническая практика и контрацепция для молодых женщин с детьми. Гинекология. 2021; 23 (1): 25–32. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200629

Review

Real clinical practice and contraception for young women with children

Natalia V. Aganezova✉, Sergey S. Aganezov
Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia
✉aganezova@mail.ru

Abstract
The review presents the psychosocial characteristics of young women in today's millennial generation and survey data regarding their hormonal contraceptive requirements. The results of randomized clinical trials and real-life studies of the use of the combined oral contraceptive (COC) Qlaira® containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in a dynamic dosing regimen were analyzed, in which the reliability of the contraceptive effect of the drug was identified and confirmed, the restoration of fertility was population level after drug withdrawal, its minimal effect on metabolism and a reduced risk of cardiovascular complications (venous and arterial thrombosis) when using Qlaira® COC in comparison with other COCs. The absence of a negative effect of COC E2V/DNG on body weight, sexual function and vaginal microbiocenosis in most women has been proven. The data on satisfactory characteristics of menstrual bleeding (lighter and shorter) in users of Qlaira® COC and a decrease in symptoms associated with a hormone-free interval, which often occur when taking other COCs in the 21/7 regimen, are presented. The favorable efficacy and safety profile of COC E2V/DNG in real conditions, the advantages of estrogen bioidentical to the endogenous, in the composition of the drug, the dosage regimen 26/2, the positive effect on the lifestyle, determine the significant satisfaction of young women, including young women with children, and the ability to use the drug for a long time until menopause.
Keywords: young women with children, millennials generation, combined oral contraceptives, estradiol valerate, dienogest, Qlaira
For citation: Aganezova N.V., Aganezov S.S. Real clinical practice and contraception for young women with children. Gynecology. 2021; 23 (1): 25–32. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200629

В настоящее время как в популярной, так и в научной литературе используют термины, относящиеся к так называемой теории поколений, созданной американскими учеными – демографом и экономистом Нилом Хоу (Neil Howe) и историком, драматургом и писателем Уильямом Штрауссом (William Strauss) [1]. Несмотря на противоречивое отношение к теории поколений ряда авторов [2], в различных публикациях обсуждаются закономерности развития социума, а также общие убеждения, сходные черты поведения, ощущения принадлежности к одной социальной общности людей, объединенных возрастными ограничениями и похожими условиями формирования и функционирования в определенный исторический период времени. Подобные рассуждения не обходят стороной и сферу здравоохранения с точки зрения организации эффективной работы [3].

Так называемое поколение миллениалов («поколение Y», 1983–2000 г.р. ±2–3 года) – 20–38 лет – представляет в настоящее время самую активную часть общества. Многие миллениалы хорошо образованны, владеют иностранными языками, широко используют компьютеры, айфоны/смартфоны, другие гаджеты, легко ориентируются в социальных сетях и в Интернете в целом как для получения, так и для обмена информацией. И мужчины, и женщины готовы много работать, в том числе сверхурочно, профессионально постоянно совершенствуются, при этом предпочитают четкую, ясную деловую информацию по интересующим вопросам. Миллениалы следят за трендами, хорошо относятся к переменам, не боятся новизны, на «ты» с технологиями, у них гибкое мышление, они легки на подъем [4].

У женщин-миллениалов в приоритете установка «я сама», активирован режим «все на максимум», превалирует желание самореализации и получения в позитивном смысле удовольствия от жизни. Данные принципы подразумевают интенсификацию всех сторон жизнедеятельности. Нередко миллениалы откладывают вступление в брак и рождение детей. В то же время для поколения миллениалов такие ценности, как семья и любовь, остаются в топе приоритетов. Современные женщины хотят сами строить свою жизнь, выбирать форму взаимоотношения с партнером и время для рождения детей. Молодые женщины с детьми, закончившие лактацию, в своем большинстве не замыкаются в круге семейных забот, продолжают быть энергичными, много успевающими представительницами современного социума.

Несмотря на разнообразие целей и целеустремленность в их достижении, забота о сохранении здоровья занимает важное место в рейтинге приоритетов современных молодых людей и, соответственно, женщин. По данным одного из социологических исследований среди студенческой молодежи [5], хорошее здоровье в системе жизненных ценностей занимает 3-е место из 10 пунктов в опросе и опережает в рейтинге такие показатели, как «материальное благосостояние», «карьерный рост», «высокий социальный статус». В то же время желание современницы быть хозяйкой своей жизни, в том числе и в репродуктивном аспекте, находится в противоречии с малой долей потенциально фертильных женщин, использующих надежные методы контрацепции в России: только 13% женщин репродуктивного возраста применяют гормональную контрацепцию (ГК) и 10% – внутриматочные средства (Минздрав России, 2019). При этом среди женщин 18–44 лет отмечен наибольший процент абортов в пересчете на 1 тыс. женщин фертильного возраста – 23,4 (в среднем в России этот показатель равен 19,0; Минздрав России, 2019) [6]. В связи с этим еще более важной становится роль акушера-гинеколога при консультировании пациенток в отношении гинекологического здоровья в целом и репродуктивного здоровья в частности. При этом консультант должен учитывать психосоциальные особенности женщин-миллениалов, выстраивая консультирование с позиции предоставления четких и аргументированных данных для достижения максимально эффективного результата – добровольного информированного решения об использовании средств контрацепции в случае отсутствия репродуктивных планов. Также необходимо понимать, что, несмотря на многочисленные источники получения интересующих сведений, современным пациенткам из-за обилия возможностей бывает трудно сделать выбор конкретного метода или средства.

Комбинированная ГК (КГК) не является ведущим выбором молодых пользователей в нашей стране. По результатам проведенного нами анкетирования (2020 г.) 935 россиян [181 (19,4%) мужчина и 754 (80,6%) женщины] от 18 до 44 лет (средний возраст 22,7±0,2 года), у молодежи остаются предпочтения в выборе ненадежных методов контрацепции (презерватив и прерванный половой акт) [7]. У 82 женщин, участвовавших в нашем исследовании, в анамнезе были беременности, из них в 62% случаев – незапланированные; 40% женщин прервали «случайные» беременности. По данным Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ (2017 г.), около 44% всех беременностей в мире являются незапланированными, и около 56% нежелательных беременностей заканчиваются искусственным абортом [8]. В России наиболее часто прерывают нежелательную беременность замужние женщины, имеющие 1–2 детей; при этом в 63% случаев пары применяли презерватив или прерванный половой акт, что представляется нерациональным для этой категории пользователей [9]. Все это подтверждает необходимость профессионального консультирования женщин по вопросам применения надежных обратимых методов контрацепции с целью дальнейшего снижения числа абортов, причем данная информация важна и для молодых женщин с детьми, и для тех женщин 20–30 лет, которые пока откладывают репродукцию. При этом в молодом возрасте редко имеются противопоказания к КГК – состояния, относящиеся к 3 и 4-й категориям приемлемости в соответствии с актуальной версией медицинских критериев приемлемости использования методов контрацепции (ВОЗ, 2015) [10].

В случае желания женщины использовать КГК необходимо акцентировать внимание пациенток на тех сторонах ГК, которые являются значимыми для самих пользовательниц. По результатам опроса 615 участниц из стран Центральной и Восточной Европы, в том числе из России (n=300), были определены четыре основные потребности женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК): надежность, обратимость, отсутствие влияния на массу тела и безопасность [11]. Углубленный независимый поведенческий сегментационный анализ позволил выделить дополнительные важные аспекты/требования к КГК: решение проблем с менструальным циклом (46% участников), низкое содержание гормонов (22%), улучшение качества/отсутствие влияния на образ жизни (17%) и красота (14%). Данные требования при использовании КОК характеризовали женщин в соответствии с их индивидуальными потребностями и предпочтениями, выходящими за рамки базовых. Авторы исследования (T. Fait и соавт., 2018) считают, что согласование преимуществ продукта с конкретными индивидуальными потребностями может улучшить общий опыт пользователей КОК [11].

Клайра®, содержащий эстрадиола валерат и диеногест ($Э_2$В/ДНГ) КОК, прошедший большой путь научных и клинических исследований, а также исследований реальной практики, – результат применения высоких технологий в фармацевтическом производстве. Данный контрацептив был первым в мире препаратом с эстрогеном, биоидентичным эндогенному 17β-эстрадиолу. Комбинация $Э_2$В/ДНГ с хорошо известным супрессивным влиянием на эндометрий данного прогестагена, вводимая в динамическом режиме, характеризуется удовлетворительным контролем условного менструального цикла [12] и соответствует всем базовым потребностям женщин, заинтересованных в контрацепции, в том числе обычных здоровых молодых женщин с детьми, которые не планируют беременность.

Клайра® является надежным средством предохранения от нежелательной беременности с индексом Перля менее 1 при соблюдении режима использования препарата и отсутствии факторов, которые могут снижать контрацептивную защиту (так называемый теоретический, или идеальный, индекс Перля) [10]. Надежность контрацептивного эффекта КОК Клайра® была продемонстрирована в нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), а в дальнейшем воспроизведена в хорошо спланированных исследованиях реальной клинической практики (РКП), так как важно понимать, как препарат будет работать с учетом большого числа индивидуальных факторов: от сопутствующих заболеваний до банального пропуска приема таблетки. В исследованиях реальной практики исследователями становятся сами практикующие врачи, а участницами – их пациентки. Безусловно, в данных наблюдениях препарат назначается в полном соответствии с инструкцией; пациенток наблюдают согласно общепринятому регламенту, отсутствуют строгие критерии включения/исключения и обследования, которые выходят за рамки рутинной практики, имеет место большой массив пациенток широкого возрастного диапазона, прием препарата не контролируется врачом, а поведение женщин соответствует таковому в реальной жизни. Исследования РКП отражают разнообразие пациенток и клинических ситуаций в ежедневной работе практикующего врача и призваны показать, насколько результаты РКИ воспроизводимы в общей популяции. РКП служат важнейшим источником дополнительной информации о свойствах лекарственного препарата.

Примером современного масштабного исследования РКП является международное активное наблюдательное исследование «Безопасность контрацептивов: роль эстрогенов» (the International Active Surveillance study "Safety of Contraceptives: Role of Estrogens" – INAS-SCORE), проведенное по запросу европейских регуляторных органов [13, 14]. Данное проспективное неинтервенционное когортное исследование, проведенное в США и 7 европейских странах, включало более 50 тыс. новых пользователей КОК, за которыми проводили наблюдение до 7 лет (в среднем 2,9 года): 20,3% женщин применяли КОК $Э_2$В/ДНГ, 79,7% – другие КОК, в том числе содержащие этинилэстрадиол и левоноргестрел (ЭЭ/ЛНГ, 11,5%). Все сведения и интересующие клинические результаты, представленные пациентками в виде самоотчета, были подтверждены лечащими врачами и соответствующими исходными документами, дополнительно проверены локальным и центральным комитетами, т.е. была организована 4-этапная защита потери данных, что повысило качество исследования.

C. Barnett и соавт. (2019 г.) [15] проанализировали использование КОК $Э_2В$/ДНГ и других КОК (с подгруппой ЭЭ/ЛНГ) 30 098 женщинами из европейских стран в рамках исследования INAS-SCORE (общее время наблюдения составило 68 362 женщин-лет). Индекс Перля в группе $Э_2В$/ДНГ составил 0,26 по сравнению с другими КОК (0,53), в том числе с КОК ЭЭ/ЛНГ (0,79). При стратификации данных по возрасту и выделении группы молодых женщин 18–35 лет индекс Перля составил 0,37, 0,47 и 0,76 соответственно. Очень важно, что у молодых женщин моложе 25 лет на пике фертильности скорректированный относительный риск – ОР (с поправкой на возраст, паритет, статус пользователя: начинающий прием, перешедший с другого препарата, повторно начинающий прием – и курение) контрацептивных неудач в группе $Э_2В$/ДНГ был ниже по сравнению с другими КОК (0,6; 95% доверительный интервал – ДИ 0,4–1,1) и КОК ЭЭ/ЛНГ (0,4; 95% ДИ 0,2–0,8). Полученные данные о более значимой контрацептивной надежности КОК Клайра® в РКП объясняются динамическим режимом дозирования КОК $Э_2В$/ДНГ «26/2» с укороченным безгормональным интервалом, простотой соблюдения режима, чему также способствует удобная календарная упаковка препарата, а также выраженной мотивацией продолжать применение препарата ввиду значительной удовлетворенности контрацептивным средством (частота отказов – менее 1%, в 2–3 раза меньше, чем у других КОК и КОК с ЛНГ) [16]. Представленные сведения о более значимой контрацептивной надежности Клайра® при обычном применении по сравнению с другими КОК позволяют при консультировании привести реальные аргументы, что отвечает психологическим особенностям современной пациентки, нередко заинтересованной в фактическом подтверждении сведений. Все это снимает излишнюю тревогу по поводу нежелательной беременности и может дать женщине уверенность в надежной контрацепции в обычной жизни.

Профиль безопасности является важнейшей характеристикой контрацептива, что важно и для пациентки, и для врача. По результатам исследования INAS-SCORE был сделан вывод о том, что риск развития венозных (ВТЭ) и артериальных тромбоэмболий ниже при применении препарата Клайра® по сравнению с другими КОК и сходен или даже меньше по сравнению с КОК ЭЭ/ЛНГ. Целью исследования РКП INAS-SCORE стала оценка возникновения краткосрочных и долгосрочных сердечно-сосудистых событий, особенно ВТЭ, при применении $Э_2В$/ДНГ по сравнению с другими КОК в рутинных клинических условиях [13, 14]. У 50 203 женщин за 7 лет наблюдения (средний период наблюдения 2,9 года) были зафиксированы случаи ВТЭ (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии): в группе $Э_2В$/ДНГ – 11 случаев (6,9 ВТЭ на 10 000 женщин-лет), 69 случаев – в группе других КОК (8,8 ВТЭ на 10 000 женщин-лет) и в группе КОК ЭЭ/ЛНГ – 13 случаев (9,9 ВТЭ на 10 000 женщин-лет). Скорректированный ОР развития ВТЭ в группе $Э_2В$/ДНГ был статистически достоверно ниже по сравнению с другими КОК – 0,5 (95% ДИ 0,2–0,8). Сравнение препарата Клайра® с КОК с ЛНГ не достигло статистической значимости, поскольку исследование не имело достаточной мощности для этого сравнения: скорректированный ОР 0,4 (95% ДИ 0,2–1,1) [13, 14].

Полученные результаты в РКП, собранные при наблюдении за обычными девушками и женщинами, оказались такими весомыми и значимыми, что были включены в актуальную версию инструкции к препарату (2019 г.) [17]. В этом документе, регламентирующем разные аспекты применения Клайра®, указано, что «препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, связаны с самым низким риском развития ВТЭ. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что препарат Клайра® может иметь риск ВТЭ в том же диапазоне» [17]. Безусловно, для определения возможности безопасного использования КГК важнейшей задачей при консультировании остается оценка индивидуального риска тромбозов и серьезных сердечно-сосудистых событий с учетом персональных объективных характеристик, а также фактов личного и семейного анамнезов пациентки. Консультанту крайне важно уметь корректно проводить оценку пациентки для обнаружения состояний, являющихся противопоказаниями к применению КГК. К сожалению, по данным проведенного нами исследования, более 1/2 российских респондентов медицинских специальностей (54,2%) не считают противопоказанием к КОК перенесенный инсульт, 42,2% – рак молочной железы в анамнезе [7]. Необходимо понимать, что регламентирующими документами в настоящее время являются руководство о медицинских критериях приемлемости использования методов контрацепции (ВОЗ, 2015) [10] и инструкция по медицинскому применению препарата.

Молодые здоровые женщины редко имеют противопоказания к КОК. В более широком смысле понятие «безопасность КГК» включает отсутствие не только осложнений, но и долговременных негативных последствий для здоровья в целом, в том числе отсутствие отрицательного влияния на основные параметры гомеостаза. Разные по составу КОК оказывают неодинаковое воздействие на метаболические показатели, характеризующие липидный и углеводный обмен, и на гемостатические характеристики. Этинилэстрадиол более выраженно влияет на синтез белков в печени, чем биоэдентичный эндогенному 17β-эстрадиолу эстрадиола валерат, включенный в качестве эстрогена в препарат Клайра® [18].

В рандомизированном открытом сравнительном исследовании, проведенном в Германии в течение 7 циклов, у здоровых женщин (n=58) в возрасте 18–50 лет, применявших КОК $Э_2В$/ДНГ и ЭЭ/ЛНГ с целью контрацепции, были изучены изменения показателей липидного спектра: холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), кортизолсвязывающего глобулина, ряда параметров углеводного обмена (уровня глюкозы и инсулина в плазме) и гемостаза (уровней протромбинового фрагмента 1+2 и D-димера) [19]. При использовании КОК $Э_2В$/ДНГ было определено увеличение средних значений антиатерогенного ХС ЛПВП на 7,9% и снижение ХС ЛПНП на 6,5%, в то же время изменения аналогичных параметров у принимавших КОК ЭЭ/ЛНГ составляли отрицательные величины: соответственно -2,3% и -6,5%. Средние уровни протромбинового фрагмента 1+2 и D-димера оставались практически неизменными в группе $Э_2В$/ДНГ (-0,6% и -2,1% соответственно), но увеличивались в группе ЭЭ/ЛНГ (на 117,3% и 62,9% соответственно; разница в значениях D-димера между группами достоверна: $p<0,01$) в пределах нормального диапазона [19]. Изменения других печеночно-индуцированных параметров (ГСПГ, кортизолсвязывающего глобулина) и углеводного обмена, как правило, были менее выражены при использовании $Э_2В$/ДНГ по сравнению с ЭЭ/ЛНГ. C. Klipping и соавт. (2011 г.) получили сходные данные в отношении менее выраженного влияния препарата $Э_2В$/ДНГ на параметры гемостаза, чем комбинации ЭЭ/ЛНГ [20]. Метаболическую нейтральность КОК $Э_2В$/ДНГ в отношении липидного (ХС ЛПВП, триглицериды, апопротеин-A1, апопротеин-β, соотношение общего ХС и ХС ЛПВП) и углеводного (индекс HOMA-IR) обмена подтвердили G. Grandi и соавт. (2014 г.) [21], а также российские авторы (Е.А. Межевитинова и соавт., 2015 [22]; Э.Р. Довлетханова, В.Н. Прилепская, 2018 [23]). Таким образом, было продемонстрировано, что препарат Клайра®, являющийся комбинацией эстрадиола валерата (биоидентичного 17β-эстрадиолу) и высокоселективного диеногеста, оказывал минимальное влияние на гемостатические и метаболические параметры и более благоприятное влияние, чем КОК ЭЭ/ЛНГ, на липидные маркеры.

В многочисленных исследованиях были получены сведения об отсутствии влияния КОК $Э_2В$/ДНГ на такие показатели, как артериальное давление, частота сердечных сокращений, масса тела [19, 21–24].

Настоящие результаты крайне важны для молодых женщин, в том числе с детьми, выбирающих КГК с долговременной перспективой. Контрацептивная надежность препарата $Э_2В$/ДНГ, отсутствие влияния на независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальное давление, частоту сердечных сокращений, массу тела), нейтральность в отношении липидного, углеводного обмена, системы гемостаза позволяют применять КОК Клайра® столько, сколько нужно, вплоть до менопаузы.

Отсутствие влияния на массу тела – важнейшее требование к КГК. W. Junge и соавт. не выявили изменений массы тела при применении КОК $Э_2В$/ДНГ и ЭЭ/ЛНГ на протяжении 7 циклов применения [19]. По результатам нашего исследования [7], 15% (n=51) россиянок, имевших опыт применения разных КОК (n=340), отметили увеличение массы тела. Вероятно, в большинстве случаев неудовлетворительная динамика массы тела при применении КОК ассоциирована с особенностями питания и двигательной активности, несоблюдением хронобиологических ритмов, уменьшением стрессовых влияний в связи с отсутствием тревоги из-за возможной незапланированной беременности, наконец, изменением метаболических процессов в связи с увеличением возраста, а также сочетанием многих указанных и других факторов. Очень важно акцентировать внимание пользователей, что в настоящее время не выявлено причинно-следственной связи между применением КОК и увеличением массы тела.

Для женщин, пока еще не реализовавших репродуктивную функцию, особенно важно понимать, что КГК не влияют на фертильность. Этот вопрос волнует и женщин с детьми, которые не исключают пополнения семьи. Опасения иметь проблемы с репродукцией после применения КОК являются достаточно распространенным заблуждением, даже среди врачей. По данным проведенного нами анкетирования 602 человек, работающих в медицине в России, каждый 4-й (25,1%) представитель медицинских специальностей считает ГК возможной причиной бесплодия. Подобные заблуждения имеют место и среди пациенток. Этот неоправданный страх отрицательно сказывается на выборе и продолжении использования противозачаточных средств.

В настоящее время представлены обширные данные об отсутствии отрицательного влияния КОК на фертильность. T. Girum, A. Wasie (2018 г.) опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа 22 исследований с 1985 по 2017 г., найденных в ведущих мировых библиографических базах данных и библиотеках [25]. Для окончательного анализа были оставлены 14 884 женщины, прекратившие использование контрацептивов в связи с желанием наступления беременности. В течение первых 12 мес после прекращения применения контрацепции общий показатель беременности составил 83,1%, что соответствует популяционным значениям. Для гормональных методов и пользователей внутриматочных средств существенных различий не было. Определено, что тип прогестагена в конкретном варианте ГК и продолжительность приема оральных контрацептивов не оказывают значительного влияния на восстановление фертильности после прекращения контрацепции. Даже после длительного приема КОК (более 5 лет) не выявлено негативного влияния на фертильность: 87% женщин забеременели в первые 12 мес после их отмены.

В рамках масштабного исследования РКП INAS-SCORE было изучено восстановление фертильности после прекращения использования контрацептивов, в том числе препарата $Э_2В$/ДНГ. Из 50 203 женщин, включенных в исследование, 1167 (2,3%) прекратили применение противозачаточных средств с намерением забеременеть. Из желающих забеременеть участниц 223 (19,1%) женщины ранее использовали $Э_2В$/ДНГ и 889 (76,2%) – другие КОК, из них 149 (12,8%) – ЭЭ/ЛНГ. В целом 89% женщин зачали в течение 2 лет. Частота беременности через 1 мес после прекращения приема КОК $Э_2В$/ДНГ составила 17,3%; этот показатель увеличился до 67,3% за 12 мес и до 83,7% после второго года [16].

Таким образом, в настоящее время приведены убедительные доказательства того, что использование ГК, независимо от продолжительности и типа препарата, не имеет отрицательного влияния на способность женщин к зачатию после прекращения применения и не оказывает существенного влияния на фертильность. Поэтому важна соответствующая консультация, чтобы убедить женщин использовать КГК в соответствии со своими интересами.

Информирование современной пациентки, представительницы поколения миллениалов, стремительной и разносторонней, открытой новому, желающей услышать факты и конкретные ответы на свои вопросы, но в ряде случаев затрудняющейся сделать выбор, позволит убедиться в том, что КОК Клайра® может способствовать реализации всех базовых требований, предъявляемых женщинами к КГК: контрацептивная надежность, обратимость действия, минимальное влияние на массу тела и благоприятный профиль безопасности и переносимости [11].

Подавляющее большинство молодых женщин (80,2%) через 3–5 мес применения удовлетворены препаратом Клайра®. Такие данные приведены P. Briggs и соавт. (2016 г.) на основании результатов проспективного неинтервенционного наблюдательного исследования РКП CONTENT, включавшего 3152 пациентки (2558 женщин перешли с КОК, содержащих этинилэстрадиол, на КОК $Э_2В$/ДНГ, остальные – на прогестинсодержащие таблетки) [26]. Длительность наблюдения составила 12 мес.

Одним из аргументов в пользу высокого комплаенса по отношению к препарату $Э_2В$/ДНГ является так называемый «менструальный комфорт» при использовании данного КОК. Почти 30% женщин считают, что менструации негативно влияют на повседневную жизнь, и хотели бы, чтобы ежемесячные кровотечения не нарушали привычный ритм жизни [11]. Примерно каждая 3-я женщина сменила бы контрацептив, если бы это помогло уменьшить объем и сократить продолжительность менструальной кровопотери [27]. H. Ahrendt и соавт. (2009 г.) в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании, включавшим 798 женщин 18–50 лет, оценили характер кровотечений и параметры контроля условного менструального цикла при использовании КОК (399 женщин применяли КОК $Э_2В$/ДНГ, другие 399 участниц – КОК ЭЭ 20 мкг/ЛНГ 100 мкг) [12]. Выявлено, что у женщин, получавших препарат $Э_2В$/ДНГ, за 2 периода наблюдения длительностью по 90 дней (1–7-й циклы) было значительно меньше дней кровотечений/кровомазаний, чем при использовании КОК ЭЭ/ЛНГ (17,3±10,4 дня vs 21,5±8,6 дня соответственно; p=0,0001), при этом на фоне приема КОК $Э_2В$/ДНГ было больше женщин, у которых кровотечения были незначительными или в виде кровомазаний. Частота межменструальных кровомазаний/кровотечений была сходной в обеих группах и составляла около 10% на первых упаковках препаратов [12].

По результатам объединенного анализа трех крупномасштабных многоцентровых исследований в Европе и Северной Америке, проведенных у 2266 здоровых женщин 18–50 лет, получавших перорально $Э_2В$/ДНГ в течение 7–28 циклов (28-дневные циклы), у 19–24% женщин был отмечен пропуск менструальноподобного кровотечения в течение первых 13 циклов наблюдения [28]. Отсутствие менструальноподобной реакции при использовании КОК требует особого разъяснения. Если такой вариант соответствует конкретным индивидуальным потребностям женщины, это может улучшить приверженность продолжению применения препарата Клайра®. По данным нашего опроса 754 женщин из России и 50 участниц из зарубежных стран (имевших и не имевших опыт использования ГК), каждая пятая указала, что хотела, чтобы при применении КОК «менструаций» не было вовсе [7].

В целом результаты многих исследований продемонстрировали наличие непродолжительных небольших по объему циклических менструальноподобных кровотечений при использовании КОК Клайра®, а примерно в 20% случаев – их отсутствие. Подобная картина хорошего контроля условного цикла связана с динамическим режимом дозирования комбинации $Э_2В$/ДНГ и антипролиферативными свойствами диеногеста в отношении эндометрия. Такие характеристики могут обеспечить комфорт, хорошее самочувствие и настроение, дают возможность и силы справляться со своими задачами каждый день, что очень важно для любой женщины, и особенно для крайне занятой молодой женщины с детьми. В то же время КОК Клайра® может быть резервом для перехода с другого препарата, если пациентка не удовлетворена паттернами менструальной реакции.

Важной составляющей хорошей переносимости КОК является сохранение привычных характеристик сексуальной жизни женщины. Z. Pastor и соавт. (2013 г.) провели метаанализ 36 исследований (1978–2011 гг.; 8422 пользователей КОК), в которых оценивали влияние оральных контрацептивов на сексуальное влечение. Авторы выявили, что 15% женщин сообщили о снижении либидо, связывая данный эффект с КГК [29]. Сходные данные в российской когорте женщин (n=340), имевших опыт использования КОК, были получены в нашем опросе (2020 г.), в то время как иностранные участницы (n=23) упомянули о снижении либидо на фоне КГК в 29% случаев [7]. A. Malmborg и соавт. (2016 г.) при анализе достаточно обширной группы в Швеции (3740 женщин 22–28 лет) опубликовали следующие результаты: 27% женщин, использовавших ГК, сообщили о снижении сексуального влечения, которое они связывают с применением данного метода контрацепции [30]. Отсутствие влияния метода контрацепции на либидо является важным требованием для 81% пользователей (по данным опроса 2188 человек 18–45 лет в четырех медицинских центрах планирования семьи США) [31].

L. Burrows и соавт. в обзоре, посвященном влиянию разных гормональных контрацептивов на женскую сексуальность, указывали, что КГК, по-видимому, оказывают на либидо смешанное воздействие, причем небольшой процент женщин испытывает увеличение или уменьшение, а у большинства пользователей либидо не меняется [32]. Положительное влияние КОК на женскую сексуальность может быть связано со снижением страха наступления нежелательной беременности, улучшением состояния кожи и внешности в целом, что повышает самооценку, с уменьшением циклической тазовой боли, снижением диспареунии, уменьшением объема менструальной кровопотери. В то же время подавление циклического стероидогенеза в яичниках (в том числе андрогенов) в результате торможения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, снижение содержания в крови свободного тестостерона за счет эстрогензависимого увеличения синтеза в печени ГСПГ могут в некоторых случаях способствовать ухудшению сексуальной функции женщин.

Особые вопросы в отношении КОК и либидо возникают, когда в составе контрацептивного препарата содержится прогестаген с антиандрогенным эффектом, например диеногест. S. Caruso и соавт. (2011 г.) в наблюдательном исследовании, включавшим 57 женщин 18–48 лет, принимавших КОК Клайра® ($Э_2В$/ДНГ), получили данные об отсутствии отрицательного влияния данного КГК на сексуальность [33]. Авторы использовали опросники, применяемые в международной практике: Short Form-36 (SF-36) – исследование качества жизни; Short Personal Experience Questionnaire (SPEQ) – опросник для оценки изменения сексуального поведения. Опрос по параметрам качества жизни (включая оценку физической активности, социального функционирования, состояния общего здоровья, появления боли, психического здоровья, энергичности, проявления эмоций) проводили до приема $Э_2В$/ДНГ, а также на 26-й день 3 и 6-го циклов приемов данного КОК. Изменение сексуального поведения исследовали на 2, 7, 14, 21 и 26-й день естественного цикла до приема $Э_2В$/ДНГ и в эти же дни 3 и 6-го циклов приема $Э_2В$/ДНГ. В целом при приеме КОК Клайра® ($Э_2В$/ДНГ) желание и возбуждение достигали максимальных значений на 7-й день и были сходны с пиковыми значениями при естественном цикле на 14-й день; максимальные условные значения оценки оргазма и удовлетворенности при применении $Э_2В$/ДНГ отмечены на 7-й день, и они были выше пиковых значений при естественном цикле на 14-й день. Авторы объясняют поддержание цикличности сексуальной активности на фоне КОК $Э_2В$/ДНГ динамическим режимом дозирования половых стероидных гормонов в КОК Клайра®, а также меньшим влиянием биоидентичного эндогенному эстрогену эстрадиола валерата на синтез ГСПГ и, в результате, минимальным изменением содержания в периферической крови свободного тестостерона. Также имеет положительное значение сокращение безгормонального интервала до 2 дней. Таким образом, исследователи не выявили отрицательного влияния препарата Клайра® на женскую сексуальность.

Среди акушеров-гинекологов достаточно распространено мнение, что КОК, содержащие прогестин, имеющий андрогенную активность, могут с меньшей вероятностью ухудшать сексуальную функцию, чем КОК, содержащие антиандрогенный прогестин. S. Davis и соавт. (2013 г.) в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнили влияние на сексуальную функцию КОК с антиандрогенным прогестагеном $Э_2В$/ДНГ и КОК с андрогенным прогестагеном ЭЭ/ЛНГ [34]. Из 276 обследованных женщин, которые имели анамнез КОК-ассоциированного снижения сексуального влечения, 213 участниц были рандомизированы на 2 группы: использовавшие КОК $Э_2В$/ДНГ (n=106) и КОК ЭЭ/ЛНГ (n=107). Первичной целью наблюдения было изучение изменения суммы баллов показателей либидо и возбуждения индекса женской сексуальной функции (FSFI) между исходным уровнем и окончанием наблюдения в течение 6 циклов. Использованный опросник FSFI, состоящий из 19 пунктов и заполнявшийся самими женщинами, позволяет оценить сексуальную функцию по 6 отдельным параметрам (желание, возбуждение, выделение смазки, оргазм, удовлетворенность и боль) и на основании подсчета общей суммы баллов. В цикле наблюдения 6 не было выявлено отличий в группах КОК с антиандрогенным и андрогенным прогестагенами: при использовании обоих КОК были получены одинаковый профиль эффективности в отношении улучшения сексуальной функции и одинаковая положительная динамика по всем показателям FSFI без различий между группами. Среднее увеличение суммы баллов компонентов желания и возбуждения FSFI составило 5,90 (стандартное отклонение 5,45) для $Э_2В$/ДНГ и 5,79 (стандартное отклонение 6,17) для ЭЭ/ЛНГ. Также оба КОК уменьшили дистресс, связанный с женской сексуальной дисфункцией, на что указывало снижение показателей по баллам FSDS-R (FSDS-R – шкала дистресса, связанного с женской сексуальной дисфункцией). Таким образом, в приведенном исследовании у женщин с КОК-ассоциированной сексуальной дисфункцией переход на КОК Клайра® ($Э_2В$/ДНГ) или КОК ЭЭ/ЛНГ был связан с эквивалентным улучшением сексуальной функции, опровергая распространенное восприятие, что КОК с антиандрогенным и андрогенным прогестагеном отличаются в отношении влияния на либидо и другие параметры сексуальной функции женщин [34]. Результаты данного исследования важны для понимания того, что КОК Клайра® ($Э_2В$/ДНГ) может быть препаратом для перехода с другого комбинированного гормонального контрацептива, если с предыдущим препаратом женщина связывает снижение либидо.

В исследованиях показано положительное влияние эстрадиола на продукцию гликогена клетками многослойного плоского неороговевающего эпителия слизистой оболочки влагалища, поддержание существования лактобацилл, которые продуцируют молочную кислоту и поддерживают физиологическую кислотность влагалищного отделяемого, неспецифическое влияние эстрогенов на ряд иммунных механизмов, важных для поддержания нормобиоценоза влагалища, а также существенное снижение частоты развития бактериального вагиноза при использовании КГК [35, 36]. В исследованиях у женщин, принимавших КОК $Э_2В$/ДНГ, отмечены увеличение лактобациллярной флоры и снижение pH влагалища [37], что связано с типом эстрогена, режимом введения, балансом эстрогенного и прогестинового компонентов при использовании данного препарата. Минимизация (или отсутствие) менструальноподобной реакции вносит свою лепту в невмешательство в нормоценоз влагалища, что важно для здоровья и хорошего самочувствия в целом и для сексуального комфорта в частности.

Отсутствие влияния на сексуальную функцию и микробиоценоз влагалища у большинства женщин важно для выбора и продолжения использования КОК Клайра® в условиях интенсификации жизни и необходимости одновременного решения многих задач молодыми женщинами-миллениалами без отвлечений на возможный дискомфорт, связанный с контрацептивами.

Неизменность образа жизни или даже улучшение качества жизни может быть ассоциировано с режимом применения КОК. В настоящее время КОК Клайра® – единственный КГК с режимом использования 26/2, в то время как большинство других КОК применяют в режимах 21/7 и 24/4. До 70% женщин сообщают о побочных эффектах, сходных с симптомами в естественном менструальном цикле, которые возникают в 7-дневный безгормональный интервал [38]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании HARMONY II было проведено сравнение частоты и интенсивности головной боли и тазовой боли у женщин с симптомами, возникающими в течение 7 дней без гормонов при использовании КОК в режиме 21/7 [39]. Женщин с «симптомами безгормонального интервала», использовавших ЭЭ-КОК, в возрасте 18–50 лет перевели на $Э_2В$/ДНГ в режиме снижения эстрогена и повышения прогестина (режим 26/2; n=223) или на ЭЭ 20 мкг/ЛНГ 100 мкг (режим 21/7; n=218), которые они получали с целью контрацепции в течение 6 циклов. Выраженность головной и тазовой боли оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (100-миллиметровая шкала) в течение 22–28 дней условного цикла. Также была проведена оценка использования медикаментов для купирования боли. В группе $Э_2В$/ДНГ по сравнению с группой ЭЭ 20 мкг/ЛНГ 100 мкг наблюдали существенное снижение частоты и интенсивности головной боли и тазовой боли от исходного уровня до цикла 6 (среднее значение ± стандартное отклонение: 47,7±29,4 мм vs 34,5±25,7 мм соответственно; p<0,0001). Использование обезболивающих препаратов также было значительно снижено при применении $Э_2В$/ДНГ по сравнению с ЭЭ/ЛНГ (p<0,05). Подобные преимущества КОК Клайра® связаны со стабильным уровнем эстрадиола на фоне ингибирования циклических процессов в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и отсутствием активации собственного фолликулогенеза в самый короткий (2-дневный) безгормональный интервал среди режимов КОК [40].

В исследованиях R. Nappi и соавт. (2013 г.) продемонстрировано существенное уменьшение длительности и выраженности менструальноассоциированной мигрени через 6 циклов приема КОК $Э_2В$/ДНГ [40]. Преимущества кратчайшего безгормонального интервала при режиме 26/2 доказаны во многих исследованиях с точки зрения уменьшения/нивелирования симптомов в безгормональные дни при приеме КОК Клайра® [41, 42]. КОК $Э_2В$/ДНГ может быть хорошим вариантом для женщин, которые испытывают симптомы, связанные с безгормональным интервалом при традиционном 21/7-дневном режимом КОК.

Заключение

Применение КОК Клайра® ($Э_2В$/ДНГ) может удовлетворить все базовые и дополнительные индивидуальные потребности современных женщин-миллениалов, живущих в условиях повышенных нагрузок и многозадачности, расширенных возможностей для собственной реализации в профессии и в социуме, включая выбор в отношении воспроизводства. Молодые здоровые женщины, в том числе молодые женщины с детьми, выбирая препарат Клайра®, получают надежную защиту от нежелательной беременности (снижение числа абортов) и благоприятный профиль переносимости и безопасности, которые были доказаны в РКИ и в дальнейшем воспроизведены в условиях реального применения в рамках хорошо спланированных исследований реальной практики. Использование КОК $Э_2В$/ДНГ способствует созданию менструального комфорта вплоть до отсутствия менструальноподобной реакции, при этом имеют место минимальное влияние на массу тела, обратимость в отношении естественного воспроизводства и хороший профиль переносимости ввиду минимизации/отсутствия симптомов в самый короткий 2-дневный безгормональный интервал. Минимальное влияние на метаболизм, на сексуальную функцию, поддержание нормоценоза влагалища, эмоциональное и физическое благополучие, отсутствие влияния на образ жизни позволяют и мотивируют в отсутствие репродуктивных планов использовать КОК Клайра® долговременно, переходя в возрастной сегмент 40+ вплоть до менопаузы. При этом ежедневно реализуются положительные эффекты, связанные с надежной защитой от непланируемой беременности, с преимуществом эстрогена в составе препарата, биоидентичного эндогенному, с хорошим контролем цикла, коротким безгормональным интервалом, динамическим режимом дозирования. Все это способствует значимой удовлетворенности пользователей, выбравших КОК Клайра® ($Э_2В$/ДНГ).

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке компании «Байер».

Conflict of interests. This article was prepared with the support of "Bayer".

MA-M_QLA-RU-0027-1

Литература/References

1. *Howe N, Strauss W. The next 20 years: how customer and workforce attitudes will evolve. Harv Bus Rev 2007; 85 (7–8): 41–52, 191.*
2. *Rudolph CW, Rauvola RS, Costanza DP, Zacher H. Generations and Generational Differences: Debunking Myths in Organizational Science and Practice and Paving New Paths Forward. J Bus Psychol 2020; 1–23. DOI: 10.1007/s10869-020-09715-2*
3. *Piper LE. Generation Y in healthcare: leading millennials in an era of reform. Front Health Serv Manage. 2012; 29 (1): 16–28.*
4. *Соколова Н. Поколение Игрек. Профиль. 2010; 34. Режим доступа:http://web.archive.org/web/20101127131552/http://profile.ru/items/?item=30843 [Sokolova N. Generation Ygrek. Profile. 2010; 34. Available at: http://web.archive.org/web/20101127131552/http://profile.ru/items/?item=30843 (in Russian)].*
5. *Самарин А.В., Мехришвили Л.Л. Здоровье в системе жизненных ценностей студенческой молодежи: по результатам социологического исследования. Международный научно-исследовательский журнал. 2017; 1 (ч. 3): 151–4 [Samarin A.V., Mekhrishvili L.L. Health in the system of life values of student youth: on the results of sociological research. International Scientific Research Journal. 2017; 1 (Part 3): 151–4 (in Russian)].*
6. *Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. и др. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. М., 2019 [Ageeva L.I., Alexandrova G.A., Zaichenko N.M. et al. Health care in Russia. 2019. Statistical collection. Moscow, 2019 (in Russian)].*
7. *Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гугало Т.В. Контрацепция: осведомленность и выбор молодых пользователей. Гинекология. 2020; 22 (6): 50–5 [Aganezova N.V., Aganezov S.S., Gugalo N.V. Contraception: awareness and choice of young users. Gynecology. 2020; 22 (6): 50–5 (in Russian)]. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200506*
8. *WHO. Contraception. World Health Organization Evidence Brief, 2017. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329884/WHO-RHR-19.18-eng.pdf?ua=1*
9. *Дикке Г.Б. Потребности, ожидания и сомнения у пользователей гормональными контрацептивами. Гинекология. 2020; 22 (1): 33–7 [Dikke G.B. Needs, expectations and doubt users of hormonal contraceptives. Gynecology. 2020; 22 (1): 33–7 (in Russian)]. DOI: 10.26442/20795696.2020.1.200044*

10. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf?sequence=9
11. Fait T et al. Needs and preferences of women users of oral contraceptives in selected countries in Central and Eastern Europe. Drugs Context 2018; 7. DOI: 10.7573/dic.212510
12. Ahrendt HJ, Makalová D, Mellinger U, Mansour D. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. Contraception 2009; 80: 436–44.
13. Dinger J, Möhner S, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. Comparative Study. Contraception 2016; 94 (4): 328–39.
14. Dinger J, Möhner S, Heinemann K. Combined oral contraceptives containing dienogest and estradiol valerate may carry a lower risk of venous and arterial thromboembolism compared to conventional preparations: Results from the extended INAS-SCORE study. Front Womens Health 2020; 5. DOI: 10.15761/FWH.1000178
15. Barnett C et al. Unintended pregnancy rates differ according to combined oral contraceptive – results from the INAS-SCORE study. Eur J Contracept Reprod Health Care 2019; 24 (4): 247–50. DOI: 10.1080/13625187.2019.1629412
16. Barnett C et al. Fertility and combined oral contraceptives – unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use – results from the INAS-SCORE study. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017; 22 (1): 17–23. DOI: 10.1080/13625187.2016.1241991
17. Актуальная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Клайра® №ЛП-000010 от 29.11.2019 [Aktual'naia instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata Klaira® №LP-000010 ot 29.11.2019 (in Russian)].
18. Sitruk-Ware R, Narh A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013; 27: 13–24. DOI: 10.1016/j.beem.2012.09.004
19. Junge W et al. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. Randomized Controlled Trial. Clin Drug Investig 2011; 31 (8): 573–84. DOI: 10.2165/11590220-000000000-00000
20. Klipping C et al. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. Randomized Controlled Trial. Drugs R D 2011; 11: 159–70. DOI: 10.2165/11591200-000000000-00000
21. Grandi G et al. Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing non-androgenic progestins in association with estradiol or ethinyl estradiol. Observational Study. Gynecol Endocrinol 2014; 30 (9): 676–80. DOI: 10.3109/09513590.2014.922947
22. Межевитинова Е.А., Бурлев В.А., Набиева К.Р. и др. Комплексная оценка эффективности, переносимости и безопасности комбинированного гормонального контрацептива третьего поколения. Медицинский совет. 2015; 9 [Mezhevitinova E.A., Burlev V.A., Nabieva K.R. et al. Comprehensive assessment of the efficacy, tolerance and safety of the third generation combined hormonal contraceptive. Medical Advice. 2015; 9 (in Russian)].
23. Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н. Эстрадиола валерат и диеногест в гормональной контрацепции. Приемлемость и эффективность в реальной клинической практике. Медицинский совет. 2018; 1 [Dovletkhanova E.R., Prilepskaya V.N. Estradiol valerate and dienogest in hormonal contraception. Acceptability and effectiveness in real clinical practice. Medical Advice. 2018; 1 (in Russian)].
24. Grandi G et al. Prospective measurement of blood pressure and heart rate over 24 h in women using combined oral contraceptives with estradiol. Contraception 2014; 90 (5): 529–34. DOI: 10.1016/j.contraception.2014.05.011
25. Girum T, Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. Contracept Reprod Med 2018; 3: 9. DOI: 10.1186/s40834-018-0064-y
26. Briggs P et al. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. Int J Womens Health 2016; 8: 477–87. DOI: 10.2147/IJWH.S107586
27. Mansour D. International survey to assess women's attitudes regarding choice of daily versus nondaily female hormonal contraception. Int J Womens Health 2014; 6: 367–75. DOI: 10.2147/IJWH.S59059
28. Nelson A et al. Efficacy and bleeding profile of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest: a pooled analysis of three studies conducted in North America and Europe. Eur J Contracept Reprod Health Care 2013; 18 (4): 264–73. DOI: 10.3109/13625187.2013.780202
29. Pastor Z et al. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. Eur J Contracept Reprod Health Care 2013; 18 (1): 27–43. DOI: 10.3109/13625187.2012.728643
30. 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
31. 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
32. Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. J Sex Med 2012; 9 (9): 2213–23.
33. Caruso S et al. Preliminary Study on the Effect of Four-phasic Estradiol Valerate and Dienogest (E2V/DNG) Oral Contraceptive on the Quality of Sexual Life. Sex Med 2011; 8: 2841–50.
34. Davis SR et al. J Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparation is associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction. Sex Med 2013; 10: 3069–79. DOI: 10.1111/jsm.12310
35. Spear GT, French AL, Gilbert D et al. Human alpha-amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by Lactobacillus. J Infect Dis 2014; 210 (7): 1019–28.
36. Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M et al. Hormonal Contraception Is Associated with a Reduced Risk of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 2013; 8 (9): e73055.
37. De Seta F, Restaino S, Banco R et al. Effects of estroprostins containing natural estrogen on vaginal flora. Gynecol Endocrinol 2014; 30 (11): 830–5.
38. Jensen JT et al. Hormone withdrawal-associated symptoms: comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate. Eur J Contracept Reprod Health Care 2013; 18: 274–83. DOI: 10.3109/13625187.2013.785516
39. Macìas G et al. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. J Obstet Gynaecol 2013; 33: 591–6. DOI: 10.3109/01443615.2013.800851
40. Fruzzetti F et al. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. Gynecol Endocrinol 2012; 28 (5): 400–8. DOI: 10.3109/09513590.2012.662547
41. Nappi RE et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). Contraception 2013; 8: 369–75. DOI: 10.1016/j.contraception.2013.02.001

42. *Graziottin A. The shorter, the better: A review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval. Eur J Contracept Reprod Health Care 2016; 21 (2): 93–105. DOI: 10.3109/13625187.2015.1077380*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Наталия Владимировна Аганезова – 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

Сергей Станиславович Аганезов – 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

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.01.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200635

Обзор

Новые тенденции в современной менопаузальной гормональной терапии

В.Е. Балан✉, Е.В. Тихомирова, А.С. Журавель, Ю.П. Титченко, Т.В. Ловыгина
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия
✉balanmed@gmail.com

Аннотация
В статье приводятся результаты последних исследований эффективности, безопасности и длительности менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Основные кардиометаболические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) формируются у женщин именно в периоде перехода в климактерий и четко связаны с появлением вегетативных менопаузальных симптомов и развитием эндотелиальной дисфункции, что является предиктором будущих серьезных проблем со здоровьем, особенно ССЗ. Результаты ряда эпидемиологических исследований показали, что у женщин с тяжелыми климактерическими проявлениями, особенно приливами, повышаются в целом риски развития ССЗ. Необходимость раннего начала МГТ является непреложной истиной и никем не оспаривается, но сформированная тенденция прекращения лечения через 5–6 лет вызывает много вопросов у пациенток и их врачей. Однако в последних рекомендациях Международного общества менопаузы говорится, что нет никаких причин накладывать произвольные ограничения на продолжительность МГТ. В данной работе представлены современные данные о показаниях и преимуществах низких и ультранизких доз МГТ. Ввиду высокой эффективности и безопасности низких доз МГТ они представляются наиболее приемлемыми в качестве стартовых доз пероральной МГТ для большинства женщин. Кроме того, женщины с ранней менопаузой также должны получать более высокие дозы эстрогенов, поскольку они являются для них более физиологическими. Выбор в пользу начала МГТ у женщины в постменопаузе с низкой или с ультранизкой дозы в каждом случае должен подбираться индивидуально.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, низкие и ультранизкие дозы эстрогенов, климактерий
Для цитирования: Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Журавель А.С. и др. Новые тенденции в современной менопаузальной гормональной терапии. Гинекология. 2021; 23 (1): 33–36. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200635

Review

New trends in current menopausal hormone therapy

Vera E. Balan✉, Elena V. Tikhomirova, Anastasia S. Zhuravel, Julia P. Titchenko, Tatyana V. Lovygina
Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia
✉balanmed@gmail.com

Abstract
The article presents the results of recent studies on the effectiveness, safety and duration of menopausal hormone therapy (MHT). The main cardio-metabolic risk factors for cardiovascular diseases are formed in women precisely during the transition to menopause and are clearly associated with the appearance of vegetative menopausal symptoms and the development of endothelial dysfunction, which is a predictor of future serious health problems, especially cardiovascular diseases. The results of a number of epidemiological studies have shown that in women with severe climacteric manifestations, especially with hot flashes, the overall risk of developing cardiovascular diseases is increased. The need for early initiation of MHT is an indisputable truth and is not disputed by anyone, but the formed tendency to discontinue treatment in 5–6 years raises many questions among patients and their doctors. However, recent guidelines from the International Menopause Society state that there is no reason to arbitrarily limit the duration of MHT. This paper presents current evidence on the indications and benefits of low and ultra-low doses of MHT. In view of the high efficacy and safety of low doses of MHT, they seem to be the most acceptable starting doses of oral MHT for most women. In addition, women with early menopause should also receive higher doses of estrogens, as they are more physiological for them. The choice in favor of starting MHT in a postmenopausal woman with a low or ultra-low dose in each case should be selected individually.

Keywords: menopausal hormone therapy, low doses of estrogen, menopause
For citation: Balan V.E., Tikhomirova E.V., Zhuravel A.S., et al. New trends in current menopausal hormone therapy. Gynecology. 2021; 23 (1): 33–36. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200635

Введение

Репродуктивное старение – это длительный процесс, который начинается со снижения и прекращения фертильности, а затем приводит к выключению гормональной функции яичников. Климактерий – физиологический переходный этап между репродуктивным периодом и старостью, но он существенно влияет на все сферы жизни женщины. Частота менопаузальных симптомов, крайне резко снижающих качество жизни женщин этой возрастной группы, достигает 60–80%.

Длительное время климактерические расстройства было принято делить на ранние (климактерический синдром), средневременные (урогенитальные) и поздние (метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ, остеопороз и т.д.). Однако исследования последних лет упорно демонстрируют, что при переходе в менопаузу все менопаузальные нарушения развиваются одновременно, и не последнюю роль в этом играет эндотелиальная дисфункция, формирующаяся на фоне эстрогенного дефицита [1–3].

L. Speroff назвал менопаузу прекрасным сигналом, появляющимся в точное время жизни, когда профилактическое направление в медицине особенно актуально. Именно в период перехода и в ранней постменопаузе в процессе старения, в преддверии старости, и формируются болезни старости: ССЗ, неврологические, костно-мышечные заболевания. В этот период крайне важны вмешательства для улучшения общего состояния, повышения качества жизни, профилактики заболеваний старения [1, 2, 4].

Во всем мире прогрессивно увеличивается число женщин в постменопаузе. Ожидается, что к 2025 г. их число превысит миллиард. Длительность постменопаузы уже сейчас составляет примерно 30–40% от общей продолжительности жизни женщин, а скоро менопауза разделит жизнь женщин пополам [1]. Средний возраст наступления менопаузы у женщин в экономически развитых странах мира колеблется от 48 до 52 лет [2, 3] и в Европе в среднем составляет 50,5–51,2 года. Здоровье и качество жизни женщин этого возрастного периода тесно связаны со сложными медицинскими проблемами, выходящими за рамки традиционной практики гинекологов и врачей общей практики. Выделяют преждевременную менопаузу (до 40 лет), раннюю (40–45 лет), своевременную (46–54 года) и позднюю (старше 55 лет) [1].

Климактерий – естественный переходный период в жизни женщины, однако высокая частота и тяжесть симптомов дефицита половых гормонов значительно снижают качество жизни и превращают этот период в своеобразную болезнь [2, 3]. И не случайно в XXI в. большой интерес ученых вызывает концепция здорового старения и здоровой менопаузы. Понятие здорового старения включает выживание до старости, отсрочку наступления неинфекционных заболеваний (в первую очередь сердечно-сосудистых, неврологических, остеопороза и урогенитальной атрофии) и оптимальное благополучие, способность к сложной деятельности, сохранение социальной и повседневной активности [5], отражает потребность женщин среднего возраста как минимум поддерживать, если не улучшать, связанное со здоровьем качество жизни, которое в настоящее время рассматривается как неотъемлемая часть современного здравоохранения [6].

Основные кардиометаболические факторы риска ССЗ формируются у женщин именно в периоде перехода в климактерий и четко связаны с появлением вегетативных менопаузальных симптомов и развитием эндотелиальной дисфункции, что является предиктором будущих серьезных проблем со здоровьем, особенно ССЗ.

Наиболее ярким и ранним проявлением климактерических расстройств являются климактерический синдром и его основные проявления – приливы. Частота климактерического синдрома, по данным разных авторов, варьируется от 40 до 80% [6]. Несмотря на общепринятое мнение о кратковременности приливов, они могут сохраняться от 3 мес до 15 лет, а по данным отдельных авторов, даже до конца жизни [7]. Приливы повышают риск развития ССЗ, способствуют развитию ишемии и процесса старения мозга. Число объективно регистрируемых приливов коррелирует с продолжительностью сна, величиной словарного запаса, качеством вербальной памяти. Результаты ряда эпидемиологических исследований показали, что у женщин с тяжелыми климактерическими проявлениями, особенно с приливами, повышаются в целом риски развития ССЗ. Необходимость раннего начала менопаузальной гормональной терапии (МГТ) является непреложной истиной и никем не оспаривается. Однако сформированная тенденция прекращения лечения через 5–6 лет вызывает много вопросов у пациенток и их врачей.

В связи с этим важнейшим событием для врачей, занимающихся проблемами лечения менопаузальных расстройств, стала публикация 6 апреля 2015 г. на сайте Североамериканского общества по менопаузе (North American Menopause Society – NAMS) заявления о возможности продолжения использования МГТ у женщин старше 65 лет. Эта организация обладает не только заслуженным авторитетом во всем мире, но и крайней осторожностью во всех вопросах, касающихся применения МГТ [7].

О повышенной осторожности в отношении МГТ свидетельствуют и ключевые выводы, представленные в клинических рекомендациях NAMS от 2012 г.: «Рекомендуемая продолжительность терапии отличается при использовании комбинированной МГТ от монотерапии эстрогенами.

Некоторое повышение риска рака молочной железы (РМЖ) после 3–5 лет использования комбинированной МГТ ограничивает продолжительность безопасного использования этого режима терапии [8, 9]. Для монотерапии эстрогенами соотношение пользы/риска терапии более благоприятно. Риск РМЖ при проведении монотерапии не повышается в среднем в течение 7 лет, что дает возможность более гибкого планирования продолжительности использования этого режима лечения» [7].

В заявлении экспертов NAMS от 2017 г. сначала приводятся привычные тезисы, представленные в рекомендациях от 2012 г.:

1. МГТ является наиболее эффективным методом лечения менопаузальных симптомов.
2. С целью максимального повышения безопасности МГТ должна назначаться здоровым женщинам, не имеющим противопоказаний для ее использования, в возрасте моложе 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы.
3. Противопоказания для приема гормональной терапии хорошо известны и должны рассматриваться перед ее назначением [7].

В заявлении NAMS сказано, что вазомоторные симптомы могут продолжаться в среднем в течение 7,4 года и более, а средние или тяжелые приливы могут сохраняться у 42% женщин в возрасте от 60 до 65 лет. Приводя эти цифры, эксперты NAMS ссылаются на опубликованные в 2015 г. результаты двух важных исследований: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) [10] и исследование австралийских ученых [5].

Эксперты NAMS отмечают, что, если женщина получила подробную информацию о повышении различных рисков, связанных с продолжением МГТ после 60 лет, но находится под тщательным врачебным наблюдением, продление терапии возможно с использованием самой низкой эффективной дозы. Это касается тех женщин, у которых менопаузальные симптомы персистируют, и их лечащий врач полагает, что преимущества купирования менопаузальных симптомов перевешивают возможные риски. Согласно заявлению NAMS (2017 г.) использование МГТ должно быть индивидуализировано и его не следует прекращать исключительно по причине возраста женщины. Решение о продолжении или прекращении МГТ должно быть принято совместно женщиной и ее лечащим врачом [3].

Принимая во внимание столь кардинальное изменение отношения экспертов NAMS к возможной продолжительности гормональной терапии по сравнению с 2012 г., хочется остановиться подробнее на результатах исследований, которые легли в основу нового заявления.

В исследовании SWAN, продолжавшемся с февраля 1996 по апрель 2013 г., приняли участие 1449 женщин с частыми приливами, наблюдавшиеся в период перехода от пре- к пери- и далее к постменопаузе [7]. Результаты исследования показали, что средняя продолжительность приливов составила 7,4 года. Женщины, находившиеся в пре- или ранней перименопаузе в момент появления первых вазомоторных симптомов, имели наибольшую продолжительность приливов, составившую в среднем >11,8 года, при этом приливы продолжались в среднем 9,4 года после наступления менопаузы. У женщин, находившихся в постменопаузе на момент появления приливов, продолжительность приливов была самой короткой и составила в среднем 3,4 года.

Дополнительными факторами, которые коррелировали с продолжительностью приливов, были: более молодой возраст женщин, низкий уровень образования, хронический стресс, повышенная чувствительность к вазомоторным симптомам, депрессия и тревожные расстройства на момент появления первых приливов.

Поскольку средняя продолжительность менопаузальных симптомов, негативно влияющих на качество жизни, сон и физическое состояние женщин, составляет 7,4 года, оказались под вопросом ограничения продолжительности приема МГТ и обоснована потребность в разработке безопасных для длительного использования методов лечения приливов.

С октября 2013 по март 2014 г. проводилось исследование с участием 2020 жительниц разных регионов Австралии в возрасте от 40 до 65 лет [5], целью которого было определение распространенности, тяжести менопаузальных симптомов у женщин в поздней постменопаузе с обоснованием необходимости их лечения. В результате австралийского исследования выявлена высокая распространенность умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов даже у женщин в возрасте 60–65 лет, не получавших МГТ. Данные этого крупного репрезентативного исследования были опубликованы в 2015 г. [10, 11].

После публикации статьи известные эксперты NAMS, доктора A. Kaunitz и J. Manson, одна из авторов Инициативы по охране здоровья женщин (Women's Health Initiative – WHI), с удивлением отметили, что столь высокие показатели нелеченых менопаузальных расстройств отмечаются среди австралийских женщин как раз в тот момент времени, когда профиль пользы/риска МГТ как никогда ясен [11]. Безусловно, WHI, продемонстрировавшая высокие риски МГТ, внесла огромный вклад в снижение ее использования во всем мире [12]. Тем не менее за прошедший с 2002 г. период времени получено много новых данных и проведен неоднократный реанализ результатов WHI, и в настоящее время доминирует мнение, что известный баланс «польза/риски» этой терапии является приемлемым [13–15].

Абсолютные риски, связанные с МГТ, были значительно ниже для женщин в возрасте от 50 до 59 лет, и ни одна из них не умерла [7].

Опубликованы результаты продолжавшегося 13 лет наблюдения за получавшими монотерапию эстрогенами в подгруппе участниц WHI, которым на момент начала исследования было 50–59 лет. Показано, что получавшие гормональную терапию женщины имели статистически значимо более низкий риск ишемической болезни сердца (относительный риск – ОР 0,59; 95% доверительный интервал – ДИ 0,38–0,90), инфаркта миокарда (ОР 0,54; 95% ДИ 0,34–0,86) и тенденцию к снижению общей смертности (ОР 0,73; 95% ДИ 0,53–1,00) по сравнению с группой плацебо. Данные в отношении эстроген-прогестагенной терапии в этой популяции женщин демонстрируют сходную тенденцию: монотерапия эстрогенами [ОР 0,78 (0,59–1,03)] и комбинированный режим терапии [ОР 0,88 (0,70–1,1)] [16]. Поскольку ишемическая болезнь сердца является главной причиной смертности женщин, можно предполагать, что приведенные выше данные демонстрируют снижение сердечно-сосудистой смертности при своевременном назначении МГТ в популяции более молодых женщин.

Как известно, больше, чем риски ССЗ, женщин и некоторых практикующих врачей волнует повышение риска РМЖ [17]. Крайне важным является вопрос выбора гестагена в составе МГТ. В ходе WHI женщины с интактной маткой получали комбинацию эквин-эстрогенов с медроксипрогестерона ацетатом (МПА). Courtin и соавт. обнаружили, что сродство МПА к глюкокортикоидным рецепторам во многом служит объяснением митогенного эффекта комбинации эквин-эстрогенов и МПА на клетки молочной железы [11].

Огромный интерес представляют результаты крупномасштабного когортного исследования EURAS-HRT, проведенного в 7 европейских странах с участием более 30 тыс. женщин в постменопаузе (>100 000 женщин-лет наблюдения), что делает результаты данного исследования по мощности сопоставимыми с таковыми WHI, несмотря на разный дизайн [18]. На фоне комбинации дроспиренон/эстрадиол выявлена отчетливая тенденция к снижению частоты РМЖ (скорректированный ОР 0,7; 95% ДИ 0,5–1,2).

В последних рекомендациях Международного общества менопаузы говорится, что нет никаких причин накладывать произвольные ограничения на продолжительность МГТ. Продолжение терапии дольше 5-летнего «безопасного окна» может быть приемлемым и должно быть отдано на усмотрение хорошо осведомленной женщины и ее лечащего врача в зависимости от специфических целей терапии после объективной оценки в процессе лечения индивидуального профиля пользы и риска [19, 20].

Эксперты Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) в своих обновленных рекомендациях по лечению менопаузальных симптомов отметили, что МГТ не обязательно прекращать после 65 лет, потому что ряд женщин испытывают приливы в течение более длительного периода жизни. Еще ранее в рекомендациях для практикующих врачей ACOG отмечалось: «Поскольку некоторые женщины в возрасте ⩾65 лет продолжают нуждаться в системной гормональной терапии для лечения вазомоторных симптомов, ACOG не рекомендует рутинное прекращение лечения у таких женщин» [3].

Это важно в связи с выходом на наш рынок ультранизкодозированного препарата Анжелик® Микро, в состав которого входят 17β-эстрадиол в дозе 0,5 мг и дроспиренон в дозе 0,25 мг[1]. Показаниями для назначения этого препарата являются средние/тяжелые вазоматорные симптомы у женщин в постменопаузе с неудаленной маткой[2]. Данные симптомы могут оказаться значительно продолжительнее, чем предполагалось ранее.

В новом документе ACOG для практикующих врачей говорится, что низко- и ультранизкодозированные системные эстрогены имеют более благоприятный профиль побочных эффектов по сравнению со стандартными дозами гормонов [16].

Использование самой низкой клинически эффективной дозы – ключевое положение при любых заболеваниях – приобретает особую важность в случае МГТ, поскольку она назначается для лечения вазомоторных симптомов у женщин старшего возраста и не по жизненно важным показаниям.

Доза 2 мг 17β-эстрадиола или эстрадиола валерата является в препаратах МГТ стандартной дозой, 1 мг – низкой, а 0,5 мг – ультранизкой дозой. Для конъюгированных эквин-эстрогенов стандартная доза составляет 0,625 мг (именно она применялась у большинства участниц WHI), а доза 0,5 мг является ультранизкой [12]. Ультранизкая доза для трансдермальных препаратов, например для пластыря, составляет 14 мкг. Исследования, проводившиеся с целью определения оптимальной дозы, показали, что пероральные препараты, включающие <0,5 мг эстрадиола, не купируют вазомоторные симптомы, поэтому именно она признана минимальной эффективной дозой [13].

Еще раз следует подчеркнуть, что крайне важным при назначении МГТ являются индивидуальный выбор препарата и применение самой низкой эффективной дозы.

В 2005 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США одобрило комбинацию 0,25 мг дроспиренона и 0,5 мг эстрадиола для лечения вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе. Для продолжения применения МГТ в постменопаузе может рассматриваться самая низкодозированная комбинация 0,25 мг дроспиренона и 0,5 мг 17β-эстрадиола. Ультранизкодозированный препарат способствует уменьшению как умеренных, так и тяжелых вазомоторных симптомов. Препарат полностью соответствует современной стратегии применения МГТ в минимально эффективной дозе и расширяет возможности гормональной терапии у женщин в постменопаузе.

Заключение

Существует опасение, что буквальное и безоглядное следование концепции «наименьшей эффективной дозы» может привести к назначению неадекватных доз МГТ относительно молодым женщинам и пациенткам в ранней постменопаузе с высоким риском ССЗ, остеопороза, генитоуринарного синдрома, ментальных нарушений, результатом чего будут недостаточное профилактическое воздействие МГТ и персистирование менопаузальных расстройств. Каждая пациентка имеет свои индивидуальные особенности, и перед назначением МГТ следует взвешивать все существующие риски и ежегодно проводить их оценку.

Ввиду благоприятного профиля эффективности и безопасности низких доз МГТ они представляются наиболее приемлемыми в качестве стартовых доз пероральной МГТ для большинства женщин. Кроме того, женщины с ранней менопаузой (т.е. наступившей в возрасте <45 лет) также должны получать более высокие дозы эстрогенов, поскольку такие дозы являются для них более физиологическими. Выбор в пользу начала МГТ у женщины в постменопаузе с низкой или

[1]Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Анжелик® Микро данные по использованию препарата у женщин старше 65 лет ограничены.

[2]Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Анжелик® Микро от 04.07.2019.

с ультранизкой дозы в каждом случае должен основываться на многих факторах: возраст женщины, продолжительность постменопаузы, выраженность менопаузальных симптомов, наличие факторов риска и предпочтения самой пациентки. Наиболее обоснованным представляется назначение низкодозированной МГТ (17β-эстрадиол в дозе 1 мг/сут) в ранней постменопаузе и затем переход на ультранизкодозированный режим (0,5 мг/сут) при сохранении показаний для лечения.

PP-ANG-RU-0160-1

Статья подготовлена при поддержке АО «Байер».

Литература/References

1. *Сметник В.П. От главного редактора. Климактерий. 2011; 2: 3–53 [Smetnik V.P. From the chief editor. Menopause. 2011; 2: 3–53 (in Russian)].*
2. *Балан В.Е., Зайдиева Я.З., Петрухин В.А. Сложные вопросы терапии менопаузальных нарушений. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Balan V.E., Zaydieva Ya.Z., Petrukhin V.A. Complex issues in the treatment of menopausal disorders. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].*
3. *The North American Menopause Society. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. Menopause 2017.*
4. *De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric 2013; 16: 203–4.*
5. *Nachtigall LE, Nachtigall MJ. The perimenopause and vasomotor symptoms. Posgraduate Medicine. A special report. P. 5–7. DOI: 10.1016/S1086-5802(16)31127-5*
6. *The North American Menopause Society. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. Menopause 2012; 19: 257.*
7. *Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition [published online ahead of print February 16, 2015].*
8. *World population projected to reach 9.6 billion by 2050 with most growth in 2020 developing regions, especially Africa – say 21 June 2017, New York. Available at: https://www.un.org/development/desa/en/news/population/world-population-prospects-2017.html*
9. *Raus K. Материалы конференции «Pres 2011 – Gynecology and Urology. Phytoneering research and experience summit». Майорка, 2011. Режим доступа: https://www.researchgate.net/topic/Phytotherapy/publications [Raus K. Materialy konferentsii "Pres 2011 – Gynecology and Urology. Phytoneering research and experience summit". Maiorka, 2011. Available at: https://www.researchgate.net/topic/Phytotherapy/publications (in Russian)].*
10. *Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years [published online ahead of print February 20, 2015]. Menopause. DOI: 10.1097/gme.000000000000038*
11. *Kaunitz AM, Manson JE. EDITORIAL. Failure to treat menopausal symptoms: a disconnect between clinical practice and scientific data. Menopause 2015; 22 (7): 687–8. DOI: 10.1097/gme.0000000000000457*
12. *Schneider HPG. The view of the International Menopause Society on The WHI. Climacteric 2002; 5 (3): 211–6.*
13. *Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA 2013; 310: 1353–68.*
14. *Stefanick ML. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA 2013; 310: 1353–68.*
15. *Kaunitz AM. Hormone therapy and breast cancer risk: trumping fear with facts. Menopause 2006; 13: 160–3.*
16. *Smith GC, Wood AM, White IR, et al. Birth weight and therisk of cardiovascular disease in the maternal grandparents. Am J Epidemiol 2010; 171: 736–44.*
17. *De Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 2013; 16: 316–37.*
18. *ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms. Obstet Gynecol 2014; 123: 202–16.*
19. *Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial et al. JAMA 2002; 288: 321–33.*
20. *Ettinger B, Wang SM, Leslie RS, et al. Evolution of postmenopausal hormone therapy between 2002 and 2009. Menopause 2012; 19 (6): 610–5.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Балан Вера Ефимовна – д-р мед. наук, проф., рук. поликлинического отд-ния ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: balanmed@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2364-6838

Тихомирова Елена Владиславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. поликлинического отд-ния ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: heltik03@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2977-323X

Журавель Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог поликлинического отд-ния ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: nastenka_flip@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2183-4296

Титченко Юлия Павловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния пренатальной диагностики ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: yuliatit@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4109-0471

Ловыгина Татьяна Владимировна – аспирант поликлинического отд-ния ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: lovygina88@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9804-8675

Vera E. Balan – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: balanmed@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2364-6838

Elena V. Tikhomirova – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: heltik03@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2977-323X

Anastasia S. Zhuravel – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: nastenka_flip@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2183-4296

Julia P. Titchenko – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: yuliatit@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4109-0471

Tatyana V. Lovygina – Graduate Student, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: lovygina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9804-8675

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.12.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200680

Обзор

Современные представления о бактериальном вагинозе

А.А. Хрянин✉[1,2], Г.Ю. Кнорринг[3]
[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;
[2]РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉khryanin@mail.ru

Аннотация
Бактериальный вагиноз (БВ) – это инфекционный невоспалительный синдром, характеризующийся заменой обычной микрофлоры на полимикробные ассоциации анаэробов и *Gardnerella vaginalis*. Обзор посвящен актуальным вопросам этого заболевания, включая патогенез, клинические проявления и подходы к лабораторной диагностике. Обсуждаются дискуссионные вопросы, связанные с возможностью передачи возбудителя БВ половым путем. Особое внимание уделяется факторам, обусловливающим развитие БВ. Приводятся классические представления о диагностических критериях диагноза. Наряду с этим авторы обсуждают современные аспекты, касающиеся проблемы формирования биопленок микроорганизмов. БВ не характеризуется наличием определенного микроорганизма, а является результатом образования бактериальной биопленки на эпителии влагалища или крайней плоти. Основным компонентом этой биопленки является *G. vaginalis*. Причиной БВ является полимикробная гарднереллезная биопленка, все компоненты которой переносятся целиком (например, при помощи ключевых клеток) только во время сексуального контакта. В связи с этим в статье обсуждается возможность использования нового термина – «биопленочный вагиноз», который более точно отражает суть данной проблемы. Представлены современные возможности лечения БВ. Применение комбинированной локальной терапии БВ и неспецифических воспалительных процессов вульвовагинальной зоны становится особенно актуальным на современном этапе. Использование локального комбинированного препарата (Гайномакс) с максимально широким спектром действия позволяет врачам добиваться быстрого купирования симптомов и высокой эффективности терапии.
Ключевые слова: бактериальный вагиноз, вагиниты, биопленки, *Gardnerella vaginalis*, биоценоз, тинидазол, тиоконазол
Для цитирования: Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе. Гинекология. 2021; 23 (1): 37–42. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200680

Review

Modern understanding of bacterial vaginosis

Aleksey A. Khryanin✉[1,2], German Yu. Knorring[3]
[1]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;
[2]Association of Obstetrician-Gynecologists and Dermatologists, Novosibirsk, Russia;
[3]Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉khryanin@mail.ru

Abstract
Bacterial vaginosis is an infectious non-inflammatory syndrome characterized by the replacement of the usual microflora by the polymicrobial associations of anaerobes and *Gardnerella vaginalis*. The review is devoted to current issues of this disease, including pathogenesis, clinical manifestations and approaches to laboratory diagnostics. Discussion issues of this disease related to the possibility of sexual transmission are discussed. Particular attention is paid to the factors causing the development of bacterial vaginosis. The classical concepts of diagnostic criteria for diagnosis are presented. Bacterial vaginosis is not characterized by the presence of a specific microorganism, but is the result of the formation of a bacterial biofilm on the epithelium of the vagina or foreskin. The main component of this biofilm is *G. vaginalis*. Bacterial vaginosis is caused by polymicrobial gardnerella biofilm, which can only be transferred as a whole (for example, with the help of key cells) only during sexual intercourse. Along with this, the authors discuss modern aspects related to the problem of microbial biofilm formation. In this regard, the authors propose to use a new term – "biofilm vaginosis", which more accurately reflects the essence of this problem. The modern possibilities of treating bacterial vaginosis are presented. The use of combined local therapy of nonspecific inflammatory processes of the vulvovaginal zone is becoming especially relevant at the present stage. The use of a local combination drug (Gainomax) with the widest possible spectrum of action allows doctors to achieve rapid relief of symptoms and high efficiency of therapy.
Keywords: bacterial vaginosis, vaginitis, biofilms, *Gardnerella vaginalis*, biocenosis, tinidazole, thioconazole
For citation: Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Modern understanding of bacterial vaginosis. Gynecology. 2021; 23 (1): 37–42. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200680

Актуальность проблемы бактериального вагиноза

Бактериальный вагиноз (БВ) считается одним из самых часто диагностируемых инфекционных заболеваний женской половой сферы, его частота в различных возрастных когортах и в разных странах колеблется от 15 до 80% и более [1–4]. БВ обрел статус самостоятельной нозологической формы в 1984 г. на I Международном симпозиуме по вагинитам в Стокгольме, что стало итогом почти векового научного поиска. Представления о «некоем» дисбалансе микрофлоры влагалища трансформировались в конкретный диагноз, требующий четких диагностических критериев, спланированной программы лечения и подходов к реабилитации.

БВ – это заболевание, вызванное ассоциацией микроорганизмов, которое сопровождается продолжительными обильными выделениями из влагалища, нередко с неприятным запахом, в которых не обнаруживаются известные патогенные возбудители: гонококки, трихомонады и грибы. «Бактериальный» обозначает резкое повышение (на 5–6 порядков) количества аэробных и анаэробных бактерий с преобладанием последних, «вагиноз» – отсутствие клинических признаков воспалительной реакции со стороны слизистых оболочек урогенитального тракта и лабораторных признаков воспаления (т.е. лейкоцитарной реакции отделяемого при микроскопии) [5–9].

Примечательно, что БВ отсутствует в Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра. Очевидно, что за 10 лет с момента выделения этой нозологической формы (1984 г.) до выхода в свет МКБ-10 (1994 г.) этот диагноз не сумел стать привычным для клиницистов. Остается только надеяться, что следующий, 11-й пересмотр МКБ, все время переносимый, будет включать данное заболевание [6].

Распространенность БВ достаточно высока: около 10–35% среди пациенток гинекологических отделений, до 10–30% беременных и до 60% в когорте больных с инфекциями, передаваемыми половым путем [10]. Таким образом, очевидно, что БВ наряду с известными генитальными инфекциями (вагинитом, вульвитом, гонореей, трихомонозом, кандидозом и др.) приобретает реальную клиническую значимость и является серьезной не только медицинской, но и социальной проблемой.

Вопросы патогенеза БВ

В настоящее время специалистами уже признано, что БВ – это заболевание, которое во многом отличается от типичных инфекций влагалища.

Интерес к половому пути передачи возбудителя БВ возник вследствие увеличения рецидивов у женщин после терапии, повышения риска осложнений и нарушений репродуктивной функции. Одним из дискуссионных вопросов до сегодняшнего момента остается возможность полового пути передачи БВ. Может ли передаваться половым путем микробный дисбаланс? Поскольку БВ изначально полиэтиологичен, попытки выделить виновника и объект передачи стали целью многих исследований. Было много споров относительно возможности передачи БВ половым путем. Тем не менее возникновение патологических состояний, например уретрита у мужчин – половых партнеров женщин с доказанным БВ, отмечается рядом авторов [6, 11–13].

Как известно, БВ не характеризуется наличием определенного микроорганизма, а является результатом образования бактериальной биопленки на эпителии влагалища или крайней плоти. Основным компонентом этой биопленки является *Gardnerella vaginalis*. Благодаря научным работам A. Swidsinski вид *G. vaginalis* был разделен на три самостоятельных вида с различной патогенностью, а наиболее агрессивная разновидность была названа в его честь – *Gardnerella swidsinskii* [14, 15].

Исследования, проведенные A. Swidsinski и соавт., убедительно демонстрируют, что биопленка *G. vaginalis*, которая характерна для состояния, известного в настоящее время как БВ, также может выявляться у значительной части сексуально активного населения, как женщин, так и мужчин с одинаковой частотой, передаваясь половым путем [14, 15].

Таким образом, причиной БВ является полимикробная гарднереллезная биопленка, все компоненты которой переносятся целиком (например, при помощи ключевых клеток) только во время сексуального контакта.

В связи с этим возникает необходимость обсуждения новых терминов – например «биопленочный вагиноз» (применительно к женщинам) или «биопленочный гарднереллез» (применительно к мужчинам и женщинам), которые более точно отражают суть данной проблемы. Для обозначения возбудителя БВ в 2010 г. A. Swidsinski и соавт. предложили термин *Gardnerella genitalis* [14].

БВ стоит в ряду инфекционных заболеваний женских половых органов, протекающих с синдромом патологических белей, таких как трихомоноз, гонорея, кандидоз и др. Однако в отличие от вышеперечисленных нозологий БВ – это дисбиотическое, а не воспалительное заболевание. Это связано с тем, что *G. vaginalis* опосредованно ингибирует синтез противовоспалительных цитокинов (интерлейкины 7 и 9) и тем самым подавляет воспаление [14–16].

Исчезновение лактофлоры и чрезмерный рост анаэробных бактерий при БВ являются ключевыми, но не единственными патогенетическими проявлениями комплекса предшествующих процессов. Очевидно, что БВ – это заболевание, обусловленное многочисленными факторами. Изменения микробиоценоза могут происходить под воздействием как экзогенных (лечение антибиотиками, цитостатиками, глюкокортикоидами, нарушения гигиены половых органов, частые и чрезмерные спринцевания и др.), так и эндогенных факторов (гормональные изменения, нарушения в системе местного иммунитета, изменения влагалищного биотопа или антагонизм между влагалищными микроорганизмами, снижение количества *Lactobacillus* spp., продуцирующих перекись водорода и уменьшение концентрации H_2O_2 в содержимом влагалища и др.) [1–4].

Один из ключевых механизмов развития БВ – повышение pH содержимого влагалища. Увеличение pH является не следствием БВ, а патогенетическим механизмом. Изменение pH связано с нарушением регуляторной функции эпителия влагалища вследствие цитолиза и дезинтеграции клеток. В биохимическом составе влагалищной жидкости происходят достоверные изменения, которые отражают нарушения всех основных видов обмена веществ (углеводного, белкового, липидного, водно-электролитного и минерального) [6–8].

Снижение концентрации осмотически активных веществ (глюкозы и мочевины) приводит к компенсаторному повышению концентрации ионов Na^+ и гидратации, что объясняет обильные жидкие бели при БВ. Параллельно активизируются протеолитические ферменты, что приводит к расщеплению белков, в том числе коллагена, и нарушению связей и дезинтеграции клеток эпителия, их дисфункции и появлению свободных жизнеспособных клеток в секрете влагалища [6–8].

Активация протеиназ (в первую очередь сиалазы и муциназы) нарушает свойства слизи, что облегчает доступ к клеткам эпителия для микроорганизмов. Декарбоксилирование аминокислот под действием декарбоксилаз приводит к росту концентраций углекислого газа и снижению парциального давления кислорода, что создает условия, необходимые для анаэробных микроорганизмов. Неприятный специфический запах выделений из влагалища, напоминающий запах гнилой рыбы, как и положительный аминовый тест при БВ обусловлены наличием летучих аминов – продуктов декарбоксилирования аминокислот (метиламин, диметиламин, триметиламин, кадаверин и др.) [6–8].

Местный иммунитет, обеспечивающий поддержание постоянства среды во влагалище и противоинфекционную защиту, также вовлекается в патогенез БВ. Локальная защита обусловлена анатомическими и физиологическими особенностями строения половых путей женщины, наличием и функциями нормальной микрофлоры, лизоцима, иммуноглобулинов и связанных с ними антител, комплемента и трансферрина. Неспецифические факторы местной защиты влагалища представляют собой единую систему, включающую целый комплекс химических элементов (цинк, медь, железо и др.), веществ органической природы (лизоцим, трансферрин, гликопротеины и др.) и каскад осуществляемых ими реакций. При этом при БВ, в отличие от вагинитов, выявляют не повышение, а, напротив, снижение концентрации иммуноглобулина А, ответственного за противомикробную и противовирусную защиту [6–8].

Биохимические изменения при БВ доказывают, что патогенез данного состояния обусловлен, в основном, нарушением функциональной активности эпителия влагалища, соотношением ацидофильной и другой индигенной микрофлоры и их метаболическими процессами. Подобные механизмы очень далеки от истинных воспалительных процессов, что дополнительно подтверждает дисбиотическую природу БВ.

Показано, что, хотя БВ характеризуется полимикробными трансформациями, ключевым причинным микроорганизмом считается *G. vaginalis*, факультативно-анаэробная грамположительная (вариабельная) палочка, так как именно она определяет ведущую симптоматику БВ и основные патогенетические механизмы [6–9].

G. vaginalis обладает доказанной способностью к формированию на поверхности урогенитальной слизистой микробных биопленок. Биопленка (biofilm) – это конгломерат микроорганизмов, расположенных на какой-либо поверхности, клетки которых связаны друг с другом при помощи выделяемого ими полимерного компонента внеклеточного матрикса [14–17]. Микроорганизмы образуют биопленку под влиянием многих факторов, включая возможность адгезии к поверхности, наличие питательных веществ и агрессивных субстанций, концентрации кислорода и т.д. В режиме образования биопленки микроорганизмы изменяют свое поведение, что регулируется степенью экспрессии разных генов и механизмами кворум-сенсинга [18].

Как правило, в одной биопленке может одновременно находиться от 10 до 12 различных генотипов *G. vaginalis*, что обеспечивает ей большую длительность существования и жизнеспособность [14–16].

Именно биопленка служит убежищем для микроорганизмов, что приводит к образованию конгломератов бактерий, в массе своей обладающих патогенными для макроорганизма эффектами. Другие бактерии, в том числе *Atopobium vagine*, оказываются втянутыми «предводителем» *G. vaginalis* в «преступное микробное сообщество» и составляют 40% массы биопленки. Прочие представители встречаются намного реже, в том числе бактерии, принадлежащие к родам *Bacteroides*, *Lactobacillus, Corynebacterium, Ruminococcus, Veillonella* и *Streptococcus* [6, 11, 17]. Итак, *G. vaginalis* – основной участник и первопричина формирования подобных сообществ при БВ, и поэтому воздействие на нее является ключевым моментом терапевтического действия.

Клиника и диагностика

Как правило, ведущий и часто единственный симптом БВ – обильные гомогенные бели, белого или серовато-белого цвета, с резким неприятным запахом гнилой рыбы, отмечаемые в течение продолжительного времени. В начале заболевания бели жидкие, белого цвета или с сероватым оттенком, но при рецидивирующем БВ (2 года и более) выделения желтовато-зеленоватые, напоминают творожистую массу, иногда пенистые, тягучие и липкие, равномерно распределяются по стенкам влагалища. Объем белей в среднем составляет до 20 мл/сут, что десятикратно превышает норму. Выявление постоянных белей на фоне продолжительной противовоспалительной и/или антибактериальной терапии – важнейший диагностический критерий БВ. Однако важно знать, что почти у половины пациенток БВ протекает бессимптомно!

Четверть пациенток с БВ отмечают зуд в области наружных половых органов, жжение, диспареунию. Также могут беспокоить дизурия и болевые ощущения в области влагалища или промежности. Признаки воспаления слизистой оболочки влагалища (отечность и инфильтрация, диффузная или очаговая гиперемия, точечные кровоизлияния) при БВ отсутствуют. Иногда у женщин в постменопаузе обнаруживают мелкие красноватые пятнышки на слизистой оболочке. У 39% пациенток находят изменения влагалищной части шейки матки (цервицит, простую эрозию, эктропион, рубцовые деформации и др.) [6–8].

Современная диагностика БВ основывается на клинико-лабораторных сопоставлениях. Во всем мире для этого широко используют две системы сопоставлений – критерии Ричарда Амселя и соавт. (1983 г.) и критерии Роберта Нугента (Ньюджента) и соавт. (1993 г.).

До настоящего времени в России не проводят адекватной диагностики БВ, пренебрегая пробой с 10% KOH и влагалищной pH-метрией. Эти тесты в практическом здравоохранении почти всегда игнорируют, хотя верификация диагноза БВ без них попросту невозможна – это два из четырех критериев Амселя.

Диагностика на основании двух оставшихся критериев Амселя – наличия выделений из влагалища и обнаружения ключевых клеток при микроскопии мазков, окрашенных по Граму, – неизбежно приводит к диагностическим ошибкам. Ведь в каждом 2-м случае БВ протекает без выделений, а ключевые клетки приобретают диагностическое значение лишь в том случае, если их содержание в препарате более 20% [19]. Также не следует забывать, что далеко не всякий врач при лабораторной диагностике может отличить ключевую клетку от ложно ключевой. Таким образом, очевидно, что в диагностике БВ слишком часто допускаются как гипердиагностические, так и гиподиагностические ошибки.

Серологическая, иммуноферментная, культуральная, а также ДНК-диагностика имеют при БВ исключительно научный интерес.

Подходы к терапии

Главная задача лечения БВ – выявить и по возможности устранить факторы патогенеза. И, несомненно, этиологическое лечение должно учитывать как возбудителя, так и его чувствительность к разным препаратам.

В соответствии с Международными рекомендациями по диагностике и лечению вульвовагинальных инфекций (2015 г.) [20] в качестве препарата 1-й линии терапии используется метронидазол или клиндамицин, в качестве альтернативной терапии – тинидазол, что подтверждено и другими рекомендациями [21, 22]. Лечение половых партнеров обычно не проводится. Клинические исследования показали, что лечение половых партнеров не влияет на успешность проводимого у женщины лечения, однако есть данные, что рецидивы БВ у женщин, чьи партнеры не получали лечения, возникают в 4 раза чаще [1, 4].

Подходы к лечению вагинитов и вагинозов претерпели значительную трансформацию в течение последних десятилетий – от местных спринцеваний антисептиками и системного применения антибиотиков до местного использования различных комбинированных препаратов [1–5, 10, 23–25].

Поскольку инфекционные заболевания половых путей женщин редко вызывает только один микроорганизм, гораздо чаще специалисту приходится иметь дело со смешанными рецидивирующими вагинитами, вызванными полимикробными ассоциациями. Поэтому для лечения рационально использовать концепцию физиологического подхода, основанную на локальном воздействии комбинированных вагинальных препаратов. Предпочтение терапии БВ в настоящее время отдается средствам местного применения, в состав которых входят лекарственные компоненты с антианаэробным и антимикотическим действием, что связано с их большей эффективностью и удобством режима применения, обеспечивающими высокую приверженность терапии. Также важно, что местное введение лекарственных средств снижает фармакологическую нагрузку на организм женщины [2, 26].

Оценка эффективности подобных комбинированных лекарственных средств продемонстрировала, что сочетание антибактериальных и противогрибковых компонентов достоверно обеспечивает меньшее количество рецидивов БВ: 52% при монотерапии против 33% при комбинированной терапии, с оценкой через 104 дня после лечения [27].

Согласно современным представлениям средство для лечения вагинальных инфекций должно соответствовать следующим требованиям:

1) иметь широкий спектр действия в отношении возбудителей смешанных вагинальных инфекций: антибактериальным, противопротозойным и антимикотическим [28];
2) содержать эффективную дозировку действующих компонентов и иметь кратность приема, достаточные для преодоления резистентности микроорганизмов [28];
3) оказывать минимальное воздействие на собственные лактобактерии; с целью повышения эффективности терапии следует проводить восстановление нормоценоза влагалищного биотопа [28, 29];
4) иметь лекарственную форму, комфортную для использования в целях повышения комплаентности [26, 29].

Среди широкого выбора зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств для интравагинального использования (более 120) особое место занимает комбинированный препарат Гайномакс. Это единственный на российском фармацевтическом рынке препарат с комбинацией двух активных компонентов – тинидазола и тиоконазола для локального воздействия.

По мнению ряда авторов, комбинированный препарат Гайномакс рекомендован как предпочтительное средство эмпирической терапии при инфекционных воспалительных и невоспалительных заболеваниях половых путей женщины [30–32]. Особенно актуально это для пациенток при планировании беременности и, в частности, в случаях репродуктивных потерь в анамнезе, а также перед проведением хирургического вмешательства на органах брюшной полости или малого таза [33, 34].

Оба активных компонента комбинированного препарата Гайномакс (тинидазол и тиоконазол) используются в качестве 1-й линии лечения смешанных вагинитов (БВ, кандидозный, трихомонадный вагинит). Гайномакс играет важную роль в лечении подобных вагинитов из-за возможности немедленной терапии любого или даже всех трех типов смешанных вагинитов и/или неверифицированных форм [26, 33]. Важным дополнительным преимуществом Гайномакса следует признать антимикотическое действие, которое позволяет предотвращать развитие кандидозных вагинитов после окончания лечения.

Тиоконазол сочетает в себе противогрибковое действие в отношении дерматофитов *Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton*, а также дрожжевых и дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*Albicans* и *non-Albicans*) с антибактериальным действием по отношению к грамположительным бактериям *Staphylococcus* и *Sreptococcus*. Тиоконазол активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp. и оказывает фунгицидное и бактерицидное действия. При этом установлено, что тиоконазол достоверно эффективнее угнетает зрелые клетки грибов рода *Candida* (стационарной фазы), чем миконазол и кетоконазол [35]. При сравнении пяти препаратов этого ряда (клотримазол, эконазол, кетоконазол, миконазол и тиоконазол) именно тиоконазол продемонстрировал наименьшую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) и эффективность подавления грибов рода *Candida* [36]. Кроме того, тиоконазол вызывал гибель всех изолятов в течение 8 ч, в то время как ни один другой из исследуемых препаратов не приводил к гибели даже одного изолята в течение данного отрезка времени [37]. Также важно отметить, что бактерицидное действие тиоконазола сочетает в себе ингибирование биосинтеза эргостерола с прямым повреждением клеточной мембраны [38], что с точки зрения фармакологии и микробиологии является важным преимуществом. Тиоконазол вызывает подавление роста большинства возбудителей при концентрациях значительно ниже его МИК: например, рост *C. albicans* подавлялся на 70% при концентрациях тиоконазола 0,2 мкг/мл, в то время как его МИК составляет 6,2 мкг/мл [39]. Приведенные данные коррелируют и с клиническими результатами: 3-дневный режим терапии тиоконазолом значительно превосходил по эффективности 3- и 6-дневные режимы с использованием других имидазолов (p<0,01) [40].

Тинидазол – противопротозойный препарат с противомикробным действием. Активен в отношении *T. vaginalis, Entamoeba histolytica, Giardia tamblia* (*Giardia intestinalis*), а также оказывает бактерицидное действие в отношении анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veillonella* spp. Тинидазол является наиболее современным представителем 5-нитро-имидазолов, используется благодаря более длительному периоду полувыведения ($T_{1/2}$) и благоприятному профилю побочных эффектов. В рандомизированном двойном слепом исследовании частота излечения через 4 нед после окончания терапии у пациенток с БВ при лечении тинидазолом в низкой дозе (500 мг/сут, per os, 5 дней) значительно выше в сравнении с терапией метронидазолом (500 мг по 2 раза в сут, 5 дней) – 94,5% vs 75% соответственно (p=0,0013) [41]. Таким образом, тинидазол имеет преимущество перед метронидазолом при лечении БВ, поскольку обладает лучшим фармакокинетическим профилем (более продолжительный $T_{1/2}$) и более широким спектром антибактериальной активности [41]. С учетом указанных преимуществ тинидазол одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США и рекомендован для лечения БВ в США и странах Европы [42, 43]. Важным достоинством тинидазола следует признать отсутствие влияния на лактофлору, даже в высоких разовых дозах (до 2 г) [44, 45].

Клинические испытания и последующие метаанализы показали, что терапия препаратом Гайномакс значительно повышала шансы клинического излечения БВ – в 20 раз (относительный риск – ОР 20,4; 95% доверительный интервал – ДИ 9,5–43,6), а также микробиологического излечения БВ – в 16 раз (ОР 15,5; 95% ДИ 7,6–31,5) [46]. Применение вагинальных суппозиториев Гайномакс обеспечивало клиническое излечение БВ (по критериям Амселя) у большинства пациенток (4 исследования, n=209, ОР 20,39; 95% ДИ 9,54–43,57). Положительная клиническая динамика ассоциирована и со статистически достоверным улучшением данных микроскопического исследования по Ньюдженту (4 исследования, n=209; ОР 15,1; 95% ДИ 7,64–31,47). Безусловно, важно, что лишь в 1 из 4 исследований, включенных в приводимый метаанализ, описаны незначительные побочные эффекты. В целом побочные эффекты были отмечены у 3 из 209 пациенток и не приводили к необходимости прерывания или прекращения терапии [45]. Из положительных эффектов Гайномакса отмечается и отсутствие влияния на лактофлору [34].

Нельзя не отметить, что сходные позитивные результаты отмечены при терапии Гайномаксом и вульвовагинального кандидоза (ВВК), и трихомониаза [35, 36]. Эти исследования подтвердили, что терапевтическая эффективность 3- и 7-дневных курсов терапии Гайномаксом сопоставима [38], что подтверждено и отечественными авторами [33]. Также эффективность тиоконазола при ВВК подтверждена и в рамках международной программы клинических исследований по эффективности и безопасности тиоконазола (36 контролируемых исследований, n=1041) [40].

При этом очень важно, что короткие курсы предпочтительны, так как повышают приверженность лечению. При анализе данных по соблюдению рекомендаций врача пациентками было показано, что при терапии вульвовагинальных инфекций к 4-му дню происходило нарастание числа отказов от введения суппозиториев, и в целом 54% женщин не завершают предписанное лечение [47]. Поэтому именно 3-дневные курсы при сравнимой эффективности имеют преимущество, что подтверждается и клиническими исследованиями, а также снижают риск развития антибиотикорезистентности [28–30, 33].

Современные знания о микробиологических особенностях возбудителей БВ и ВВК, биохимических процессах, которые сопровождают все этапы патогенеза данных заболеваний, наконец привели к долгожданной эволюции устаревших схем терапии, к выработке комплексного подхода, который основан на достаточном количестве результатов исследований, накапливающихся десятилетиями. Применение комбинированной локальной терапии неспецифической патологии вульвовагинальной зоны становится особенно актуальным на современном этапе. Использование локального комбинированного препарата (Гайномакс) с широким спектром действия позволяет врачам быть уверенными в быстром купировании симптомов и высокой эффективности терапии БВ и ВВК.

Таким образом, комбинированный препарат Гайномакс высокоактивен в отношении всех основных возбудителей вагинальных инфекций, обладает хорошими фармакокинетическими свойствами, определяющими преимущества в быстроте бактерицидного действия перед другими антибактериальными и антимикотическими средствами, и доказанной эффективностью, в том числе при лечении смешанных инфекций, высоким профилем безопасности и поэтому может быть рекомендован для широкого применения при лечении БВ, ВВК, трихомониаза, а также вагинальных инфекций смешанной этиологии. Гайномакс эффективен при 3-дневном режиме приема, что обеспечивает ему дополнительные преимущества как при рутинном лечении БВ и вульвовагинальных инфекций, так и при проведении профилактики послеоперационных инфекционных осложнений в хирургической гинекологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Авторы выражают искреннюю признательность и благодарность Alexander Swidsinski (руководителю лаборатории молекулярной генетики, полимикробных инфекций и биопленок Университета им. Гумбольдта, Берлин, Германия) за предоставленные материалы и оказанную помощь в подготовке данной статьи.

Литература/References
1. *Серов В.Н., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014 [Serov V.N., Sukhikh G.T. Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology. 4th Ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian)].*
2. *Радзинский В.Е. Акушерская агрессия v.2.0. М.: Медиабюро Статус презенс, 2016 [Radzinsky V.E. Obstetric aggression v.2.0. Moscow: Mediabiuro Status prezens, 2016 (in Russian)].*
3. *Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практикующих врачей. М.: Status Praesens, 2014 [Rogovskaia S.I., Lipova E.V. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction. A guide for medical practitioners. Moscow: Status Praesens, 2014 (in Russian)].*
4. *Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новая парадигма. Акушерство и гинекология. 2016; 4: 130–6 [Khrianin A.A., Reshetnikov O.V. Bakterial'nyi vaginoz. Novaia paradigma. Akusherstvo i ginekologiia. 2016; 4: 130–6 (in Russian)].*
5. *Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз: новые перспективы в лечении. Клиническая дерматология и венерология. 2011; 2: 76–80 [Khrianin A.A., Reshetnikov O.V. Bakterial'nyi vaginoz: novye perspektivy v lechenii. Klinicheskaia dermatologiia i venerologiia. 2011; 2: 76–80 (in Russian)].*
6. *Липова Е.В., Радзинский В.Е. Бактериальный вагиноз: всегда дискуссии. Status Praesens. 2012; 7: 27–34 [Lipova E.V., Radzinskii V.E. Bakterial'nyi vaginoz: vsegda diskussii. Status Praesens. 2012; 7: 27–34 (in Russian)].*
7. *Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012; 7 (10): e45201.*
8. *Muzny CA, Schwebke JR. Gardnerella vaginalis: still a prime suspect in the pathogenesis of bacterial vaginosis. Curr Infect Dis Rep 2013; 15: 130–5. DOI: 10.1007/s11908-013-0318-4*
9. *Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз: новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения. Медицинский совет. 2011; 17: 128–33 [Khrianin A.A., Reshetnikov O.V. Bakterial'nyi vaginoz: novye predstavleniia o mikrobnom biosotsiume i vozmozhnosti lecheniia. Meditsinskii sovet. 2011; 17: 128–33 (in Russian)].*
10. *Макаров И.О., Гомберг М.А., Боровкова Е.И. и др. Бактериальный вагиноз: состояние изученности проблемы. Акушерство, гинекология, репродукция. 2013; 7 (4): 20–4 [Makarov I.O., Gomberg M.A., Borovkova E.I., et al. Bacterial vaginosis: the state of knowledge of the problem. Akusherstvo, ginekologiya, reproduktsiya. 2013; 7 (4): 20–4 (in Russian)].*
11. *Липова Е.В. Дискуссионные вопросы бактериального вагиноза: взгляд дерматовенеролога. Доктор.Ру. 2015; 1 (102): 30–4 [Lipova E.V. Diskussionnye voprosy bakterial'nogo vaginoza: vzgliad dermatovenerologa. Doktor.Ru. 2015; 1 (102): 30–4 (in Russian)].*
12. *Muzny CA, Schwebke JR. Suspected heterosexual transmission of bacterial vaginosis without seminal fluid exposure. Sex Transm Dis 2014; 41: 58–60.*
13. *Гомберг М.А., Ким Д.Г., Гущин А.Е. Клинические особенности негонококкового уретрита у мужчин, ассоциированного с наличием бактериального вагиноза у их половых партнерш. Клиническая дерматология и венерология. 2020; 19 (6): 836–45 [Gomberg M.A., Kim D.G., Guschin A.E. Clinical features of nongonococcal urethritis in men associated with the presence of bacterial vaginosis in their sexual partners. Rus J Clin Dermatol Venereol. 2020; 19 (6): 836–45 (in Russian)]. DOI: 10.17116/klinderma202019061836*
14. *Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V, et al. Gardnerella Biofilm Involves Females and Males and Is Transmitted Sexually. Gynecol Obstet Invest 2010; 70: 256–63. DOI: 10.1159/000314015*
15. *Landlinger C, Tisakova L, Oberbauer V, et al. Engineered Phage Endolysin Eliminates Gardnerella Biofilm Without Damaging Beneficial Bacteria in Bacterial Vaginosis Ex Vivo. Pathogens 2021; 10: 54. DOI: 10.3390/pathogens10010054*
16. *Patterson JL, Stull-Lane A, Giererd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis – associated anaerobes. Microbiology 2010; 156: 392–9.*
17. *Paul M, Leibovici L. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: the contribution of meta-analyses. Infect Dis Clin North Am 2009; 23 (2): 277–93. DOI: org/10.1016/j.idc.2009.01.004*
18. *Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о биопленках микроорганизмов. Фарматека. 2020; 6: 34–42 [Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Modern concepts of microbial biofilms. Pharmateca. 2020; 6: 34–42 (in Russian)].*
19. *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 [Savicheva A.M., Tapil'skaia N.I., Shipitsyna E.V., Vorob'eva N.E. Bakterial'nyi vaginoz i aerobnyi vaginit kak osnovnye narusheniia balansa vaginal'noi mikroflory. Osobennosti diagnostiki i terapii. Akusherstvo i ginekologiia. 2017; 5: 24–31 (in Russian)].*
20. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2015. Available at: www.cdc.gov. Accessed: 25.01.2021.*
21. *2018 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. Available at: http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2018/IUSTIvaginalDischargeGuidelines2018.pdf. Accessed: 25.01.2021.*
22. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: РОАГ, 2015 [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. Moscow: ROAG, 2015 (in Russian)].*
23. *Phillips NA. Recurrent Bacterial Vaginosis: A Recurrent Clinical Dilemma. J Womens Health (Larchmt) 2019; 28 (9): 1179. DOI: 10.1089/jwh.2019.7969*
24. *Tomás M, Palmeira-de-Oliveira A, Simões S, et al. Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies. Int J Pharm 2020; 587: 119659. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119659*
25. *Schwebke JR, Desmond RA. Tinidazole versus Metronidazole for the Treatment of Bacterial Vaginosis. Am J Obstet Gynecol 2011; 204 (3): 211.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.10.898*
26. *Духанин А.С., Семиошина О.Е. Рациональный выбор вагинального препарата: роль лекарственной формы. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 2 (4): 314–20 [Dukhanin A.S., Semioshina O.E. Rational choice of vaginal drug formulation. Rus J Wom Child Health. 2019; 2 (4): 314–20 (in Russian)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-4-314-32036*
27. *Paul M, Leibovici L. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: the contribution of meta-analyses. Infect Dis Clin North Am 2009; 23 (2): 277–93. DOI: org/10.1016/j.idc.2009.01.004*
28. *Вагинальные инфекции вне и во время беременности. Взгляд гинеколога, дерматовенеролога и акушера. III конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства», 2015 [Vaginal infections outside and during pregnancy. View of a gynecologist, dermatovenerologist and obstetrician. III Congress "Discussion issues of modern obstetrics", 2015 (in Russian)].*
29. *Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: РОАГ, 2019 [Federal clinical guidelines. Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. Moscow: ROAG, 2019 (in Russian)].*
30. *Farah CH, D'Elia E, Trabulsi LR. Use of tinidazole/tioconazole combination in the treatment of vaginal infections caused by Trichomonas, Gardnerella vaginalis or Candida albicans. J Bras Ginecol. 1987; 97 (1–2): 43–7.*
31. *Leitzke G, Focchi J, Reitzfeld G, et al. Open non-comparative study of Tioconazole/Tinidazole vaginal cream in the treatment of vaginal infections due to Trichomonas vaginalis, Candida albicans and or Gardnerella vaginalis. J Bras Ginecol 1989; 99 (7): 303–7.*
32. *Cagayan S, Bravo SL, Fallarme A. Randomized, single-blind, onecentre trial comparing the efficacy, safety and acceptability of 3-day versus 7-day treatment of Gynomax (150 mg tinidazole/100 mg tioconazole) vaginal ovules in vaginitis treatment. In: The 3rd Asia Pacific Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology & Infertility. Beijing, China. November 12–15, 2009.*
33. *Каткова Н.Ю., Гусева О.И., Качалина О.В. и др. Лечение вагинитов при беременности. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 190–4 [Katkova N.Yu., Guseva O.I., Kachalina O.V., et al. Treatment of vaginitis during pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2020; 4: 190–4 (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.4*
34. *Волков В.Г., Захарова Т.В. Оптимизация предоперационной подготовки женщин с цервикальными неоплазиями высокой степени. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 2 (3): 243–6 [Volkov V.G., Zakharova T.V. Improving preoperative management of women with high-grade cervi-*

cal intraepithelial neoplasia. Rus J Wom Child Health. 2019; 2 (3): 243–6 (in Russian)].
35. *Beggs WH. Fungicidal activity of tioconazole in relation to growth phase of* Candida *abicans and* Candida *parapsilosis. Antimicrob Agents Chemother 1984; 26: 699–701.*
36. *Lefler E, Stevens DA. Inhibition and killing of* Candida *albicans in vitro by five imidazoles in clinical use. Antimicrob Agents Chemother 1984; 25: 450–4.*
37. *Sud IJ, Feingold DS. Heterogeneity of action of mechanisms among antimycotic imidazoles. Antimicrob Agents Chemother 1981; 20 (1): 71–4.*
38. *Marriot MS, Brammer KW, Faccini J, et al. Tioconazole, a new broad-spectrum antifungal agent: Preclinical studies related to vaginal candidiasis. Gynak Rdsch 1983; 23 (1): 1–11.*
39. *Jevons S, Gymer GE, Brammer KW, et al. Antifungal activity of tioconazole (UK-20,349), a new imidazole derivative. Antimicrob Agents Chemother 1979; 15: 597–602.*
40. *Henderson JT, Neilson W, Wilson AB, et al. Tioconazole in the treatment of vaginal candidiasis. Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau 1983; 23 (1): 42–60.*
41. *Raja IM, Basavareddy A, Mukherjee D, et al. Randomized, double-blind, comparative study of oral metronidazole and tinidazole in treatment of bacterial vaginosis. Indian J Pharmacol 2016; 48 (6): 654–8.*
42. *Donders GGG, Zodzika J, Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. Exp Opin Pharmacother 2014; 15 (5): 645–57.*
43. *Nailor MD, Sobel JD. Tinidazole for bacterial vaginosis. Expert Rev Anti Infect Ther 2007; 5: 343–8.*
44. *Macklaim JM, Clemente JC, Knight R, et al. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. Microb Ecol Health Dis 2015; 26: 27799. DOI: 10.3402/mehd.v26.27799*
45. *Kovachev S, Vatcheva-Dobrevski R. Efficacy of combined 5-nitroimidazole and probiotic therapy of bacterial vaginosis: randomized open trial. Akush Ginekol (Sofiia) 2013; 52 (3): 19–26.*
46. *Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Баранов И.И. и др. Эффективность и безопасность комбинации тинидазола и тиоконазола в лечении вагинальных инфекций. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 214–22 [Torshin I.Yu., Apolikhina I.A., Baranov I.I., et al. The efficacy and safety of a combination of tinidazole and thioconazole in the treatment of vaginal infections. Akusherstvo i ginekologiya. 2020; 4: 214–22 (In Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.4.214-222*
47. *Исследование «Оценка приверженности терапии гинекологических инфекций». М.: Romir, 2020 [Study "Evaluation of adherence to therapy for gynecological infections". Moscow: Romir, 2020 (in Russian)].*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Хрянин Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО НГМУ, президент РОО ААГиД. E-mail: khryanin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9248-8303

Кнорринг Герман Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: knorring@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4391-2889

Aleksey A. Khryanin – D. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University, President, Association of Obstetrician-Gynecologists and Dermatologists. E-mail: khryanin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9248-8303

German Yu. Knorring – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: knorring@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4391-2889

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.02.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200639

Оригинальная статья

Течение и исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных: эпидемиологическое исследование в Сибири и на Дальнем Востоке

Т.Е. Белокриницкая✉[1], Н.В. Артымук[2], О.С. Филиппов[3], Н.И. Фролова[1]
[1]ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия;
[2]ФБГОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉tanbell24@mail.ru

Аннотация
Цель. Дать оценку заболеваемости, клинического течения, исходов новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 для матери и ребенка в популяции беременных Дальневосточного (ДФО) и Сибирского федеральных округов (СФО).
Материалы и методы. Дизайн – популяционное эпидемиологическое проспективное исследование. Проведен анализ оперативной информации о заболеваемости, особенностях течения НКИ COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц, материнских и перинатальных исходах, предоставленной главными акушерами-гинекологами ДФО и СФО за период с 11 марта по 25 декабря 2020 г. Математический анализ включал методы описательной статистики, анализ таблиц сопряженности, где оценивали значение χ^2, достигнутый уровень значимости (*p*).
Результаты. За период эпидемии COVID-19 в 2020 г. в ДФО и СФО вирус SARS-CoV-2 идентифицирован у 8485 беременных, рожениц и родильниц (5,9% от состоявших на учете беременных; 1,71% от всего заболевшего населения). Показатель заболеваемости беременных в 3,0 раза выше, чем в популяции в целом: 5933,2 vs 1960,8 на 100 тыс. человек (p<0,001). В 27,4% (2329) случаев SARS-CoV-2-инфекция протекала бессимптомно, в 53,0% (4500) – в легкой форме, в 16,6% (1407) – среднетяжелой, в 2,5% (210) имела тяжелое и в 0,5% (39) – крайне тяжелое течение. В реанимационно-анестезиологических отделениях прошли лечение 3,57% заболевших беременных и 2,24% в общей популяции (p<0,001). Инвазивная искусственная вентиляция легких беременным проводилась реже, чем среди населения: 0,48% vs 1,05% (p<0,001). Завершили беременность 27,97% (2373) женщин с подтвержденной НКИ COVID-19. У 81,7% матерей роды произошли в срок, у 18,3% – преждевременно. Родоразрешены операцией кесарева сечения 42,0% женщин, оперативные влагалищные роды (вакуум-экстракция плода, акушерские щипцы) зарегистрированы в 0,2% случаев. Погибли 12 (0,14%) матерей. Показатель материнской смертности составил 505,69 на 100 тыс. живорожденных (0,51% от числа родивших пациенток с COVID-19). Показатели смертности и удельного веса умерших в общей популяции статистически значимо выше: 1948,93 на 100 тыс. заболевшего населения и 1,95% (p<0,001). Зарегистрировано 37 (1,56%) случаев перинатальных потерь: 31 (1,30%) – мертворождений, 6 (0,26%) – ранней неонатальной смертности. Вирус SARS-CoV-2 обнаружен у 148 (6,2%) новорожденных при соблюдении противоэпидемических мероприятий и разделении матери и ребенка сразу после родов.
Заключение. Частота идентификации вируса SARS-CoV-2 у беременных, рожениц и родильниц Сибири и Дальнего Востока в 3,0 раза выше, чем в общей популяции, при этом инфекционный процесс характеризуется более легким течением (меньше потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких, ниже показатель смертности). У матерей с COVID-19 преждевременные роды регистрировали чаще в 3,0 раза, родоразрешение операцией кесарева сечения – чаще в 1,4 раза по сравнению со среднепопуляционными показателями. Выявление РНК вируса SARS-CoV-2 у 6,2% новорожденных позволяет предполагать возможность вертикальной трансмиссии инфекции.
Ключевые слова: COVID-19, беременность, заболеваемость, роды, материнская смертность, перинатальная смертность
Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Течение и исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных: эпидемиологическое исследование в Сибири и на Дальнем Востоке. Гинекология. 2021; 23 (1): 43–47. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200639

Original Article

Clinical course, maternal and neonatal outcomes of COVID-19 infection in pregnancy: an epidemiological study in Siberia and the Far East

Tatiana E. Belokrinitskaya✉[1], Natalya V. Artymuk[2], Oleg S. Filippov[3], Nataly I. Frolova[1]
[1]Chita State Medical Academy, Chita, Russia;
[2]Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;
[3]Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉tanbell24@mail.ru

Abstract
Aim. To assess the incidence, clinical course, outcomes of a novel coronavirus infection (NKI) COVID-19 for mother and child in the population of pregnant women in the Far Eastern (FEFD) and Siberian Federal Districts (SFD).
Materials and methods. The study design: a population-based epidemiological prospective study. We analyzed operative information on NKI COVID-19 incidence and features of clinical course in pregnant women, women in labor and parturient women as well as maternal and perinatal outcomes for March 11 to December 25, 2020 which were provided by the FEFD and SFD chief obstetricians-gynecologists. Mathematical analysis included methods of descriptive statistics, analysis of contingency table, where the value of χ^2, the achieved level of significance (*p*) was estimated.
Results. In the FEFD and SFD, over the COVID-19 2020 epidemic, the SARS-CoV-2 virus was revealed in 8485 pregnant women, women in labor and postpartum women (5.9% of pregnant women subjected to regular medical check-up; 1.71% of the sick entire population). The incidence rate in pregnant women was 3.0 times higher than in the entire population: 5933,2 vs 1960,8 per 100 thousand (p<0.001). Among SARS-CoV-2 infected patients, 27.4% (2324) were asymptomatic, 52.7% (4471) have mild, 16.6% (1388) – moderate, 2.5% (210) – severe 0,5% (39) – extremely severe clinical course. In the intensive care and anesthesiology departments, 3.57% of pregnant women and 2.24% of the entire population (p<0.001) have been treated. Rate of using invasive artificial lung ventilation in pregnant women was lower than in the population: 0.48% vs 1.05% (p<0.001). 27.97% (2373) of women with confirmed NKI COVID-19 completed pregnancy. 81,7% of mothers delivered on time, 18.3% – prematurely. Cesarean delivery was performed in 42,0% of women, operative vaginal delivery (vacuum extraction, obstetric forceps) was registered in 0.2% of cases. 12 (0.14%) mothers died. The maternal mortality rate was 505.69 per 100 thousand live births (0.51% of patients with COVID-19 who gave birth). Mortality rates and the proportion of deaths in the entire population were statistically significantly higher: 1948.93 per 100 thousand sick population and 1.95% (p<0.001), respectively. 37 (1.56%) cases of perinatal

losses were registered, of which 31 (1.30%) – stillbirths, 6 (0.26%) – early neonatal mortality. The SARS-CoV-2 virus was revealed in 148 (6.2%) newborns with the observance of anti-epidemic measures and separation of the mother and child immediately after delivery.
Conclusion. The rate of revealing SARS-CoV-2 virus in pregnant women, women in labor and parturient women in Siberia and the Far East was 3.0 times higher than in the entire population, while clinical course of infectious process was less severe (less need for invasive mechanical ventilation, lower mortality rate). In mothers with COVID-19, preterm birth rate was 3.0 times higher, caesarean delivery rate –1.4 times higher compared with the average population indicators. Reveling SARS-CoV-2 virus RNA in 6.2% of newborns suggests the possibility of vertical transmission of the infection.
Keywords: COVID-19, pregnancy, morbidity, childbirth, maternal mortality, perinatal mortality
For citation: Belokrinitskaya T.E., Artymuk N.V., Filippov O.S., Frolova N.I. Clinical course, maternal and neonatal outcomes of COVID-19 infection in pregnancy: an epidemiological study in Siberia and the Far East. Gynecology. 2021; 23 (1): 43–47. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200639

Введение

Острые вирусные инфекции являются наиболее распространенными заболеваниями человека и одной из основных причин госпитализаций, составляя до 33% от всех госпитализаций беременных. Известно, что около 95% респираторных инфекций имеют вирусную природу [1].

Вирусные инфекции во время беременности долгое время считались заболеваниями с относительно благоприятными исходами за небольшими исключениями, такими как герпес-вирусы, среди которых доказанное повреждающее действие на эмбрион и плод имеют вирусы простого герпеса, ветряной оспы и цитомегаловирус. Недавняя вспышка Эболы и другие вирусные эпидемии и пандемии показывают, что заболевшие беременные женщины имеют худшие акушерские и перинатальные исходы, чем население в целом и небеременные женщины. Это прежде всего касается повышенной частоты эмбриональных и плодовых репродуктивных потерь, преждевременных родов, высоких уровней перинатальной заболеваемости [2, 3].

Важность понимания роли респираторных вирусных инфекций для исходов беременности у матери и плода становится все более актуальной по мере того, как современный мир сталкивается с растущим риском эпидемий и пандемий. Существуют убедительные эпидемиологические доказательства того, что беременные женщины подвергаются более высокому риску тяжелых заболеваний и смертности от вирусных инфекций. Во время эпидемий и пандемий XXI в., вызванных вирусами гриппа A H1N1, H3N2, коронавирусами SARS-CoV, MERS-CoV, беременные женщины являлись более восприимчивыми и имели более высокие уровни смертности, чем в общей популяции [2, 4].

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19, которая продолжается по настоящее время. По мере течения эпидемического процесса, вызванного новым вирусным патогеном – коронавирусом-2 острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 – SARS-CoV-2), накапливаются и систематизируются сведения о заболеваемости и смертности населения различных этнических и медико-социальных групп, подводятся первые итоги и выводятся клинико-патогенетические и эпидемические закономерности [4, 5].

Цель исследования – дать оценку заболеваемости, клинического течения, исходов НКИ COVID-19 для матери и ребенка в популяции беременных Дальневосточного (ДФО) и Сибирского федеральных округов (СФО).

Материалы и методы

Дизайн – популяционное эпидемиологическое проспективное исследование. Проведен анализ оперативной информации о заболеваемости НКИ COVID-19 и особенностях течения у беременных, рожениц и родильниц, предоставляемой главными специалистами по акушерству и гинекологии ДФО и СФО с 11 марта по 25 декабря 2020 г.

РНК вируса SARS-CoV-2 идентифицировали методом полимеразной цепной реакции в назофарингеальном мазке [5, 6], при этом частота тестирования населения общей популяции и беременных обоих федеральных округов сопоставима.

Для представления качественных данных использовали частоту событий (процент наблюдений, n и %). Математический анализ включал методы описательной статистики, анализ таблиц сопряженности, где оценивали значение χ^2, достигнутый уровень значимости (p). Значения считали статистически достоверными при $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты

ДФО и СФО занимают 66,1% площади территории Российской Федерации, численность населения составляет 25 304 117 человек (данные на 25 декабря 2020 г.). В течение анализируемого периода в исследуемой популяции на диспансерном учете состояли 143 010 беременных, зарегистрировано 8485 (5,9%) случаев НКИ COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц; среди населения в целом – 496 170 (1,96%) случаев.

На рис. 1 представлена сравнительная оценка заболеваемости и летальности от НКИ COVID-19 среди населения и в группе беременных.

Заболеваемость населения ДФО и СФО за 2020 г. составила 1960,8 на 100 тыс. человек, заболеваемость у беременных в 3,0 раза выше – 5933,2 на 100 тыс. человек ($p<0{,}001$).

Общепопуляционный показатель летальности в ДФО и СФО составил 1948,93 на 100 тыс. населения (1,95% от заболевших COVID-19), среди беременных – 505,69 на 100 тыс. живорожденных (0,51% родивших пациенток с лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2-инфекцией, $p<0{,}001$).

Клиническая характеристика течения НКИ COVID-19 у беременных СФО и ДФО и исходы беременности представлены в таблице. У матерей с идентифицированной SARS-CoV-2-инфекцией в 27,4% (2329) наблюдений клинические симптомы заболевания отсутствовали. Заболевание протекало в легкой форме у 53,0% (4500), среднетяжелой – у 16,6% (1407), $p<0{,}001$), тяжелой – у 2,5% (210, $p<0{,}001$), крайне тяжелой – у 0,5% (39, $p<0{,}001$) пациенток.

Заболевшие НКИ COVID-19 беременные, роженицы и родильницы чаще проходили лечение в реанимационно-анестезиологических отделениях (РАО) – 3,57% (303), чем население в целом – 2,24% (1811, $p<0{,}001$), но значительно реже находились на инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – 0,48% (41) vs 1,05% (845, $p<0{,}001$); рис. 2.

В исследуемой популяции беременных с НКИ COVID-19 на конец 2020 г. родоразрешены 27,97% (2373); см. таблицу. Роды в срок состоялись у большей части матерей – 81,7% (1939), доля преждевременных родов составила 18,3% (434, $p<0{,}001$), что в 3,0 раза выше, чем общероссийский показатель 6,1% ($p<0{,}001$) [7].

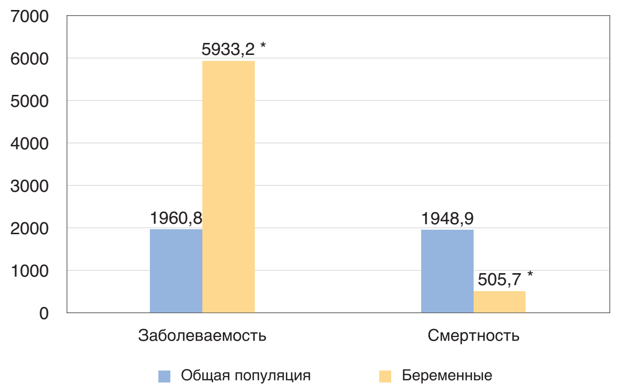
Самопроизвольные влагалищные роды произошли у 57,8% (1370) женщин с COVID-19. Частота родоразрешения операцией кесарева сечения составила 42,0% (998), оперативных влагалищных родов (вакуум-экстракция плода, акушерские щипцы) – 0,2% (5). По данным статистических отчетов Минздрава России, в 2019 г. среднепопуляционная частота кесарева сечения в РФ в 1,4 раза меньше (30,1%), оперативных влагалищных родов – сопоставимая (вакуум-экстракция плода – 0,12%, акушерские щипцы – 0,005%) [7].

За анализируемый период зарегистрировано 12 случаев материнских потерь (0,14% от заболевших беременных, рожениц и родильниц). В 11 (91,7%) случаях причиной летального исхода явилась тяжелая вирусно-бактериальная пневмония с септическим шоком, прогрессирующей полиорганной недостаточностью, в 1 (8,3%) случае – массивная тромбоэмболия легочной артерии при поражении легких 2-й степени (по данным компьютерной томографии распространенность 25–50% объема легких).

В популяции матерей Сибири и Дальнего Востока с лабораторно подтвержденной НКИ COVID-19 перинатальные

Рис. 1. Сравнительная оценка заболеваемости и летальности от НКИ COVID-19 среди населения и в группе беременных (на 100 тыс. человек).

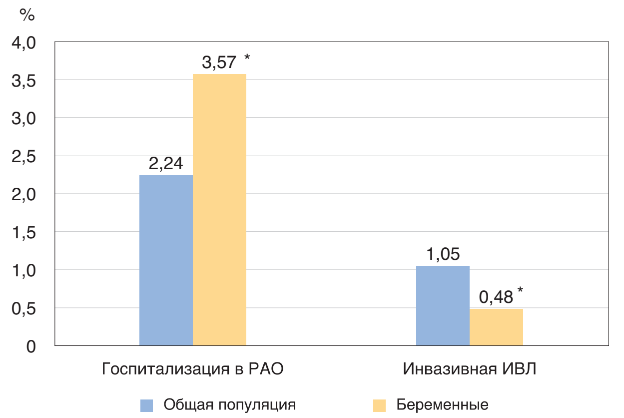
Fig. 1. Comparative assessment of the incidence and mortality from the novel coronavirus infection COVID-19 in the population and in the group of pregnant women (per 100 thousand people).



*Здесь и на рис. 2: различия статистически значимы.
*Here and in Fig. 2: The differences are statistically significant.

Рис. 2. Сравнительная оценка течения НКИ COVID-19 в общей популяции (n=496 170) и в группе беременных (n=8485).

Fig. 2. Comparative assessment of NCI COVID-19 clinical course in the total population (n=496 170) and in the group of pregnant women (n=8485).



Клиническое течение и исходы беременности для матери и ребенка при НКИ COVID-19 (n=8485) **Clinical characteristic and pregnancy and infant outcomes in women with confirmed COVID-19 (n=8485)**	
Характеристика	**n (%)**
1. Течение НКИ COVID-19	
Бессимптомное	2329 (27,4)
Легкая форма	4500 (53,0)
Среднетяжелая форма	1407 (16,6)
Тяжелая форма	210 (2,5)
Крайне тяжелая форма	39 (0,5)
2. Завершенность беременности	
Беременность завершена	2373 (27,97)
Беременность продолжается	6112 (72,03)
3. Роды	
В срок	1939 (81,7)
Преждевременные	434 (18,3)
4. Метод родоразрешения	
Самостоятельные влагалищные роды	1370 (57,8)
Оперативные влагалищные роды	5 (0,2)
Кесарево сечение	998 (42,0)
5. Исход для матери	
Выздоровление	8473 (99,86)
Летальный	12 (0,14)
6. Исход для ребенка	
Благоприятный	2336 (98,34)
Перинатальная смерть	37 (1,56)
Антенатальная смерть	3 (1,26)
Интранатальная смерть	1 (0,04)
Ранняя неонатальная смерть	6 (0,26)
Инфицирование SARS-CoV-2	148 (6,2)

потери в течение 2020 г. составили 37 (1,56%) случаев. Наибольшее число потерь потомства пришлось на антенатальный период – 30 (1,26%). Интранатально умер 1 (0,04%) младенец, в раннем неонатальном периоде – 6 (0,26%) новорожденных. Отметим, что ни у одного из этих детей не обнаружен вирус SARS-CoV-2.

В целом у 2373 матерей с COVID-19 родились 148 (6,2%) SARS-CoV-2-положительных детей при полном соблюдении противоэпидемических мер в родах и изоляции матери и новорожденного в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России [5].

Обсуждение

Полученные нами эпидемиологические сведения о трехкратно большей величине заболеваемости COVID-19 у беременных по сравнению с населением в целом (5933,2 vs 1960,8 на 100 тыс. человек) убедительно доказывают, что беременные женщины являются группой повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2, как и другими респираторными вирусными инфекциями, что показали сезонные эпидемии и пандемии XXI в. [2, 4, 8].

Согласно результатам проведенного нами исследования, у 27,4% матерей, инфицированных SARS-CoV-2, клинические симптомы заболевания отсутствовали. По данным национального регистра наблюдения за заболевшими в США (2020 г.), у 11,3% пациенток с COVID-19 течение инфекционного процесса бессимптомное [9]. Столь существенную разницу в показателях возможно объяснить разной частотой тестирования подозрительных и вероятных случаев у беременных в сравниваемых популяциях [5, 10, 11].

Полученные нами показатели частоты госпитализации заболевших беременных, рожениц и родильниц в РАО (3,57%) и находившихся на ИВЛ (0,48%) существенно ниже величин, приводимых зарубежными авторами. По данным Национального регистра заболевших Великобритании (2020 г.), частота госпитализаций беременных с НКИ COVID-19 в РАО кратно выше и составила 10% [12, 13]. В Китае в РАО госпитализированы около 35,87% матерей, 4,95% из них находились на инвазивной ИВЛ [14]; в США в РАО лечились 21% пациенток, ИВЛ проводили в 17,2% случаев [15]. В метаанализе, включившем 10 996 случаев COVID-19 у беременных из 15 стран, частота госпитализации в отделения интенсивной терапии составила 4,95%, инвазивной ИВЛ – 35,87% [16].

Удельный вес преждевременных родов у матерей ДФО и СФО с идентифицированной SARS-CoV-2-инфекцией составил 18,3%, что в 3,0 раза превышает общероссийский показатель 6,1% [7]. Все масштабные зарубежные исследования также делают вывод, что НКИ COVID-19 повышает риск преждевременных родов. По результатам метаанализа E. Figueiro-Filho и соавт. (2020 г.), включившего 15 стран, доля преждевременных родов составила 25,32% [16]. По данным метаанализа исходов беременности у 10 тыс. беременных с COVID-19 и 128 176 небеременных женщин, опубликованного в январе 2021 г., частота родов до 37 нед у пациенток с COVID-19 составила 25,0%, а в группе сравнения их риск в 2,5 раза ниже [17].

В заявленной нами популяции россиянок 42,0% матерей с НКИ COVID-19 родоразрешены операцией кесарева сечения, что в 1,4 раза превышает среднепопуляционный показатель 30,1% [7]. Все зарубежные авторы также делают заключение, что у беременных с COVID-19 частота кесарева сечения значительно выше, чем у незаболевших в пандемию: M. Jafari и соавт. (2021 г.) – 48% [17], K. Diriba и соавт. (2020 г.) – 56,9% [18], P. Dubey и соавт. (2020 г.) – 72% [19].

Показатель летальности матерей с подтвержденной SARS-CoV-2-инфекцией, по нашим данным, составил 0,14% (12 от числа всех заболевших беременных, рожениц и родильниц, n=8485), в то время как в общей популяции этот показатель кратно выше – 1,95% (p<0,001). Согласно результатам масштабного метаанализа 2021 г., удельный вес умерших среди госпитализированных беременных в зарубежных странах, напротив, выше, чем среди небеременных пациенток: 11,3% (9,6–13,3) vs 6,4% (4,4–8,5) [17].

Существенно меньшее количество летальных исходов у беременных, рожениц и родильниц исследуемой нами когорты мы объясняем действующей в России системой дистанционного и электронного мониторинга беременных, которая позволяет своевременно выявить подозрительные и вероятные случаи заболевания, а также мерами профилактики заражения SARS-CoV-2, которые применялись в течение анализируемого периода [5, 6]. Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний, ведущих профессиональных сообществ акушеров-гинекологов мира основные виды профилактических мероприятий у беременных в очаге пандемии включали ношение лицевых масок, применение антисептиков, соблюдение социальной дистанции и режима самоизоляции [5, 6, 10, 11, 20]. Временные методические рекомендации Минздрава России по оказанию медицинской помощи при НКИ COVID-19 в дополнение к принятым в мире противоэпидемическим мероприятиям рекомендовали беременным медикаментозную профилактику интраназальным введением рекомбинантного интерферона α [6], которая в пандемию гриппа А (H1N1) 2009–2011 гг. продемонстрировала свою эффективность в плане как профилактики, так и снижения тяжелых форм заболевания [2]. Помимо этого на формирование статистических показателей могли оказать влияние разные подходы к отбору беременных для госпитализации, отличающиеся в странах мира. Например, в России показаниями к госпитализации беременных, рожениц и родильниц являются тяжелые и среднетяжелые формы заболевания, а также легкие формы при наличии факторов риска [5].

Показатель летальности новорожденных от матерей с COVID-19 в ДФО и СФО составил 1,56%, в то время как в зарубежных источниках приводятся большие величины. Так, по заключениям крупномасштабного исследования K. Diriba и соавт. (2020 г.), включившего 1316 беременных (39 исследований), перинатальные потери составили 2,2% [18], по данным регистра Всемирной ассоциации перинатальной медицины (WAPM-study) – 4,2% [21].

Полученные нами данные о выявлении у 6,2% новорожденных от матерей с НКИ COVID-19 совпадают с информацией из других стран о возможной вертикальной трансмиссии вируса [12, 16–19, 21]. Однако частота идентификации SARS-CoV-2 у новорожденных от матерей с COVID-19 существенно варьируется: в исследовании D. Di Mascio и соавт. (2020 г.) показатель инфицированности младенцев составил 0,4% [21], в метаанализе M. Jafari и соавт. (2021 г.) – 8% [17].

Заключение

Частота идентификации вируса SARS-CoV-2 у беременных, рожениц и родильниц Сибири и Дальнего Востока в 3,0 раза выше, чем в общей популяции, при этом инфекционный процесс характеризуется более легким течением (меньше потребность в инвазивной ИВЛ, ниже показатель смертности). У матерей с COVID-19 преждевременные роды регистрировались чаще в 3,0 раза, родоразрешение операцией кесарева сечения чаще в 1,4 раза по сравнению со среднепопуляционными показателями. Выявление РНК вируса SARS-CoV-2 у 6,2% новорожденных позволяет предполагать возможность вертикальной трансмиссии инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. *Романовская А.В., Малеев В.В., Хворостухина Н.Ф. Влияние гриппа на течение беременности, развитие плода и состояние здоровья новорожденного. Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13 (2): 49–53 [Romanovskaia A.V., Maleev V.V., Khvorostukhina N.F. Vliianie grippa na techenie beremennosti, razvitie ploda i sostoianie zdorov'ia novorozhdennogo. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2014; 13 (2): 49–53 (in Russian)].*
2. *Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г. Грипп и беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Belokrinitskaya T.E., Shapovalov K.G. Influenza and Pregnancy. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian)].*
3. *Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, et al. Viral infections during pregnancy. Am J Reprod Immunol 2015; 73 (3): 199–213. DOI: 10.1111/aji.12355; PMID: 25582523*
4. *Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2020; 222 (6): 521–31.*
5. *Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Минздрав России. Версия 2. 27.05.2020. Режим доступа: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/533/original/28052020_Preg_COVID-19_2.pdf. Ссылка активна на 19.02.2021 [Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations. Ministry of Health of Russia. Version 2. 27.05.2020. Aviable at: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/533/original/28052020_Preg_COVID-19_2.pdf. Accessed: 19.02.2021 (in Russian)].*
6. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Минздрав России. Версия 9. 26.10.2020. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097. Ссылка активна на 11.01.2021 [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). The provisional guidelines. Ministry of Health of Russia. Version 9. 26.10.2020. Aviable at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097. Accessed: 11.01.2021 (in Russian)].*
7. *Филиппов О.С., Гусева Е.В. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2019 г. М., 2020 [Filippov O.S., Guseva E.V. Key performance indicators of the obstetric and gynecological service in the Russian Federation in 2019. Moscow, 2020 (in Russian)].*
8. *Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Динамика эпидемического процесса и течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Дальневосточного и Сибирского федеральных округов. Гинекология. 2020; 22 (5): 6–11 [Belokrinitskaya T.E., Artymuk N.V., Filippov O.S., Shifman E.M. Dynamics of the epidemic process and the course of the COVID-19 in pregnant women of the Far Eastern and Siberian Federal Districts. Gynecology. 2020; 22 (5): 6–11 (in Russian)].*
9. *Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United States, January 22 – October 3, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69 (44): 1641–7. DOI: 10.15585/mmwr.mm6944e3; PMID: 33151921*
10. *Aviable at: https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019 Accessed: 19.02.2021*
11. *Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 12: RCOG. 14.10.2020.*
12. *Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed infection in UK: national population based cohort study. BMJ 2020; 369: m2107. DOI: 10.1136/bmj.m2107*

13. *Magee LA, Khalil A, von Dadelszen P. Covid-19: UK Obstetric Surveillance System (UKOSS) study in context. BMJ 2020; 370: m2915. DOI: 10.1136/bmj.m2915*
14. *Han Y, Ma H, Suo M, et al. Clinical manifestation, outcomes in pregnant women with COVID-19 and the possibility of vertical transmission: a systematic review of the current data. J Perinat Med 2020; 48 (9): 912–24. DOI: 10.1515/jpm-2020-0431*
15. *Aviable at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-covid-19.html. Accessed: 19.02.2021*
16. *Figueiro-Filho EA, Yudin M, Farine D. COVID-19 during pregnancy: an overview of maternal characteristics, clinical symptoms, maternal and neonatal outcomes of 10,996 cases described in 15 countries. J Perinat Med 2020; 48 (9): 900–11. DOI: 10.1515/jpm-2020-0364; PMID: 33001856*
17. *Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol 2021: e2208. DOI: 10.1002/rmv.2208; PMID: 33387448*
18. *Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res 2020; 25 (1): 39. DOI: 10.1186/s40001-020-00439-w; PMID: 32887660; PMCID: PMC7471638*
19. *Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2020; 252: 490–501. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.034; PMID: 32795828*
20. *CDC Interim Guidance for General Population Disaster Shelters During the COVID-19 Pandemic. Aviable at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/Guidance-for-Gen-Pop-Disaster-Shelters-COVID19.pdf. Accessed: 01.09.2020.*
21. *Di Mascio D, Sen C, Saccone G, et al. Risk factors associated with adverse fetal outcomes in pregnancies affected by Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a secondary analysis of the WAPM study on COVID-19. J Perinat Med 2020; 48 (9): 950–8. DOI: 10.1515/jpm-2020-0355; PMID: 32975205*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та, фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБУ ВО ЧГМА. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Tatiana E. Belokrinitskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Chita State Medical Academy. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Артымук Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФБГОУ ВО КемГУ. E-mail: artymuk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7014-6492

Natalya V. Artymuk – D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University. E-mail: artymuk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7014-6492

Филиппов Олег Семенович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии ФППОВ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зам. дир. Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России. E-mail: filippovolsem@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2654-1334

Oleg S. Filippov – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Medical Assistance to Children and Obstetrics Aid of the Ministry of Health of Russia. E-mail: filippovolsem@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2654-1334

Фролова Наталия Ивановна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та, фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБУ ВО ЧГМА. E-mail: taasyaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7433-6012

Nataly I. Frolova – D. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy. E-mail: taasyaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7433-6012

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.01.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200667

Оригинальная статья

Возможности комплексного обследования в диагностике доброкачественных заболеваний и рака молочной железы

И.П. Аминодова[✉1–3], Е.В. Перминова[1]
[1]АНО «Медицинский центр „Белая роза“», Иваново, Россия;
[2]ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия
✉aminodovsi@mail.ru

Аннотация
Цель. Оценить эффективность комплексного обследования женщин различного возраста в диагностике доброкачественных заболеваний и рака молочной железы (РМЖ).
Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинской документации (600 случаев), анкетирование 300 женщин, проспективный анализ результатов комплексного обследования 300 пациенток.
Результаты. Установлена взаимосвязь низких показателей скринингового охвата с недостаточной активностью и информированностью населения. Уточнена значимость различных факторов риска, в том числе репродуктивного анамнеза, образа жизни, использования гормональной терапии и наследственности в развитии доброкачественных заболеваний и РМЖ. Подтверждена высокая частота сочетания заболеваний МЖ с гиперпластическими процессами эндометрия, миомой матки, нарушениями менструальной функции, тяжелыми поражениями цервикального эпителия, нейроэндокринными заболеваниями. Уточнена диагностическая эффективность различных методик обследования и их сочетанного применения в своевременном выявлении РМЖ и дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных заболеваний МЖ. Выявлена высокая частота погрешностей при оформлении первичной медицинской документации, препятствующих адекватной оценке факторов риска и формированию группы диспансерного наблюдения.
Заключение. Необходима коррекция мер вторичной профилактики РМЖ, включающая в себя формирование, учет и динамическое наблюдение когорты женщин, имеющих высокую степень риска РМЖ. Одним из вариантов решения проблемы неадекватной диагностики опухолевых заболеваний МЖ может служить комплексный мультипараметрический подход к оценке состояния органов репродуктивной системы, включающий оценку факторов риска, сочетанное применение ультразвукового и рентгенологического методов обследования, позволяющий повысить точность первичной и дифференциальной диагностики, разработка персонализированного алгоритма наблюдения для женщин группы риска по развитию доброкачественных заболеваний и РМЖ.
Ключевые слова: онкология, скрининг, рак молочной железы, комплексная диагностика, заболевания молочных желез
Для цитирования: Аминодова И.П., Перминова Е.В. Возможности комплексного обследования в диагностике доброкачественных заболеваний и рака молочной железы. Гинекология. 2021; 23 (1): 48–54. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200667

Original Article

Facilities of a comprehensive examination in the diagnosis of benign breast diseases and breast cancer

Izabella P. Aminodova[✉1–3], Elizaveta V. Perminova[1]
[1]Medical Center “White Rose”, Ivanovo, Russia;
[2]Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;
[3]Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia
✉aminodovsi@mail.ru

Abstract
Aim. To assess the effectiveness of a comprehensive examination of women of different ages in the diagnosis of benign breast diseases and breast cancer (BC).
Materials and methods. Retrospective analysis of medical records (600 cases), questionnaires of 300 women, prospective analysis of the results of a comprehensive examination of 300 patients.
Results. The link between low screening coverage and insufficient activity and awareness of the population has been established. The significance of various risk factors, including reproductive history, lifestyle, use of hormone therapy and heredity, for benign breast diseases and BC, has been clarified. It was shown that breast diseases are often combined with endometrial hyperplastic processes, uterine myoma, menstrual dysfunctions, severe lesions of the cervical epithelium and neuroendocrine diseases. The diagnostic efficiency of different examination methods and their combined use for the timely identification of BC and differential diagnosis of benign and malignant breast diseases has been clarified. A high frequency of faults in the preparation of primary medical documentation was revealed, that impedes adequate assessment of risk factors and the formation of group for dispensary follow-up.
Conclusion. It is necessary to correct measures for the secondary prevention of BC, including the formation, registration and dynamic follow-up of a cohort of women with a high risk for BC. One of the options for solving the issue of inadequate diagnosis for breast tumors can be a complex multiparametric approach to assessing the reproductive system, including the assessment of risk factors, the combined use of ultrasound and X-ray examination methods, which makes it possible to increase the accuracy of primary and differential diagnostics, and the development of a personalized follow-up algorithm for women with high risk for benign breast diseases and BC.
Keywords: oncology, screening, breast cancer, complex diagnostics, breast diseases
For citation: Aminodova I.P., Perminova E.V. Facilities of a comprehensive examination in the diagnosis of benign breast diseases and breast cancer. Gynecology. 2021; 23 (1): 48–54. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200667

Введение

Пациенты с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации составляют 2,4% населения страны, их число в 2018 г. составило более 3,5 млн, в том числе более чем у 600 тыс. злокачественное новообразование (ЗНО) диагностировано впервые. Прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 22,1% (стандартизованные показатели) [1]. Безусловным лидером среди ЗНО у женщин во всем мире является рак молочных желез (РМЖ), удельный вес которого в структуре онкологической заболеваемости составляет более 20% – каждая 5-я пациентка [2]. Несмотря на сопоставимые показатели заболеваемости РМЖ в мире и РФ (ежегодно в мире диагностируется более 1,5 млн, в РФ – более 68 тыс. новых случаев), уровень смертности от данного заболевания в нашей стране превышает аналогичные показатели за рубежом [3, 4]. Большинство исследователей связывают данные различия с высокой частотой выявления заболевания в запущенных стадиях, доля которых в РФ в 2017 г. составила 25,8%. Неудовлетворительными остаются показатели соотношения преинвазивных стадий к инвазивному раку в структуре впервые выявленного РМЖ (1,5 к 100) и частота диагностики заболевания на начальных стадиях (29,8%) [3, 5, 6].

Цель исследования – оценить перспективы и эффективность комплексного обследования женщин различного возраста в диагностике доброкачественных заболеваний и РМЖ на основании ретроспективного анализа первичной медицинской документации и проспективного когортного исследования.

Материалы и методы

1. Ретроспективный анализ данных первичной медицинской документации (амбулаторные карты и истории болезни) 600 пациенток с диффузными и узловыми заболеваниями и РМЖ за 2017–2018 гг.
2. Анкетирование 150 пациенток с РМЖ, 100 женщин с диффузными и узловыми заболеваниями МЖ, а также 50 здоровых респонденток, которым проведено комплексное обследование в МЦ «Белая роза» в 2018 г.

Результаты и обсуждение

Заболеваемость РМЖ в Ивановской области в 2017 г. составила 112,21, в 2018 г. – 105,1 на 100 тыс. населения. Всего за 2017 г. на территории региона диагностировано 632, за 2018 г. – 585 новых случаев РМЖ. В 2018 г. I стадия заболевания диагностирована у 215 (36,7%), II – у 213 (36,4%), III – у 113 (19,3%), IV – у 43 (7,3%) женщин, опухоль in situ – у 1 (0,2%) женщины. Распределение по стадиям в 2017 и 2018 г. не имело достоверных различий.

За 2018 г. на базе МЦ «Белая роза» проведено обследование 11 200 женщин, у 39,7% из них выявлены сочетанные заболевания половых органов и МЖ. В структуре выявленной патологии МЖ различные формы диффузных доброкачественных заболеваний МЖ (ДДЗМЖ) диагностированы у 80,6%, узловые образования – у 17,2% пациенток. Подозрение на опухолевый процесс, потребовавшее расширения объема обследования, отмечено у 2,1% обследованных, РМЖ верифицирован у 0,5%. Полученные данные согласуются с данными отечественных и зарубежных исследователей о том, что частота доброкачественных заболеваний МЖ значительно превышает распространенность РМЖ [7–9].

Согласно данным Российской ассоциации онкомаммологов, различными формами мастопатии страдает каждая 3-я женщина старше 40 и каждая 2-я – старше 50 лет [2, 10, 11]. Известно, что при диффузных формах мастопатии риск РМЖ увеличивается в 3 раза, при узловых формах – в 30–40 раз [4, 8, 12].

Данные о частоте и структуре заболеваний МЖ в регионе, предоставленные Департаментом здравоохранения Ивановской области и Организационно-методическим отделом Ивановского областного онкологического диспансера (ООД), противоречивы. По сведениям Департамента здравоохранения, за 2017 г. врачами лечебно-профилактических учреждений приняты 2333 женщины с заболеваниями МЖ, что составило 0,89% от общего числа принятых, в том числе 1303 пациентки с ДДЗМЖ (55,8%) и 1026 женщин с узловыми образованиями МЖ (43,9%). Из них направлены на консультацию онколога-маммолога 78,9%. Направлены на консультацию в ООД для уточнения диагноза 1238 женщин. Наиболее частой причиной для направления в ООД послужили изменения, обнаруженные при выполнении маммографии (ММГ), – 937 (75,7%); данные клинического осмотра и ультразвукового исследования (УЗИ) составили в структуре направлений 194 (15,7%) и 107 (8,6%) соответственно. Консультация онколога с клиническим осмотром в ООД проведена всем женщинам, повторная ММГ выполнена 168 (13,6%), УЗИ МЖ – 978 (78,9%), инвазивные методы дообследования использованы у 908 консультированных (63,5%), в том числе трепан-биопсия выполнена 512, тонкоигольная аспирационная биопсия – 276 пациенткам. РМЖ верифицирован у 530 (42,8%) направленных.

Мы полагаем, что низкие показатели верификации ЗНО обусловлены недостаточно высокой частотой применения и разобщенностью использования инструментальных методик обследования. Среди пациенток, у которых обнаружены изменения на ММГ типа BI-RADS 3 (732 случая), сонографическое исследование, позволяющее провести дифференциальный диагноз доброкачественных и злокачественных узловых образований, перед направлением на консультацию к онкологу не выполнено у 337 (46,0%) женщин. Тонкоигольная аспирационная биопсия, позволяющая определить пролиферативную активность в образовании и лежащая в основе формирования группы риска и активности лечебной тактики, во всех случаях выполнена только в онкологическом диспансере. Неиспользование морфологических диагностических методик на уровне первичной специализированной помощи приводит к необоснованному направлению женщин на консультацию в онкологический диспансер, обусловливая высокую нагрузку на врачей-онкологов. Данные региональной статистики, согласно которым определяются показатели частоты доброкачественных заболеваний МЖ, не позволяют оценить реальное соотношение узловых и диффузных заболеваний, поскольку определить частоту пролиферативных форм ДДЗМЖ, относящихся к заболеваниям высокой степени риска опухолевой трансформации, на основании результатов ММГ, УЗИ и/или клинического осмотра не представляется возможным. Согласно данным литературы, именно активное выявление и диспансерное наблюдение групп высокого риска по развитию РМЖ является одним из перспективных направлений профилактики и своевременной диагностики ЗНО МЖ [6, 13–15].

Контингент женщин с заболеваниями МЖ в практике акушера-гинеколога можно разделить на несколько категорий. Первая формируется из женщин, обратившихся в рамках ежегодного профилактического или диспансерного осмотра и не имеющих жалоб со стороны МЖ, т.е. соответствующих критериям скрининговой группы. Согласно данным мировой статистики, показатель обнаружения рака в скрининговой группе ниже, чем в группе без скрининга: 3,8 против 9,4 на 1 тыс. женщин [16, 17]. В то же время РМЖ, выявленный в результате скрининга, характеризуется меньшими размерами, более низкой частотой метастазирования в лимфатические узлы, более высокой степенью дифференцировки и положительным гормональным статусом, что обусловливает лучшие показатели выживаемости [3, 9, 13]. Вторая группа – пациентки, обратившиеся по поводу различных симптомов, связанных с МЖ. Данный контингент не является целевой аудиторией скрининговых программ, и перечень диагностических мероприятий определяется нозологической формой имеющегося заболевания и связанной с ней клинической симптоматикой. Отдельную группу формируют пациентки, у которых заболевания МЖ выявлены в ходе обследования при обращении по поводу жалоб со стороны половых органов. По данным анкетирования, среди женщин с узловыми формами заболеваний МЖ 44,0% обратились на обследование по поводу гинекологической симптоматики, среди пациенток с РМЖ 22,7% причиной обращения назвали жалобы со стороны половых органов. По нашему мнению, полученные результаты обусловливают необходимость комплексной оценки состояния органов репродуктивной системы, в том числе МЖ, у женщин с заболеваниями половых органов во избежание диагностических ошибок.

В основе низких показателей активного выявления ЗНО в РФ лежит недостаточная активность населения [1, 18, 19].

Согласно данным региональной статистики, здоровые пациентки, обратившиеся к акушерам-гинекологам для прохождения ежегодного профилактического осмотра, в 2018 г. составили 29,62%, пришли на прием в МЦ «Белая роза», не имея клинической симптоматики, – 34,5% обследованных. По данным анкетирования, обратились активно 24% респонденток с узловыми образованиями МЖ, 18,2% – с РМЖ и 14% – с ДДЗМЖ. Выявленные показатели подтверждают взаимосвязь низкой активности населения с недостаточными показателями скринингового охвата.

По данным И.В. Высоцкой и соавт. (2016 г.), самыми убедительными аргументами в пользу необходимости прохождения медицинского обследования МЖ являются рекомендации врачей – 77,8% случаев [10]. По данным анкетирования женщин, обследованных в МЦ «Белая роза» в 2018 г., только 7,0% пациенток моложе 40 лет и 15,6% респонденток старше 40 лет по месту жительства рекомендовано прохождение ежегодного осмотра МЖ. Осмотр МЖ и консультация маммолога рекомендованы врачами других специальностей 12% женщин с ДДЗМЖ, 40% – с узловыми образованиями и 23,3% – с РМЖ. Полученные результаты подтверждают литературные сведения, согласно которым в 32,5% случаев запущенность опухолевого процесса связана с недостаточной онкологической настороженностью врачей первичного приема [2, 5, 19].

В основе постановки диагноза и последующей тактики ведения пациенток с заболеваниями МЖ лежит совокупная оценка жалоб, данных анамнеза, объективного и инструментального исследований [3, 20, 21].

Согласно сведениям литературы, наиболее часто пациентки с заболеваниями МЖ предъявляют жалобы на боль в МЖ, наличие образований и уплотнений, выделения из сосков, появление дискомфорта в железах, связанного или нет с менструальным циклом, боли, реже в кабинет врача их приводят результаты самообследования [4, 7, 9].

Согласно данным анкетирования, среди женщин с I–II стадиями РМЖ у 38,0% отсутствовали жалобы на момент обращения. Самостоятельное обнаружение образования в МЖ послужило поводом для обращения к специалисту у 39,0%, ощущение дискомфорта и нагрубания в пораженной железе, чувство тяжести на стороне поражения без указания на локализованное образование и/или болевой синдром – у 23,0%. Среди бессимптомных пациенток при проведении пальпации врачом у 23,7% определялось опухолевое образование. Это подтверждает отсутствие навыков самообследования и обусловливает необходимость проведения обучения женщин методикам осмотра и пальпации МЖ. При запущенных стадиях РМЖ большинство предъявляли жалобы на деформацию железы (60,0%), изменения кожных покровов (20,0%), выделения из сосков отметили 10,0% респонденток, 10% обратились по поводу болевого синдрома.

При обращении на обследование 81,8% женщин с доброкачественными заболеваниями МЖ активно жалоб не предъявляли, однако при целенаправленном сборе анамнеза установлено, что отсутствие клинической симптоматики в действительности имело место лишь у 18% пациенток с диффузными дисплазиями и у 32,0% – с узловыми образованиями. В ходе беседы с врачом установлено, что 68,4% менструирующих женщин с доброкачественной дисплазией МЖ (ДДМЖ) на момент обращения к врачу отмечали жалобы на болезненность и нагрубание МЖ, усиливающиеся в II фазу менструального цикла, на протяжении более 12 мес, у 31,6% имели место патологические выделения из сосков на протяжении более 3 мес.

Данный факт свидетельствует о недостаточной информированности населения о симптомах заболеваний МЖ. В ходе опроса отмечено, что многие женщины воспринимали мастодинию как вариант нормы и не считали нужным обращаться по этому поводу к специалистам. Отечественными и зарубежными исследователями доказано, что масталгия является независимым значимым фактором риска РМЖ [6, 9, 11, 15], причем степень риска напрямую зависит от длительности симптоматики, значительно увеличиваясь при длительности болевого синдрома более 36 мес [4].

В группе женщин с верифицированным РМЖ жалобы на циклическую масталгию более 3 лет предъявляли 58%, что чаще, чем при диффузных (36,4%, $p \leqslant 0,005$) и узловых доброкачественных заболеваниях МЖ (10%, $p \leqslant 0,0001$). Частота масталгии, не связанной с менструальным циклом, во всех группах значительно ниже: 16% пациенток с РМЖ, 9% – с диффузными и 2% – узловыми формами ДДМЖ. При диффузных процессах наличие масталгии отмечалось чаще по сравнению с узловыми образованиями (68,4% против 32%, $p \leqslant 0,05$) и РМЖ (18%, $p \leqslant 0,001$).

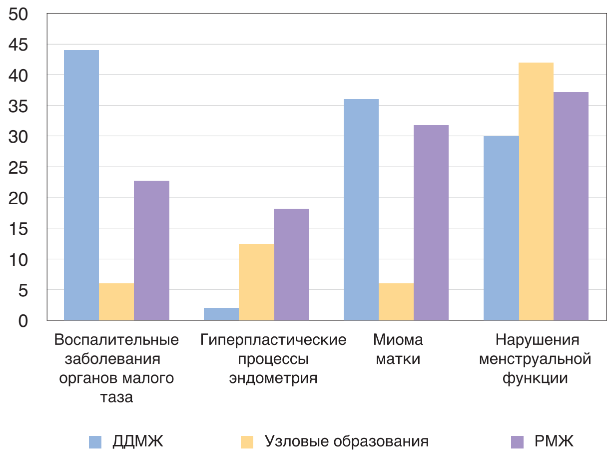
Локализованное уплотнение в МЖ послужило причиной обращения на обследование 50% пациенток с узловыми образованиями МЖ, 36% – с диффузной ДДМЖ и лишь 4% – с I стадией РМЖ, что достоверно реже по сравнению с доброкачественными процессами ($p \leqslant 0,0001$).

Серозные выделения из сосков отмечены у 14,0% женщин с РМЖ, 10,0% – с ДДЗМЖ и 4,0% пациенток с узловыми образованиями. Частота кровянистых выделений в группе с РМЖ и ДДЗМЖ достоверно не различалась (4,55 и 4,0% соответственно). Среди обследованных с галактореей сочетанные заболевания щитовидной железы (ЩЖ) отмечены у 50,0%, гиперпролактинемия – у 28,6% женщин. У пациенток с РМЖ заболевания ЩЖ диагностировались чаще, чем при ДДЗМЖ, – 56,8% против 24% ($p \leqslant 0,01$). Это согласуется с данными литературы, в которых указывается прямая зависимость между гиперпролактинемией и заболеваниями ЩЖ, требующими гормонального лечения [15, 22, 23].

Согласно данным отечественных и зарубежных исследователей, в своевременной диагностике ДДМЖ и РМЖ особое внимание уделяется формированию когорты женщин, у которых риск развития заболевания превышает популяционный [2, 9, 13, 15]. Формирование таких групп основано на оценке имеющихся факторов риска [6, 17]. Значимым фактором риска является генетическая предрасположенность (относительный риск – ОР>4). Мутации высокопенетрантных генов обусловливают 5–10% случаев РМЖ у женщин и 5–20% заболеваний РМЖ у мужчин [3]. По данным литературы, для наследственной формы РМЖ характерны первично-множественные поражения и манифестация процесса в молодом возрасте [4, 24]. Ряд исследователей подчеркивают значимость отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза в генезе ДДМЖ и РМЖ [25–27]. Наиболее значимыми факторами риска считают отсутствие родов и большой интервал между менархе и первыми родами. Есть мнение, что увеличение числа родов снижает риск РМЖ, но не все исследования это подтверждают. Данные о влиянии искусственного прерывания беременности на риск развития РМЖ неоднозначны. По мнению V. Beral и соавт., причинно-следственной связи между искусственным абортом и повышением риска РМЖ не выявлено [28]. Однако по данным других исследователей, наличие абортов, особенно до первых родов, приводит к повышению риска РМЖ [29]. Анализ 53 эпидемиологических исследований показал, что курение связано с повышением риска развития РМЖ только среди женщин, употребляющих алкоголь [30, 31]. К факторам риска также относят нерегулярность половой жизни, отсутствие грудного вскармливания, травмы МЖ, перенесенные маститы, нарушения менструального цикла и предменструальный синдром [2, 6, 13, 17].

Доли нерожавших среди респонденток с РМЖ, узловыми образованиями и ДДМЖ достоверно не различались, составив соответственно 16,3, 12,0 и 8,0%. Более 3 родов имели 14,0% женщин с узловыми и 10,0% с диффузными заболеваниями. Более 2 абортов в анамнезе отмечено у большинства респонденток с РМЖ (72%) и 54% женщин с узловыми образованиями. При диффузных доброкачественных процессах аналогичный показатель ниже (38%, $p \leqslant 0,01$) по сравнению с РМЖ. Отсутствие лактации чаще отмечено у женщин с РМЖ (56%), чем у пациенток с узловыми (30,0%, $p \leqslant 0,05$) и диффузными доброкачественными заболеваниями (16%, $p \leqslant 0,001$). Частота нерегулярной по-

Рис. 1. Сочетанные гинекологические заболевания при ДЗМЖ и РМЖ.
Fig. 1. Gynecological comorbidities in patients with DBBD and BC.



ловой жизни достоверно не различалась в анализируемых группах.

Злокачественные опухоли МЖ у родственников диагностированы у 24% респонденток с РМЖ, 10% – с ДДМЖ и 22% – с узловыми заболеваниями. Анамнез во всех группах чаще отягощен по материнской линии, чем по линии отца: при РМЖ 20% против 4%, при ДДМЖ – 8% против 2%, при узловых – 18% против 4% соответственно. Доброкачественные заболевания МЖ у родственников отмечены у большинства респонденток с РМЖ – 69,8%. При доброкачественных заболеваниях доля таких респонденток достоверно ниже: 30% при узловых и 18,0% при диффузных процессах ($p \leqslant 0{,}001$). Операции на МЖ и травмы МЖ отмечены в анамнезе у 16 и 28% респонденток соответственно. Их частота при РМЖ, диффузных и узловых процессах достоверно не различалась. Среди респонденток с РМЖ доля курящих составила 41,8%, что несколько выше по сравнению с пациентками с ДДЗМЖ – 26% ($p \geqslant 0{,}05$) и достоверно выше, чем при узловых заболеваниях, – 12% ($p \leqslant 0{,}01$).

Многие исследователи отмечают высокую частоту сочетания заболеваний МЖ с гинекологическими болезнями [2, 4, 31, 32]. По данным литературы, пролиферативные процессы в МЖ наиболее часто (в 69–95% случаев) развиваются у больных с миомой матки. Прогнозируемый на 5 лет риск развития РМЖ у таких пациенток превышает популяционный риск пациенток по критериям модели Гейла и сопоставим с 5-летним риском у больных РМЖ, что позволяет отнести данную категорию женщин в группу повышенного риска [25].

Мастодиния сочеталась с воспалительными заболеваниями органов малого таза (цервициты, аднекситы, эндометриты) у 44,0% женщин с диффузными ДДМЖ, 22,7% – с РМЖ и 6% респонденток – с узловыми формами ДДЗМЖ. Сочетанные гиперпластические процессы эндометрия отмечены у 18,2% женщин с РМЖ и 12,5% с ДДЗМЖ, при узловых образованиях диагностировались достоверно реже – 2% ($p \leqslant 0{,}05$). Миома матки у женщин с ДДЗМЖ и РМЖ диагностирована значительно чаще (у 36 и 31,8% соответственно) по сравнению с пациентками с узловыми образованиями (6%, $p \leqslant 0{,}001$). Нарушения менструальной функции отмечены у 37,2% респонденток при РМЖ, их частота и структура не имели взаимосвязи со стадией опухолевого процесса и размерами образования. При диффузных ДДМЖ у 30,0% женщин до 40 лет и 14% респонденток в перименопаузе диагностированы изменения менструального цикла. Среди женщин с узловыми формами заболеваний МЖ частота нарушений менструальной функции составила 42,0% и достоверно не различалась при различных нозологических формах (киста, фиброаденома), в зависимости от количества образований (единичное или множественные) и их размеров (до 1 см и более). Всего 8,0% респонденток связывали наличие ДДЗМЖ с приемом комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Полученные данные представлены на рис. 1.

Полученные результаты согласуются с литературными сведениями о влиянии изменения синтеза и метаболизма эстрогенов и прогестерона на риск развития РМЖ [3, 32, 33], подтверждая единство патогенеза РМЖ, рака эндометрия и рака яичников, обусловленных нарушениями пролиферации, воспалительной реакцией при неадекватном гормональном и иммунном контроле, сочетанием эндокринно-обменных нарушений с генетической предрасположенностью.

Метаанализ 13 проспективных когортных исследований КОК не выявил значимого повышения риска РМЖ. Появление клинической симптоматики со стороны МЖ при приеме КОК зависит от типа гестагенов, входящих в состав контрацептивов, и связано с их воздействием на рецепторы МЖ [33, 34]. По мнению некоторых врачей, назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) является фактором риска развития РМЖ, однако в настоящее время достоверно оценить влияние МГТ на развитие РМЖ затруднительно, поскольку применяемые препараты отличаются по составу, форме введения и дозировке компонентов. Влияние использования МГТ на смертность от РМЖ не доказано [35]. В настоящее время проводятся исследования корреляции применения низко- и ультранизкодозированных препаратов МГТ с различными молекулярными подтипами РМЖ и их оценка как кофактора или самостоятельного фактора риска РМЖ [33].

Среди пациенток МЦ «Белая роза» МГТ использовали 1,7% опрошенных, в том числе в группе с ДДЗМЖ – 2,0%, с узловыми образованиями – 1,6%, с РМЖ – 0,4%. МГТ в анамнезе отмечена еще у 2% пациенток с РМЖ, во всех случаях более 5 лет. Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что обоснованное применение МГТ оказывает значительно менее выраженное повышение риска развития РМЖ по сравнению с ожирением, нарушением гормонального гомеостаза и употреблением алкоголя [9, 35].

Особого внимания заслуживает тот факт, что 1/2 респонденток начали прием заместительной терапии без предварительного обследования и консультации врача. Регулярное обследование, в том числе клинический осмотр МЖ и ММГ, среди применяющих МГТ подтвердили менее 1/2 (40,0%) женщин. Это демонстрирует низкую медицинскую грамотность населения и подтверждает необходимость повышения информированности женщин о принципах использования и методах контроля при применении гормональной терапии.

Аномальные кольпоскопические картины отмечены у 54,6% пациенток с РМЖ, что чаще, чем при доброкачественных заболеваниях: 12,8% – при диффузных и 19,5% – при узловых ($p \leqslant 0{,}05$), высокоатипичные цитограммы отмечены только у 3,5% женщин с РМЖ. Доли пациенток с низкоатипичными цитологическими заключениями достоверно не различались при РМЖ, ДДМЖ и узловых заболеваниях МЖ: частота ASCUS при РМЖ составила 9,3%, при ДДМЖ – 10,2%, при узловых заболеваниях – 12,1%; LSIL диагностирована у 5,8, 2,6 и 4,9% женщин соответственно. Это подтверждает данные о высокой частоте сочетания заболеваний МЖ и тяжелых поражений цервикального эпителия [36].

Отечественные и зарубежные исследователи относят эндокринные нарушения к факторам высокого риска онкологических заболеваний и ДДМЖ (рис. 2) [4, 8, 37]. Сочетанные эндокринопатии наиболее часто диагностированы у пациенток с РМЖ. В их структуре лидировал сахарный диабет – 72%, патология ЩЖ – у 55,8%, ожирение – у 41,9%. При ДДМЖ частота эндокринопатий ниже: сахарный диабет – у 36% ($p \leqslant 0{,}01$), заболевания ЩЖ – 24% ($p \leqslant 0{,}01$), ожирение – 8% обследованных ($p \leqslant 0{,}001$).

Погрешности в оформлении медицинской документации могут приводить к неадекватной оценке факторов риска и диагностическим ошибкам. При ретроспективном анализе первичной документации выявлено, что наличие факторов риска отмечено в амбулаторных картах у 22,0% обследованных с ДДМЖ и 10,5% пациенток с РМЖ. У 76% пациенток с узловыми заболеваниями МЖ в записи консультативного приема онколога отсутствовали данные о сопутствующей гинекологической патологии и репродуктивном анамнезе.

Предложен ряд инструментов для оценки степени индивидуального риска развития РМЖ. Наиболее распространена модель Gail, на основе которой разработаны компьютерные программы для расчета риска инвазивного РМЖ, и Американским онкологическим обществом выделено 6 категорий лиц повышенного риска РМЖ. Показатель 5-летнего прогнозируемого риска РМЖ более 1,7 расценивают как порог для применения рискснижающих стратегий [25, 38].

Инструментальная диагностика заболеваний МЖ чаще всего основывается на данных ММГ и УЗИ [2, 3, 10]. По мнению большинства исследователей, пальпация не соответствует требованиям, предъявляемым к методикам, позволяющим обеспечить диагностику ранних форм РМЖ, поскольку размер опухоли, который можно определить пальпаторно, превышает 1 см [12, 32, 38], а эффективности терапии РМЖ в 94–98% в 2/3 случаев удается достигнуть при непальпируемых опухолях [1, 5]. Исходя из выявленных закономерностей Американское онкологическое общество не рекомендует рассматривать клиническое исследование груди в качестве метода ранней диагностики и скрининга [20]. Однако существует и противоположная точка зрения, согласно которой скрининг клиническим обследованием МЖ внес основной вклад в снижение смертности [39]. Чувствительность клинического обследования МЖ при ранних стадиях и в молодом возрасте ниже по сравнению со старшими возрастными группами и распространенными стадиями процесса [2, 3, 18].

В нашем исследовании ни у одной из пациенток с РМЖ in situ и у 82,3% женщин с РМЖ I стадии опухоль пальпаторно не определялась. Информативность пальпации при распространенных стадиях опухолевого процесса достоверно выше, составляя 57,9% при II и 94% – при III–IV стадиях болезни. Следует отметить, что значимость пальпации зависит от методологии выполнения процедуры. Установлен определенный порядок объективного обследования МЖ, разработан протокол осмотра, предусматривающий в том числе графическое обозначение выявленной патологии [10, 11]. В амбулаторных картах лишь у 34% женщин с заболеваниями МЖ осмотр оформлен с использованием протокола, данные инструментальных методов обследования внесены у 12% женщин, описание лимфатических узлов запротоколировано у 3%.

Маммографическая диагностика – один из ведущих методов выявления РМЖ. Основным достоинством метода является возможность диагностики ранних форм заболевания, включая минимальные и непальпируемые. Чувствительность ММГ в диагностике РМЖ составляет 77–95%, специфичность – 94–97% [3], для доброкачественных заболеваний чувствительность метода составляет 85–87%, специфичность – 91–92% [11]. Существенным недостатком метода является его низкая чувствительность у женщин с преобладанием железистой ткани в структуре желез.

У женщин моложе 40 лет основным методом диагностики заболеваний МЖ является УЗИ, которое может применяться в качестве уточняющего после выполнения рентгеновского исследования после 40 лет при высокой плотности МЖ [40, 41]. Основными преимуществами УЗИ являются высокая информативность, отсутствие лучевой нагрузки, высокая пропускная способность, доступность, лучшая визуализация объемных образований при плотном железистом фоне, возможность многократного повторения [2, 6]. Чувствительность УЗИ в дифференциальной диагностике доброкачественных и ЗНО МЖ составляет 95,0–98,4%, специфичность – 42–59%. [40]. Применение соноэластографии увеличивает показатели чувствительности и специфичности УЗИ для диагностики РМЖ [41].

Рис. 2. Сопутствующая эндокринная патология у пациенток с ЗМЖ.
Fig. 2. Endocrine comorbidities in patients with BC.

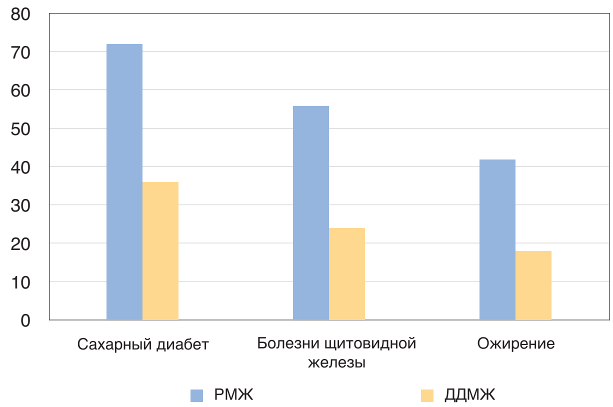
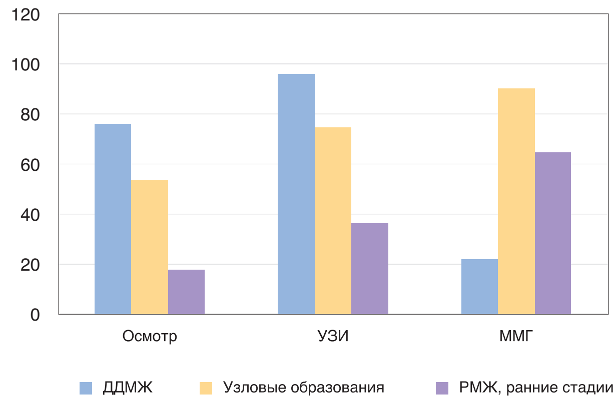


Рис. 3. Диагностическая эффективность различных методов при различных нозологических формах патологии МЖ.
Fig. 3. Diagnostic effectiveness of various methods for various nosological units of breast diseases.



Согласно анализу первичной документации, среди пациенток с РМЖ I стадии заболевание в 79,5% случаев заподозрено на основании инструментальных методов диагностики. Информативность рентгеновской ММГ выше, чем сонографического исследования: 64,7% против 36,3% ($p \leqslant 0,001$). Полученные результаты согласуются с данными Н.И. Рожковой и соавт. о превалирующей роли ММГ в диагностике ранних форм РМЖ [2]. Большинству женщин с ДДМЖ диагноз поставлен на основании данных сонографического исследования (96%), реже – по результатам физикального осмотра (76,0%; $p \leqslant 0,05$), значительно реже – по данным ММГ (22%; $p \leqslant 0,001$). У 66,7% обследованных с фиброзно-кистозной мастопатией размеры наиболее крупных кистозных образований не превышали 1 см, кисты более 1 см на фоне диффузных изменений диагностировались значительно реже – у 16,7% ($p \leqslant 0,001$). При ММГ наличие кист на фоне диффузной фиброзно-кистозной мастопатии отмечено только у 12% обследованных, во всех случаях при размерах образования более 1 см. У 90,2% пациенток с узловыми формами заболеваний МЖ образования обнаружены при ММГ, у 74,6% – при УЗИ ($p \leqslant 0,05$), на основании физикального осмотра – у 53,65% обследованных ($p \leqslant 0,05$ по сравнению с УЗИ; $p \leqslant 0,001$ по сравнению с ММГ). Информативность различных диагностических методик при доброкачественных и злокачественных заболеваниях МЖ представлена на рис. 3.

Группа пациенток с рентгенологическим заключением BI-RADS 3 является наиболее сложной, так как не позволяет однозначно решить вопрос о дальнейшей тактике ведения [2, 40]. Для проведения дифференциальной диагностики у таких женщин рекомендуется выполнение УЗИ

МЖ с последующим динамическим наблюдением в течение 6 мес, принятие решения о пункционной биопсии [10, 11, 41].

При проведении комплексного обследования для оценки состояния МЖ у женщин старше 35 лет в МЦ «Белая роза» использованы оба метода инструментального исследования. Заключения оформлены на основании стандартизированной рентгенологической шкалы BI-RADS и ее сонографического аналога (US-BI-RADS). Среди пациенток с заболеваниями МЖ у большинства обследованных установлено заключение BI-RADS 2 (76,5%), категории 3 и 4 диагностировались достоверно реже (у 12,7 и 10,8% соответственно, $p \leqslant 0{,}01$). При проведении сонографии с соноэластографией у 77,8% женщин с BI-RADS 3 обнаружены изменения, характерные для доброкачественных процессов, что позволило рекомендовать им динамическое наблюдение. Всего 22,8% пациенток выставлено заключение US-BI-RADS 4–5, послужившее основанием для выполнения пункционной биопсии. Полученные результаты подтверждают значимость сонографического исследования в дифференциальной диагностике очаговых образований, позволяющего избежать необоснованных консультаций онколога и инвазивных манипуляций.

Важным фактором риска развития злокачественного процесса является высокая рентгенологическая плотность ткани МЖ. Риск развития РМЖ в 4 раза превышает таковой у женщин с низкой плотностью, а визуализация опухолей малых размеров на фоне высокой плотности затруднена [42, 43]. Заключение BI-RADS 0 по ММГ выставлено 3,4% обследованных. После сонографии у 79,4% из них диагностирована диффузная ДДМЖ, у 11,8% – фиброаденомы, у 5,8% – фибромы, 2,9% направлены на дообследование для верификации диагноза.

Заключение

Необходима коррекция мер вторичной профилактики РМЖ, включающая в себя формирование, учет и динамическое наблюдение когорты женщин, имеющих высокую степень риска РМЖ.

Комплексное обследование органов репродуктивной системы, включающее оценку факторов риска, сочетанное применение маммографического и сонографического методов обследования, позволяет повысить точность первичной и дифференциальной диагностики, избежать необоснованных инвазивных вмешательств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2018 (in Russian)].*
2. *Радзинский В.Е. Молочные железы и гинекологические болезни. 2-е изд. М.: Status Praesens, 2017 [Radzinskii V.E. Breasts and gynecological diseases. 2nd Ed. Moscow: Status Praesens, 2017 (in Russian)].*
3. *Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Маммология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Mammology: a national guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian)].*
4. *Рожкова Н.И., Каприн А.Д. Профилактика – приоритет клинической маммологии. М.: СИМК, 2016 [Rozhkova N.I., Kaprin A.D. Prevention is a priority in clinical mammology. Moscow: SIMK, 2016 (in Russian)].*
5. *Кедрова А.Г. Онкорасслабленность. Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2017; 3: 149–51 [Kedrova A.G. Onkorasslablennost'. Status Praesens. Ginekologiia, akusherstvo, besplodnyi brak. 2017; 3: 149–51 (in Russian)].*
6. *Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 11 (4): 58–70 [Bespalov V.G., Travina M.L. Fibrozno-kistoznaia bolezn' i risk raka molochnoi zhelezy (obzor literatury). Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2015; 11 (4): 58–70 (in Russian)].*
7. *Мусина Е.В., Коган И.Ю. Мастопатия: патогенез и возможность коррекции. Акушерство и гинекология. 2016; 10: 33–8 [Musina E.V., Kogan I.Iu. Mastopatiia: patogenez i vozmozhnost' korrektsii. Akusherstvo i ginekologiia. 2016; 10: 33–8 (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2016.10.33-8*
8. *Андреева Е.Н., Рожкова Н.И., Соколова Д.А. Доброкачественные дисплазии молочных желез: патогенетический вектор лечения. Обзор исследований, клинические рекомендации: информационный бюллетень. М.: Status Praesens, 2016 [Andreeva E.N., Rozhkova N.I., Sokolova D.A. Benign mammary dysplasias: pathogenetic vector of treatment. Research Review, Clinical Guidelines: Fact Sheet. Moscow: Status Praesens, 2016 (in Russian)].*
9. *Хамошина М.Б., Паренкова И.А. Не игнорировать мастопатию – не допускать рака. Новый вектор тактики при мастопатии: активная профилактика: информационное письмо. М.: Status Praesens, 2016 [Khamoshina M.B., Parenkova I.A. Do not ignore mastopathy – prevent cancer. A new vector of tactics for mastopathy: active prevention: information letter. Moscow: Status Praesens, 2016 (in Russian)].*
10. *Высоцкая И.В., Летягин В.П., Черенков В.Г. и др. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016; 12 (3): 43–52 [Vysotskaia I.V., Letiagin V.P., Cherenkov V.G., et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva onkomammologov po profilaktike raka molochnoi zhelezy, differentsial'noi diagnostike, lecheniiu predopukholevykh i dobrokachestvennykh zabolevanii molochnykh zhelez. Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2016; 12 (3): 43–52 (in Russian)].*
11. *Захарова Н.А., Семиглазов В.Ф., Манихас Г.М. Клинические рекомендации РООМ по скринингу рака молочной железы. М., 2015. [Zakharova N.A., Semiglazov V.F., Manikhas G.M. Clinical guidelines of the ROAM for breast cancer screening. Moscow, 2015 (in Russian)].*
12. *Rojas K, Stuckey P. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. Clin Obstet Gynecol 2016; 59 (4): 651–72.*
13. *Бурчаков Д.В. Новые и модифицируемые факторы риска заболеваний молочной железы. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2017; 2: 22–7 [Burchakov D.V. Novye i modifitsiruemye faktory riska zabolevanii molochnoi zhelezy. Effektivnaia farmakoterapiia. Akusherstvo i ginekologiia. 2017; 2: 22–7 (in Russian)].*
14. *Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Панферова Е.В. и др. Заболеваемость раком молочной железы женского населения Иркутской области. Факторы риска. Сибирский онкологический журнал. 2012; 5: 12–7 [Pisareva L.F., Boiarkina A.P., Panferova E.V., et al. Zabolevaemost' rakom molochnoi zhelezy zhenskogo naseleniia Irkutskoi oblasti. Faktory riska. Sibirskii onkologicheskii zhurnal. 2012; 5: 12–7 (in Russian)].*
15. *Lacey JV Jr, Kreimer AR, Buys SS, et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. BMC Cancer 2009; 9: 84.*
16. *Чиссов В.И., Солодкий В.А., Пак Д.Д. и др. Скрининг рака молочной железы: история и перспективы. Онкология. 2013; 2: 46–51 [Chissov V.I., Solodkii V.A., Pak D.D., et al. Skrining raka molochnoi zhelezy: istoriia i perspektivy. Onkologiia. 2013; 2: 46–51 (in Russian)].*
17. *Семиглазов В.Ф., Мерабишвили В.М., Семиглазов В.В. и др. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2017; 3 (63): 375–84 [Semiglazov V.F., Merabishvili V.M., Semiglazov V.V., et al. Epidemiologiia i skrining raka molochnoi zhelezy. Voprosy onkologii. 2017; 3 (63): 375–84 (in Russian)].*
18. *Комарова Л.Е. Маммографический скрининг (состояние вопроса и перспективы). Рос. онкол. журн. 2015; 20 (4): 9–15. [Komarova L.E. Mammograficheskii skrining (sostoianie voprosa i perspektivy). Ros. onkol. zhurn. 2015; 20 (4): 9–15 (in Russian)].*
19. *Семикопенко В.А. Стратегия и контра-версии скрининга доброкачественных заболеваний и рака молочной железы. Исследования и*

практика в медицине. 2017; S2: 83 [Semikopenko V.A. Strategiia i kontra-versii skriningа dobrokachestvennykh zabolevanii i raka molochnoi zhelezy. Issledovaniia i praktika v meditsine. 2017; S2: 83 (in Russian)].

20. *Practice Bulletin No. 164 Summary: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders. Obstet Gynecol 2016; 127 (6): 1181–3.*
21. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., et al. Gynecology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].*
22. *Мельниченко Г.А.,Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. Проблемы эндокринол. 2013; 6: 19–26 [Mel'nichenko G.A., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po giperprolaktinemii: klinika, diagnostika, differentsial'naia diagnostika i metody lecheniia. Problemy endokrinol. 2013; 6: 19–26 (in Russian)].*
23. *Prinzi N, Baldini E, Sorrenti S, et al. Prevalence of breast cancer in thyroid diseases: results of across-sectional study of 3,921 patients. Breast Cancer Res Treat 2014; 144 (3): 683–8.*
24. *Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. JAMA 2015; 314 (15): 1599–614. DOI: 10.1001/jama.2015.12783*
25. *Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 1989; 81: 1879–86.*
26. *Li CI, Malone KE, Daling JR, et al. Timing of menarche and first fullterm birth in relation to breast cancer risk. Am J Epidemiol 2008; 167 (2): 230–9.*
27. *Kauppila A, Kyyronen P, Hinkula M, Pukkala E. Birth interval sand breast cancer risk. Br J Cancer 2009; 101 (7): 12113–7.*
28. *Beral V, Bull D, Doll R, et al. Collaborative Groupon Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83,000 women with breast cancer from 16 countries. Lancet 2004; 363 (9414): 1007–16.*
29. *Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 434: induced abortion and breast cancer risk. Obst Gynecol 2009; 113 (6): 1417–8.*
30. *Andersen ZJ, Jørgensen JT, Grøn R, et al. Active smoking and risk of breast cancer in a Danish nurse cohort study. BMC Cancer 2017; 17 (1): 556. DOI: 10.1186/s12885-017-3546-4*
31. *Gaudet MM, Carter BD, Brinton LA, et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. Int J Epidemiol 2017; 46 (3): 881–93. DOI: 10.1093/ije/dyw288*
32. *Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.П., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: Медпрактика-М, 2011 [Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanian A.P., Muizhnek E.L. Hyperplastic processes of the organs of the female reproductive system: theory and practice. Moscow: Medpractica-M, 2011 (in Russian)].*
33. *Протасова А.Э., Юренева С.В., Вандеева Е.Н. Менопаузальная гормональная терапия и факторы риска развития рака молочной железы. Гинекология. 2017: 3 [Protasova A.E., Yureneva S.V., Vandeeva E.N. Menopausal hormone therapy and risk factors of breast cancer development. Gynecology. 2017: 3 (in Russian)].*
34. *Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013; 22 (11): 1931–43.*
35. *Сметник В.П., Коновалова В.Н. Заместительная гормонотерапия и риск рака молочных желез у женщин в постменопузе: анализ некоторых эпидемиологических исследований. Рос. онкол. журн. 2011; 2: 53–6 [Smetnik V.P., Konovalova V.N. Zamestitel'naia gormonoterapiia i risk raka molochnykh zhelez u zhenshchin v postmenoprize: analiz nekotorykh epidemiologicheskikh issledovanii. Ros. onkol. zhurn. 2011; 2: 53–6 (in Russian)].*
36. *Аминодова И.П., Лапочкина Н.П. Комплексная терапия и реабилитация пациенток с сочетанной патологией молочных желез и дисплазией шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014; 4: 68–70 [Aminodova I.P., Lapochkina N.P. Kompleksnaia terapiia i reabilitatsiia patsientok s sochetannoi patologiei molochnykh zhelez i displaziei sheiki matki. Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2014; 4: 68–70 (in Russian)].*
37. *Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer – Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med 2016; 375 (8): 794–8. DOI: 10.1056/NEJMsrl606602*
38. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2014; 1.*
39. *Ciatto S, del Turco RM, Catarzi S, et al. Causes of breast cancer misdiagnosis at physical examination. Neoplasma 1991; 38 (5): 523–31.*
40. *Гарифуллова Ю.В. Лучевые методы диагностики доброкачественных заболеваний молочных желез. Практ. медицина. 2017; 7 [Garifullova Iu.V. Luchevye metody diagnostiki dobrokachestvennykh zabolevanii molochnykh zhelez. Prakt. meditsina. 2017; 7 (in Russian)].*
41. *Якобс О.Э., Рожкова Н.И., Каприн А.Д. Возможности соноэластографии при дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся скоплением микрокальцинатов. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017: 1 [Iakobs O.E., Rozhkova N.I., Kaprin A.D. Vozmozhnosti sonoelastografii pri differentsial'noi diagnostike zabolevanii molochnoi zhelezy, soprovozhdaiushchikhsia skopleniem mikrokal'tsinatov. Akusherstvo i ginekologiia: novosti, mneniia, obuchenie. 2017: 1 (in Russian)].*
42. *Hooley RJ. Breast density legislation and clinical evidence. Radiol Clin North Am 2017; 55 (3): 513–26. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.12.006. PMID: 28411677*
43. *Корженкова Г.П.Диагностическое значение категорий BI-RADS в ведении пациенток с доброкачественной патологией молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016; 12 (4): 10–6 [Korzhenkova G.P. Diagnosticheskoe znachenie kategorii BI-RADS v vedenii patsientok s dobrokachestvennoi patologiei molochnykh zhelez. Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2016; 12 (4): 10–6 (in Russian)].*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Аминодова Изабелла Петровна – канд. мед. наук, глав. врач АНО «МЦ „Белая роза“», науч. сотр. ФГБНУ «ННИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», ассистент каф. акушерства и гинекологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО ИвГМА. E-mail: aminodovsi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0017-2836

Перминова Елизавета Васильевна – врач АНО «МЦ „Белая роза“». ORCID: 0000-0002-3467-8202

Izabella P. Aminodova – Cand. Sci. (Med.), Medical Center "White Rose", Semashko National Reserch Institute of Public Health, Ivanovo State Medical Academy. E-mail: aminodovsi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0017-2836

Elizaveta V. Perminova – doctor, Medical Center "White Rose". ORCID: 0000-0002-3467-8202

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.10.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200642

Оригинальная статья

Комплексный подход к ведению пациенток с гиперплазией эндометрия и метаболическим синдромом

И.А. Лапина✉, Ю.Э. Доброхотова, Л.А. Озолиня, Т.Г. Чирвон, В.В. Таранов
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
✉doclapina@mail.ru

Аннотация

Несмотря на достигнутые успехи в лечении гиперпластических процессов эндометрия, некоторые вопросы, касающиеся терапии этих заболеваний, не решены окончательно, особенно при наличии метаболического синдрома (МС). Ожирение оказывает значительное влияние на фармакокинетику многих лекарственных препаратов, способствуя уменьшению эффективности гормональной терапии за счет нарушения связывания, абсорбции и метаболизма. Актуальной проблемой является совершенствование этиопатогенетических подходов к терапии гиперплазии эндометрия (ГЭ).

Цель. Оптимизация тактики ведения пациенток с ГЭ и МС.

Материалы и методы. В исследование включены 50 женщин с верифицированным диагнозом «рецидивирующая ГЭ» (РГЭ). В качестве контрольного значения взят индекс массы тела, равный 25,0 кг/м^2, и выделены две подгруппы – с нормальной массой тела и с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени. Лечение с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) осуществлялось в следующем режиме: внутримышечное введение препарата в дозе 3,75 мг 1 раз в 4 нед с оценкой результатов через 3 и 6 мес. В ходе исследования нами оценены метаболические показатели, параметры системы гемостаза и фибринолиза до начала и во время терапии. Исходные исследуемые показатели сравнивались с показателями контрольной группы здоровых женщин без гиперпластических процессов эндометрия и избыточной массы тела (n=24), а также пациенток контрольной группы с МС (n=24). Также проанализировано действие глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкогликан сульфата на параметры системы гемостаза, фибринолиза и другие показатели пациенток с МС.

Результаты. Гормональное лечение РГЭ без атипии с помощью аГнРГ благоприятно влияет на динамику клинических проявлений, что подтверждается данными ультразвукового и гистологического исследований, и не вызывает резкого прокоагулянтного сдвига, вне зависимости от массы тела пациенток.

Заключение. Полученные нами результаты позволяют аГнРГ быть препаратами выбора при лечении РГЭ у пациенток с избыточной массой тела, так как обладают достаточно безопасным и эффективным воздействием. Необходимо помнить о комплексном подходе к ведению пациенток данной группы и осуществлять профилактику эндотелиальной дисфункции ввиду высокого риска осложнений для потенциирования благоприятного воздействия на гемостазиологические и метаболические параметры, что заслуживает более углубленного изучения данной проблемы.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, лечение, профилактика, ожирение, метаболический синдром, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

Для цитирования: Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Озолиня Л.А. и др. Комплексный подход к ведению пациенток с гиперплазией эндометрия и метаболическим синдромом. Гинекология. 2021; 23 (1): 55–61. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200642

Original Article

An integrated approach to the management of patients with endometrial hyperplasia and metabolic syndrome

Irina A. Lapina✉, Yulia E. Dobrokhotova, Lyudmila A. Ozolinya, Tatiana G. Chirvon, Vladislav V. Taranov
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉doclapina@mail.ru

Abstract

Despite the achieved success in the treatment of endometrial hyperplasia processes, some issues related to the treatment of these diseases have not been completely resolved, especially in the presence of metabolic syndrome.

Aim. To optimize the management of patients with endometrial hyperplasia and metabolic syndrome.

Materials and methods. The study included 50 women with a verified diagnosis of recurrent endometrial hyperplasia. As a control value, a BMI of 25.0 kg/m^2 was taken, two subgroups were identified – with normal body weight and with overweight and obesity of the 1st degree. Treatment with GnRH was carried out in the following regimen: intramuscular injection of the drug at a dose of 3.75 mg once every 4 weeks with an assessment of the results after 3 and 6 months. In the course of the study, we assessed metabolic parameters, parameters of the hemostasis and fibrinolysis system before and during therapy. The baseline studied parameters were compared with the control group of healthy women without endometrial hyperplastic processes and overweight as well as patients of the control group with metabolic syndrome.

Results. Hormonal treatment of recurrent endometrial hyperplasia without atypia using GnRH a positive effect on the dynamics of clinical manifestations, which is confirmed by the data of ultrasound and histological research methods and does not cause a sharp procoagulant shift, regardless of the patient's body weight.

Conclusion. Our results allow GnRH to be the drugs of choice in the treatment of endometrial hyperplasia in overweight patients, since they have a fairly safe and effective effect. It is necessary to remember about an integrated approach to patient management and to carry out the prevention of endothelial dysfunction in this group of patients due to the high risk of complications to potentiate a beneficial effect on hemostasiological and metabolic parameters.

Key words: endometrial hyperplasia, treatment, prevention, obesity, metabolic syndrome, gonadotropin-releasing hormone

For citation: Lapina I.A., Dobrokhotova Yu.E., Ozolinya L.A., et al. An integrated approach to the management of patients with endometrial hyperplasia and metabolic syndrome. Gynecology. 2021; 23 (1): 55–61. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200642

Введение

Метаболический синдром (МС) является важным компонентом в инициации и прогрессировании гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) [1]. Доминирующая роль в развитии гиперэстрогении и, как следствие, гиперплазии эндометрия (ГЭ) принадлежит нарушениям жирового обмена. В жировой ткани происходит внегонадный синтез эстрона путем ароматизации андростендиона, а накопление эстрогенов в жировой ткани приводит к увеличению «эстрогенного пула» в организме, что может нарушать регуляцию роста, трансформации и стимулировать развитие ГПЭ [2].

Накопление висцерального жира является маркером инсулинорезистентности и предрасполагает к развитию нарушений, связанных с хронической гиперинсулинемией [3].

Таблица 1. Сочетание гиперпластических процессов в матке в основной группе
Table 1. Combination of hyperplastic processes in the uterus in the main group

Процесс	ИМТ<25,0 (n=25)		ИМТ>25,0 (n=25)	
	абс.	%	абс.	%
РГЭ без атипии	15	60	14	56
РГЭ без атипии и аденомиоз	4	16	6	24
РГЭ без атипии и миома матки малых размеров	4	16	4	16
РГЭ без атипии, аденомиоз и миома матки малых размеров	2	8	1	4

Инсулин является одним из факторов, опосредующих влияние изменений массы тела на продукцию и метаболизм эстрогенов. При гиперинсулинемии отмечается подавление синтеза в печени глобулинов, связывающих половые гормоны, и, как следствие, отмечается повышение содержания в крови свободного эстрадиола [4].

Кроме того, вследствие инсулинорезистентности и ожирения повышается риск развития эндотелиальной дисфункции, потери эластичности стенок артерий, атеросклероза и кальциноза коронарных сосудов [5].

Ряд проведенных нами исследований показывает, что наличие избыточной массы провоцирует напряженную прокоагулянтную активность, повышая риски тромботических осложнений, что также необходимо учитывать при определении тактики ведения этих пациенток. Значение эндотелиальной дисфункции в прогрессировании осложнений МС неоспоримо. Есть данные об увеличении содержания маркеров эндотелиальной дисфункции (сосудистого эндотелиального фактора роста, матриксных металлопротеиназ), а также изменении гемостазиологических показателей по сравнению с контрольными группами [6]. Помимо этих изменений ГЭ сама по себе ассоциирована с повышением коагуляционного потенциала, вероятно, в ответ на аномальное маточное кровотечение.

Эндотелиальная дисфункция требует проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию нарушений и профилактику возможных осложнений. Известно, что гликопротеины и гликозаминогликаны, определяющие структуру гликокаликса, играют основную роль в поддержании целостности эндотелия.

Несмотря на довольно медленное прогрессирование и низкую частоту малигнизации ГЭ без атипии, риск рака эндометрия значительно возрастает при наличии избыточной массы тела и ожирения, что является дополнительным фактором риска у данной группы женщин и требует лечения.

Согласно ряду исследований коррекция метаболических нарушений, в том числе эндотелиальной дисфункции, у больных с ГПЭ в сочетании с МС способствует снижению риска развития рака эндометрия [4], что также диктует необходимость комплексного подхода.

МС неблагоприятно воздействует на реализацию терапевтической эффективности гормонального лечения, что требует тщательного анализа корреляционной взаимосвязи между метаболическими и гемостатическими нарушениями с целью грамотного ведения пациенток с ГЭ.

По мнению ряда авторов, ожирение оказывает значительное влияние на фармакокинетику многих лекарственных препаратов, способствуя уменьшению эффективности терапии за счет нарушения связывания, абсорбции и метаболизма [6–10].

К числу ведущих групп гормональных препаратов системного действия для лечения ГПЭ относятся прогестагены, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (аГнРГ), ингибиторы гонадолиберина, комбинированные эстроген-гестагенные препараты, а в ряде случаев и антиэстрогены [11–15].

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в лечении ГПЭ, вопросы, касающиеся этиопатогенетической терапии этих заболеваний, не решены.

Цель исследования – оптимизировать тактику ведения пациенток с ГЭ и МС.

Материалы и методы

В исследование включены 50 женщин с верифицированным диагнозом «рецидивирующая ГЭ» (РГЭ). Предварительный анализ индекса массы тела (ИМТ) среди пациенток с ГЭ показал высокий уровень варьирования этого показателя от 17,8 до 34 кг/м². В качестве контрольного значения взят ИМТ, равный 25,0, и в зависимости от него выделены две подгруппы – с нормальной массой тела (ИМТ менее 25,0 кг/м²) и с избыточной массой тела (ИМТ более 25,0 и менее 34,0 кг/м²). Изначально исследуемые показатели сравнивались с показателями контрольной группы здоровых женщин без ГПЭ (n=24) и без ГПЭ и избыточной массы тела (n=24).

Критерии включения в исследование: возраст 36–55 лет, верифицированный диагноз «ГЭ без атипии» по результатам гистологического исследования, отсутствие сахарного диабета, патологии надпочечников.

Для оценки состояния системы гемостаза, липидного профиля, глюкозометрии в плазме крови всем пациенткам забор венозной крови из локтевой вены осуществлялся натощак, после 12-часового голодания. После центрифугирования в сыворотке крови на автоматизированном биохимическом анализаторе ферментативным методом определяли общий холестерин, триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, уровень глюкозы и гомоцистеина, методом коагулометрии – уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень протромбина, методом иммунотурбидиметрии – уровень протеина С, протеина S, колориметрическим методом – уровень антитромбина III (AT III).

Диагноз МС подтверждался на основании наличия хотя бы 3 из 5 критериев IDF, 2009 г.:

1) окружность талии более 80 см;
2) ТГ⩾1,7 ммоль/л (⩾150 мг/дл) или прием гиполипидемических препаратов;
3) ЛПВП<1,3 ммоль/л (<50 мг/дл);
4) артериальное давление (АД): систолическое АД⩾130 мм рт. ст., или диастолическое АД⩾85 мм рт. ст., или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии;
5) глюкоза плазмы натощак ⩾5,6 ммоль/л (⩾100 мг/дл).

Средний возраст пациенток 1-й группы составил 48,4 года, 2-й – 49,1 года.

Основными жалобами и клиническими проявлениями ГПЭ явилось наличие ациклических маточных кровотечений и обильных менструальных кровотечений, что и послужило основной причиной обращения пациенток. При проведении трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) на 5–7-й день менструального цикла мы предполагали наличие гиперплазии при толщине эндометрия более 15 мм у пациенток позднего репродуктивного возраста, что подтверждалось результатами гистологического исследования.

Всем пациенткам основной группы установлен диагноз РГЭ. В анамнезе у исследуемых уже была ГЭ без атипии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, 2014) [16]. Ряду пациенток ранее гормональное лечение проводилось гестагенными препаратами, однако после отмены в течение 2–3 лет возник рецидив гиперпластического процесса.

Таблица 2. Состояние системы гемостаза у пациенток с ГЭ до лечения аГнРГ в зависимости от массы тела
Table 2. State of the hemostasis system in patients with HE before treatment with a a-GnRH, depending on body weight

Показатели	Здоровые женщины		Пациентки с ГЭ	
	ИМТ<25,0 (n=24)	ИМТ>25,0 (n=24)	ИМТ>25,0 (n=24)	ИМТ<25,0 (n=25)
ИМТ	22,8±0,18	29,4±0,23	22,6±0,14	29,4±0,19
Тромбоциты, тыс. Ед./мкл	256±9,25	316±8,27	265±15,5	258±14,1*
Фибриноген, г/л	3,33±0,08	4,33±0,22	3,65±0,16	3,31±0,29*
Тромбиновое время, с	14,8±0,23	10,9±0,34	15,3±0,50	15,9±0,41*
Фибринолитическая активность плазмы (Хагеман-зависимый фибринолиз), мин	9,92±0,27	11,8±0,60	11,6±0,29*	10,1±0,48
АЧТВ, с	31,6±0,41	28,2±0,95	29,2±0,95	28,1±1,15
АТ III, %	99,6±1,22	93,3±2,06	101,8±1,14	98,2±1,09*
Протеин С, %	99,5±1,04	96,1±1,54	104,4±1,41*	108,9±1,90*
Протеин S, %	90,5±1,03	92,4±1,66	88,1±1,69	84,0±1,53*
Протромбин, %	89,3±1,01	112±1,40	101,4±1,72*	98,3±1,60*
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,07±0,41	9,14±0,38	10,8±0,58*	9,01±0,44

*Здесь и далее в табл. 3, 4: достоверность различия по сравнению с исходным уровнем до лечения.

Таблица 3. Динамика системы гемостаза у пациенток с ГЭ и нормальной массой тела на фоне лечения аГнРГ
Table 3. Dynamics of the hemostasis system in patients with HE and normal body weight during treatment with aGnRH

Показатели	До лечения	Через 3 мес на фоне лечения	Через 6 мес на фоне лечения
Тромбоциты, тыс. Ед/мкл	265±15,5	269±10,1	260±11,4
Фибриноген, г/л	3,65±0,16	4,11±0,24	4,13±0,25
Тромбиновое время, с	15,3±0,50	15,5±0,51	16,2±0,53
Фибринолитическая активность плазмы (Хагеман-зависимый фибринолиз), мин	11,6±0,29	12,8±0,63	14,5±0,80*#
АЧТВ, с	29,2±0,95	29,8±1,02	27,9±0,89
АТ III, %	101,8±1,14	100,2±1,32	97,12±1,17*#
Протеин С, %	104,4±1,41	100,6±2,98	101,1±2,66
Протеин S, %	88,1±1,69	87,7±2,66	89,7±2,37
Протромбин, %	101,4±1,72	96,4±2,64*	92,8±2,11*#
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,8±0,58	11,5±0,67	12,1±0,70*

#Здесь и далее в табл. 4: по сравнению с результатами через 3 мес на фоне лечения.

В ряде случаев выявлено сочетание пролиферативных процессов (миомы матки, аденомиоза, ГЭ без атипии); табл. 1.

Лечение с помощью аГнРГ осуществлялось в следующем режиме: внутримышечное введение препарата в дозе 3,75 мг 1 раз в 4 нед с оценкой результатов через 3 и 6 мес в процессе лечения. Стоит отметить, что в результате подавления овариальной функции некоторые пациентки отмечали появление жалоб, обусловленных вазомоторной симптоматикой: приливы, эмоциональная лабильность, сухость слизистых оболочек. Однако данные клинические проявления у большинства больных были незначительны и обнаруживались на 5–6-м месяце проводимого лечения, что не требовало отмены аГнРГ. С целью купирования данной симптоматики пациенткам проводилась терапия фитоэстрогенами и седативными препаратами.

В ходе исследования нами оценены метаболические, гемостазиологические параметры до начала и во время терапии. В процессе лечения всем пациенткам (n=50) проводилось УЗИ органов малого таза. Также с целью определения степени реализации терапевтической эффективности назначаемого лечения всем пациенткам проводилась диагностическая гистероскопия с выскабливанием стенок полости матки и направлением гистологического материала на морфологическое исследование через 6 мес проводимой терапии.

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc). Если распределение подчинялось закону о нормальном распределении, применялся t-критерий Стьюдента, если нет – t-критерий Уилкоксона.

Таблица 4. Динамика показателей системы гемостаза у пациенток с ГЭ и ожирением или избыточной массой тела на фоне лечения аГнРГ
Table 4. Dynamics of indicators of the hemostasis system in patients with HE and obesity or overweight during treatment with aGnRH

Показатели	До лечения	Через 3 мес на фоне лечения	Через 6 мес на фоне лечения
Тромбоциты, тыс. Ед/мкл	258±14,1	246±9,68	240±15,36
Фибриноген, г/л	3,31±0,29	3,38±0,32	3,81±0,30
Тромбиновое время, с	15,9±0,41	16,4±0,56	17,1±0,53
Фиблинолитическая активность плазмы (Хагеман-зависимый фибринолиз), мин	10,1±0,48	10,5±0,52	11,3±0,66
АЧТВ, с	28,1±1,15	29,0±0,95	30,1±0,92
AT III, %	98,2±1,09	100,2±1,78	98,21±2,04
Протеин С, %	108,9±1,90	104,8±1,82*	102,0±1,25*
Протеин S, %	84,0±1,53	86,6±1,64	91,4±1,79*#
Протромбин, %	98,3±1,60	96,1±1,47	93,8±1,19*
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,01±0,44	11,0±0,53*	11,6±0,69*

Таблица 5. Сравнительная оценка эффективности применения аГнРГ у пациенток с ГЭ в зависимости от массы тела
Table 5. Comparative assessment of the effectiveness of the use of aGnRH in patients with EH, depending on body weight

Показатель	Динамика показателя, %		Терапевтически оправданная динамика
	нормальная масса тела	избыточная масса тела или ожирение 1-й степени	
Тромбоциты	-0,22±0,29	-4,10±0,57*	Снижение
Фибриноген	+13,0±1,84	+8,63±1,73*	Снижение
Тромбиновое время	+3,43±0,47	+5,35±0,62	Повышение
Фибринолитическая активность плазмы (Хагеман-зависимый фибринолиз), мин	+17,3±2,48*	+8,10±0,95	Повышение
АЧТВ	-1,44±0,37	+3,98±0,72	Повышение
AT III	-3,64±0,49	+1,05±0,11*	Повышение
Протеин С	-3,10±0,44	-5,12±0,69	Повышение
Протеин S	+0,67±0,35	+5,15±0,92*	Повышение
Протромбин	-6,61±0,92*	-3,43±0,51	Снижение
Гомоцистеин	+8,25±1,02	+25,3±4,33*	Снижение

*Достоверное различие между динамикой показателя на фоне лечения у женщин с ГЭ и различной массой тела.

Критерием статистической значимости был уровень $p<0,05$.

Результаты

До начала лечения нами оценены гемостазиологические показатели и установлено, что МС оказывает определенное влияние на различные параметры системы гемостаза у пациенток с ГЭ (табл. 2).

Параметры системы гемостаза и фибринолиза, достоверно отличающиеся от контрольных значений, у женщин с ГЭ с различной массой тела принципиально различны. Так, если при нормальной массе тела у пациенток с ГЭ отмечалось удлинение фибринолитической активности на 16,9%, повышение уровня протромбина на 12,1% и гомоцистеина на 19,1%, то при наличии избыточной массы тела и ожирении 1-й степени наблюдались снижение количества тромбоцитов на 18,4%, снижение концентрации фибриногена на 9,3%, укорочение длительности фибринолитической активности – почти на 2 мин, более высокие значения AT III – на 3,6% при более низких концентрациях протеина S – на 8,4% и протромбина – на 13,7%. И только по уровню протеина С выявлен некоторый параллелизм: при нормальной и избыточной массе тела он превышал контрольные значения на 4,9 и 12,8%.

При отсутствии ожирения или избыточной массы тела ГПЭ ассоциировались с патологическими изменениями в системе гемостаза, а активность прокоагулянтов была высокой. В то же время наличие избыточной массы тела или ожирения 1-й степени сопровождалось повышенной активностью некоторых антикоагулянтных факторов (уменьшение концентрации фибриногена, увеличение скорости фибринолиза, более высокий прирост протеина С, повышение уровня AT III, отсутствие изменений в концентрации гомоцистеина). Следует отметить, что и у пациенток с ожирением отмечались четкие патологические реакции в гемостазе: в частности, падение концентрации протеина S.

Анализ клинической симптоматики показал, что выбранный вариант лечения ГЭ с помощью аГнРГ способствует снижению интенсивности и купированию жалоб на обильные менструальные кровотечения и ациклические маточные кровотечения, что, несомненно, улучшает качество жизни пациенток.

Через 3 мес наблюдалась положительная динамика снижения толщины эндометрия, что подтверждалось уменьшением величины М-эхо до 5–7 мм. К 6-му месяцу проводимого лечения величина срединного М-эхо составляла менее 3–4 мм, что свидетельствует о выраженном клиниче-

Таблица 6. Динамика метаболических показателей у пациенток с ГЭ через 3 мес на фоне применения аГнРГ
Table 6. Dynamics of metabolic parameters in patients with EH after 3 months on the background of aGnRH

Показатели	ИМТ<25,0 (n=25)		ИМТ>25,0 (n=25)	
	до лечения	на фоне лечения	до лечения	на фоне лечения
ИМТ	22,4±0,13	23,0±0,19	29,5±0,19	28,6±0,18*
АД систолическое, мм рт. ст.	127±1,87	125±1,84	128±1,92	127±1,98
АД диастолическое, мм рт. ст.	86±1,26	85±1,27	87±1,28	84±1,20
ТГ, ммоль/л	2,20±0,12	2,24±0,13	2,29±0,14	2,20±0,12
Общий холестерин, ммоль/л	4,41±0,22	4,52±0,23	4,59±0,28	4,32±0,25
ЛПВП, ммоль/л	1,07±0,03	1,10±0,03	1,08±0,03	1,12±0,05
Коэффициент атерогенности	3,12±0,13	3,11±0,12	3,25±0,15	2,86±0,09*
Глюкоза, ммоль/л	5,01±0,20	4,94±0,19	5,09±0,22	4,71±0,20
Инсулин, мкЕ/мл	13,3±0,31	14,3±0,37	14,3±0,42	13,1±0,36
Индекс инсулинорезистентности	2,96±0,12	2,71±0,14	3,23±0,16	3,12±0,13

*Здесь и далее в табл. 7: достоверное различие между динамикой показателя на фоне лечения.

Таблица 7. Параметры гемостаза пациенток с МС после включения в схему терапии препарата глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата в течение 3 мес в дозе 500 ЛЕ/сут
Table 7. Parameters of hemostasis in patients with MS after inclusion of glucurono-2-amino-2-deoxyglucoglucan sulfate in the treatment regimen for 3 months at a dose of 500 LU/day

Показатель	Нормальная масса тела	Ожирение	Терапевтически оправданная динамика
Тромбоциты	-0,11±0,05	-15,1±0,72*	Снижение
Фибриноген	-13,2±1,22	-19,0±2,31*	Снижение
Тромбиновое время	+6,7±0,56	+14,1±0,61*	Повышение
Фибринолитическая активность плазмы (Хагеман-зависимый фибринолиз), мин	+2,2±0,17	+6,4±0,51*	Повышение
АЧТВ	+15,4±1,27	+13,5±1,13	Повышение
AT III	-1,7±0,08	+4,4±0,21*	Повышение
Протеин С	+5,2±0,34	+6,1±0,33	Повышение
Протеин S	+11,2±1,02	+8,4±0,67*	Повышение
Протромбин	-7,6±0,34	-5,3±0,45	Снижение
Гомоцистеин	+4,3±0,51	-7,4±1,11*	Снижение

ском эффекте гормонального лечения с помощью аГнРГ.

Нами установлено, что у 48 (96%) пациенток отсутствовали гистологические признаки гиперплазированного эндометрия и лишь у 2 (4%) пациенток сохранялись очаги пролиферативного эндометрия.

Нами проанализировано влияние аГнРГ на параметры системы гемостаза и фибринолиза у пациенток с ГЭ с различной массой тела. Сначала анализировались динамические изменения системы гемостаза на фоне применения аГнРГ у 25 пациенток с нормальной массой тела (табл. 3). Установлено, что через 3 мес достоверно изменился только один показатель – на 5,0% уменьшился уровень протромбина, что свидетельствует о минимальном эффекте.

Однако через 6 мес наблюдения влияние применения аГнРГ проявилось в большей степени: достоверно уменьшилась концентрация протромбина на 7,6%. Однако одновременно с этими положительными реакциями отмечались и негативные: достоверно снизились показатели фибринолитической активности плазмы (на 25,3%), уменьшилась концентрация АТ III на 4,7% и увеличился уровень гомоцистеина на 11,2%.

Таким образом, вопрос о воздействии аГнРГ на систему гемостаза в комплексной терапии пациенток с ГЭ, у которых ИМТ находится в пределах нормальных значений, остается открытым. Тем не менее определенный терапевтический потенциал в отношении параметров гемостаза при применении аГнРГ реализуется, и его надо рассматривать в комплексе с другими изменениями, включая клиническую картину заболевания, динамика которой, безусловно, носит положительный характер, подтверждая значительное влияние на устранение пролиферативных процессов в эндометрии.

Применение той же терапевтической схемы у пациенток с избыточной массой тела позволило получить несколько иные результаты. Во-первых, уже через 3 мес отмечалось достоверное снижение уровня протеина С на 3,5% и повышение концентрации гомоцистеина на 22,1% (табл. 4).

Через 6 мес наблюдения достоверно снизился уровень протеина С и концентрация гомоцистеина, однако в то же время вырос уровень протеина S на 8,8% на фоне снижения концентрации протромбина на 4,5%, что можно отнести к благоприятным изменениям в системе гемостаза. Дополнительные данные об эффективности применения аГнРГ у данной категории пациенток с различной массой тела получены при сравнении динамики изменения параметров гемостаза (табл. 5).

Представленные данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев динамика параметров системы гемостаза или фибринолиза была более благоприятна при применении аГнРГ у пациенток с ГЭ, которые имели избыточную массу тела.

Также у пациенток с избыточной массой тела имело место достоверное уменьшение коэффициента атерогенности (на 12,1%) и ИМТ (на 3,1%), что не отмечалось у пациенток с нормальным ИМТ (табл. 6).

Таким образом, следует отметить, что применение аГнРГ в нашем исследовании не оказывало существенного влияния на динамику компонентов МС у пациенток с ГЭ и наличием избыточной массы тела, и, как следствие, аГнРГ может быть препаратом выбора для лечения данной категории пациенток.

Однако разработка комплексного подхода подразумевает анализ воздействия на функцию органа-мишени метаболических нарушений – эндотелия. Одним из препаратов, обладающих высокой тропностью к эндотелию, тем самым обеспечивая полноценный вазопротективный эффект, является глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкогликан сульфата (сулодексид); табл. 7.

Механизм действия глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата (сулодексида) обусловлен двумя основными свойствами: быстродействующая гепариноподобная фракция обладает сродством к АТ III, а дерматановая – к кофактору II гепарина.

Обладает ангиопротекторным, профибринолитическим, антикоагулянтным, антитромботическим действием.

Анализируя данные исследования, мы видим улучшение общего гемостазиологического фона, что является особенно важным у пациенток, имеющих такие факторы риска, как ожирение и гормональное лечение.

Полученные результаты исследования подтверждают, что ГЭ является мультифакториальным патологическим процессом, имеющим различные патогенетические основы, а наличие МС обусловливает еще большую напряженность прокоагулянтной активности системы гемостаза и показателей липидного и углеводного обмена. Необходимость коррекции эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений у пациенток с ГЭ неоспорима и требует проведения соответствующего лечения.

Заключение

Гормональное лечение ГЭ без атипии при помощи аГнРГ благоприятно влияет на динамику клинических проявлений, что подтверждается данными УЗИ, гистероскопического и гистологического исследований.

Полученные нами результаты позволяют считать аГнРГ препаратами выбора при лечении ГПЭ у пациенток с избыточной массой тела, так как они обладают достаточно безопасным и эффективным воздействием, позволяя избежать рецидива гиперплазии.

В результате данного метода лечения не отмечалось выраженного влияния как на метаболические показатели, так и на показатели систем гемостаза и фибринолиза, что свидетельствует об отсутствии влияния гормонального лечения аГнРГ ГЭ на риск венозных тромбоэмболических осложнений и баланс в системе углеводного, липидного обмена. Учитывая тесную корреляционную связь между изменениями показателей системы гемостаза и наличием метаболических нарушений, следует предположить, что именно эта взаимосвязь является ключевой мишенью для снижения риска резкой прокоагулянтной активности у данной категории пациенток.

Таким образом, комплексный подход, включающий гормональную терапию, коррекцию метаболических нарушений, а также воздействие на дисфункцию эндотелия, можно считать патогенетически оправданной схемой лечения данной сложной категории пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Financial disclosure: no author has a financial interest of any material or method mentioned.

Литература/References

1. *Ozkan NT, Tokmak A, Guzel AI, Ozkan S. The association between endometrial polyps and metabolic syndrome: a case-control study. ANZJOG 2015; 55: 274–8.*
2. *Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Акушерство и гинекология. 2011; 4: 16–21 [Sheshukova N.A. Giperplasticheskie protsessy endometriia: etiopatogenez, klinika, diagnostika, lechenie. Akusherstvo i ginekologiia. 2011; 4: 16–21 (in Russian)].*
3. *Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Саприна Т.В. и др. Современные методы коррекции метаболического синдрома у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15 (5): 73–81 [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Saprina T.V., et al. Sovremennye metody korrektsii metabolicheskogo sindroma u bol'nykh s giperplasticheskimi protsessami i rakom endometriia. Sibirskii onkologicheskii zhurnal. 2016; 15 (5): 73–81 (in Russian)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-5-73-81*
4. *Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Нужна ли метаболическая реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? Сибирский онкологический журнал. 2010; 5: 71–7 [Bochkareva N.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L. Nuzhna li metabolicheskaia reabilitatsiia bol'nym s giperplasticheskimi protsessami i rakom endometriia na fone metabolicheskogo sindroma? Sibirskii onkologicheskii zhurnal. 2010; 5: 71–7 (in Russian)].*
5. *Rasool SUA, Ashraf S, Nabi M, et al. Elevated fasting insulin is associated with cardiovascular and metabolic risk in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Metab Syndr 2019; 13 (3): 2098–105. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.05.003*
6. *Лапина И.А., Озолиня Л.А., Доброхотова Ю.Э. и др. Комплексная оценка влияния гликозаминогликанов на систему гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 5: 35–41 [Lapina I.A., Ozolinia L.A., Dobrokhotova Iu.E., et al. Kompleksnaia otsenka vliianiia glikozaminoglikanov na sistemu gemostaza u patsientok s sindromom polikistoznykh iaichnikov. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2019; 5: 35–41 (in Russian)].*
7. *Westhof CL, Torgal AH, Mayeda ER, et al. Pharmacokinetics of a combined oral contraceptive in obese and normal-weight women. Contraception 2010; 81: 474–80.*
8. *Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 2012; 39: 215–31.*
9. *Ciccone MA, Whitman SA, Conturie CL. Effectiveness of progestin based therapy for morbidly obese women with complex atypical hyperplasia. Arch Gynecol Obstet 2019; 299 (3): 801–8. DOI: 10.1007/s00404-019-05059-2*
10. *Rahimy MH, Cromie MA, Hopkins NK, Tong DM. Lunelle (TM) monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension): effects of body weight and injection sites on pharmacokinetics. Contraception 1999; 60: 201–8.*
11. *Gallos ID, Ganesan R, Gupta JK. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. Obstet Gynecol 2013; 121: 1165–71.*
12. *Behnamfar F, Ghahiri A, Tavakoli M. Levonorgestrelreleasing intrauterine system (Mirena) in compare to medroxyprogesterone acetate as a therapy for endometrial hyperplasia. J Res Med Sci 2014; 19: 686–90.*
13. *Ismail MT, Fahmy DM, Elshmaa NS. Efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral progestins in treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. Reprod Sci 2013; 20: 45–50.*

14. *Pabinger I, Ay C, Dunkler D, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients – results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). J Thromb Haemost 2015; 13:17–22.*
15. *Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Кольтинова Т.Г., Таранов В.В. Современный подход к скринингу тромбофилических состояний и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности. Проблемы репродукции. 2020; 26 (4): 110–5 [Lapina I.A., Dobrokhotova Iu.E., Kol'tinova T.G., Taranov V.V. Sovremennyi podkhod k skriningu trombofilicheskikh sostoianii i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii vo vremia beremennosti. Problemy reproduktsii. 2020; 26 (4): 110–5 (in Russian)].*
16. *Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. Geburtshilfe Frauenheilkd 2015; 75 (2): 135–6.*

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: 0000-0002-2875-6307

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Озолиня Людмила Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ozolinya@yandex.ru

Чирвон Татьяна Геннадьевна – 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

Таранов Владислав Витальевич – 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

Irina A. Lapina – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Lyudmila A. Ozolinya – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ozolinya@yandex.ru

Tatiana G. Chirvon – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Vladislav V. Taranov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200670

Оригинальная статья

Комплексная терапия цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки

Л.С. Мкртчян✉, Л.Ю. Гривцова, В.И. Киселева, А.М. Алешина, Л.И. Крикунова
Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия
✉liana6969@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучение эффективности использования иммуномодулирующего противовирусного препарата Неовир (оксодигидроакридинилацетат натрия) при комплексном лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) разной степени тяжести. Дизайн: проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 60 больных (средний возраст 34,7±8,2 года) с морфологически верифицированными CIN разной степени тяжести, которым проводилось комплексное лечение, включающее применение иммуномодулирующего препарата с противовирусной активностью Неовир (оксодигидроакридинилацетат натрия) по 250 мг/2 мл внутримышечно через каждые 48 ч, 10 инъекций до (1-я группа) или после (2-я группа) многоэтапной радиохирургической лечебно-диагностической процедуры или только аналогичное хирургическое вмешательство (3-я группа). Всем больным проводилось полное клинико-морфологическое и лабораторное обследование с мониторированием наличия вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) в цервикальном соскобе и динамики субпопуляций лимфоцитов периферической крови.

Результаты. При динамическом наблюдении наименьшая частота полной эпителизации культи шейки матки через месяц после хирургического вмешательства наблюдалась у больных с радиохирургической резекцией в виде монотерапии (3-я группа) в 30,0% случаев против 55,0 и 65,0% соответственно в 1 и 2-й группах. В этой же группе доля больных с персистирующей вирусной инфекцией оказалась в 1,5–2 раза выше по сравнению с группами, где совместно с радиохирургическим вмешательством использовался противовирусный препарат – 35,7% случаев против 17,6 и 22,2% соответственно в 1 и 2-й группах. Элиминация ВПЧ ВКР на сроке 6 мес в группах с комплексной терапией достигала 94,5 и 94,1% случаев (p>0,05) соответственно в 1 и 2-й группах против 78,6% – в 3-й группе. Наиболее низкое количество TNK-, а также NK-клеток выявлено в группе больных с радиохирургическим лечением в виде монотерапии, что коррелировало с наибольшей частотой персистенции ВПЧ ВКР после лечения в данной группе.

Заключение. У больных с CIN разной степени тяжести применение иммуномодулятора с противовирусной активностью совместно с радиохирургическим вмешательством способствует ранней эпителизации шейки матки и элиминации ВПЧ ВКР, что подтверждается значимыми изменениями субпопуляций лимфоцитов, отвечающих за реализацию противовирусного иммунитета.

Ключевые слова: рак шейки матки, дисплазия шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, карцинома in situ, вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска, радиоволновая конизация шейки матки, иммунотерапия

Для цитирования: Мкртчян Л.С., Гривцова Л.Ю., Киселева В.И. и др. Комплексная терапия цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки. Гинекология. 2021; 23 (1): 62–67. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200670

Original Article

Comprehensive treatment of cervical intraepithelial neoplasia

Liana S. Mkrtchian✉, Liudmila Iu. Grivtsova, Valentina I. Kiseleva, Anna M. Aleshina, Liudmila I. Krikunova
Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Obninsk, Russia
✉liana6969@mail.ru

Annotation

Aim. To study the effectiveness of the use of Neovir (sodium oxodihydroacridinyl acetates) as immunomodulatory and antiviral drug in the comprehensive treatment of various grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Study design: prospective comparative study.

Materials and methods. The study included 60 patients (mean age 34.7±8.2 years) with morphologically verified various grade CIN, who were received comprehensive treatment, including the use of Neovir (sodium oxodihydroacridinyl acetate) as the drug with immunomodulatory and antiviral activity, 250 mg/2 ml intramuscularly every 48 hours, 10 injections before (group 1) or after (group 2) multi-stage radiosurgical diagnostic and treatment procedure or only a similar surgical intervention (group 3). All patients underwent complete clinical, morphological and laboratory examination with monitoring for the presence of high-risk human papillomavirus (HPV) in the cervical scraping and the dynamics of peripheral blood lymphocyte subpopulations.

Results. Dynamic follow-up showed that in a month after surgery, patients who were treated with radiosurgical resection as monotherapy (group 3) had the lowest rate of complete epithelialization of the cervical stump – 30.0% vs 55.0 and 65,0% in the group 1 and group 2 respectively. In this group, the proportion of patients with persistent viral infection was 1.5–2 times higher than in the groups where an antiviral drug was used in combination with radiosurgical intervention – 35.7% vs 17.6 and 22.2% in the group 1 and group2, respectively. In 6 months, elimination of high-risk HPV in groups with comprehensive treatment reached 94.5 in the group 1 and 94.1% in the group 2 (p>0.05) vs 78.6% in the group 3. The lowest number of TNK- and NK-cells was found in the group of patients who received radiosurgical treatment as monotherapy, which correlated with the highest incidence of high-risk HPV persistence after treatment in this group.

Conclusions. In patients with various grade CIN, the use of an immunomodulatory drug with antiviral activity in combination with radiosurgical intervention promotes early epithelialization of the cervix and elimination of high-risk HPV, which is confirmed by significant changes in the lymphocyte subpopulations which provide antiviral immunity.

Keywords: cervical cancer, cervical dysplasia, cervical intraepithelial neoplasia, carcinoma in situ, high-risk human papillomavirus, radio wave cone biopsy, immunotherapy

For citation: Mkrtchian L.S., Grivtsova L.Iu., Kiseleva V.I., et al. Comprehensive treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Gynecology. 2021; 23 (1): 62–67. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200670

Введение

Рак шейки матки (РШМ) входит в число наиболее распространенных злокачественных новообразований в мире, занимая 2-е место среди опухолей репродуктивной системы у женщин [1]. В Российской Федерации за последнее десятилетие наблюдается неуклонный рост впервые выявленных случаев заболевания (прирост – 24,8%, среднегодовой темп – 2,14%), а также показателей смертности от РШМ (прирост – 6,71%, среднегодовой темп – 0,65%) с максимальным удельным весом в возрасте до 35 лет [2].

Важнейшим фактором канцерогенеза РШМ является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР), который инициирует развитие, прогрессирование и последующую опухолевую трансформацию цервикальных интраэпителиальных неоплазий (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) [3, 4].

Таблица 1. Диагностические маркеры
Table 1. Diagnostic markers

Антиген	Антитело	Клон	Целевая популяция
CD3	анти-CD3	SK7	Т-клетки
CD19	анти-CD19	SJ25C1	В-клетки
CD16+56+	CD16+56+	3G8	NK-клетки
CD4	анти-CD4	RPA-T4	Субпопуляция Т-хелперов
CD8	анти-CD8	RPA-T8	Субпопуляция Т-супрессоров
CD45	анти-CD45	2D1	Лейкоциты

Частота выявления ВПЧ ВКР коррелирует со степенью неопластических изменений в цервикальном эпителии: ДНК ВПЧ 16/18 при интраэпителиальных поражениях легкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesions – LSIL) определяется в 25,8% случаев, при тяжелой степени (high grade squamous intraepithelial – lesions HSIL) – 51,9%, а при инвазивных карциномах – в 69,4% [5]. Вопрос о существовании ВПЧ-отрицательных опухолей шейки матки остается дискутабельным, и ряд авторов связывают обнаружение таких форм с артефактами методик исследования, когда отрицательные образцы ДНК ВПЧ могут представлять ложноотрицательные результаты [6]. С учетом обнаруженной обратной корреляции количества ДНК ВПЧ ВКР со степенью интеграции ДНК одной из причин невыявления ВПЧ может быть очень низкое количество его копий (ниже порога чувствительности определения) при высокой степени интеграции вируса [7].

С появлением вирусной концепции цервикального канцерогенеза эффективное этиопатогенетическое лечение ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки может предотвратить развитие злокачественного процесса и прогрессирование заболевания до инвазивных форм [8].

Традиционные хирургические методы лечения преинвазивных неоплазий в виде монотерапии не всегда приводят к эффективной элиминации вируса, что, в свою очередь, не может полностью исключить возможность рецидива [9, 10]. Мультифокальные очаги поражения с латентной и субклинической формами папилломавирусной инфекции, экспрессия персистирующей ДНК ВПЧ, отсутствие адресного этиопатогенетического воздействия обусловливают высокий риск рецидивирования CIN (от 15 до 70%), тем самым обеспечивая низкую эффективность лечения [11, 12].

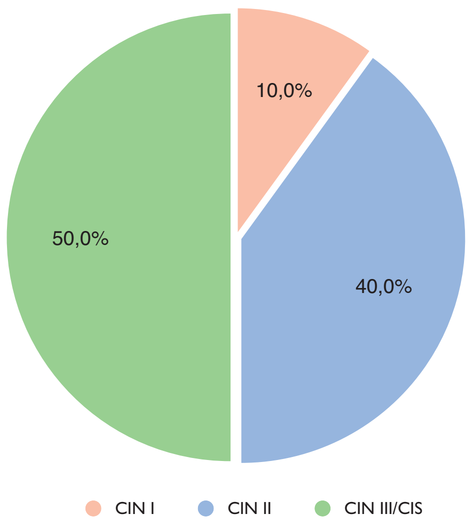
Активный поиск новых патогенетически обоснованных методов лечения вирусассоциированной неопластической патологии шейки матки является актуальной проблемой современной онкологии [13].

До настоящего времени нет окончательного мнения относительно некоторых вопросов профилактики и лечения ВПЧ-ассоциированной патологии. С учетом высокого риска рецидивирования ВПЧ-ассоциированных CIN важным представляется рассмотрение особенностей функционирования иммунной системы женщин с разной степенью поражения и не только и не столько локального, но и системного иммунного ответа [14]. Этот вопрос представляется достаточно интересным с точки зрения возможности применения комбинации противовирусных препаратов и иммунокорригирующей терапии в составе лечебных мероприятий, которые позволили бы повысить эффективность лечения CIN и снизить частоту рецидивов.

Материал и методы

В отделении лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (директор – доктор медицинских наук С.А. Иванов) проведены обследование и лечение 60 больных с морфологически верифицированными CIN разной степени тяжести (рис. 1) со средним возрастом 34,7±8,2 года, сформированных в 3 клинические группы методом «случай–контроль». Распределение

Рис. 1. Клиническая характеристика больных.
Fig. 1. Clinical characteristics of patients.



больных в группах в зависимости от тяжести неопластического процесса не имело значимых различий (p>0,05).

В 1-й (n=20) и 2-й (n=20) группах больным проводилось комплексное лечение, включающее применение иммуномодулирующего противовирусного препарата Неовир (оксодигидроакридинилацетат натрия) по схеме: 250 мг/2 мл внутримышечно через каждые 48 ч, 10 инъекций соответственно до или после радиохирургической лечебно-диагностической процедуры. В 3-й группе (n=20) выполнялось только аналогичное хирургическое вмешательство.

Радиохирургическая лечебно-диагностическая манипуляция выполнялась на высокочастотном радиоволновом аппарате Surgitron и предполагала эксцизию экзоцервикса с использованием петли LLETZ™, иссечение эндоцервикса с использованием электрода в виде паруса-конизатора, кюретаж удаленного ложа и оставшейся части цервикального канала с захватом области внутреннего зева [15].

Всем больным до лечения проводилось полное клинико-морфологическое и лабораторное обследование, включающее ВПЧ-тестирование и определение показателей иммунного статуса (клеточного и гуморального иммунитета).

Наличие, типовую принадлежность ДНК ВПЧ 14 генотипов ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), а также вирусную нагрузку (количество копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток человека) исследовали в объединенных соскобах эпителия цервикального канала (эндоцервикс) и наружной поверхности шейки матки (экзоцервикс). Анализ выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе Rotor-Gene (Corbett Research, Австралия) с использованием тест-системы и «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-титр FL» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора).

Иммунофенотип субпопуляций лимфоцитов периферической крови оценивался методом многопараметровой проточной цитометрии с применением прямых флуорохромных конъюгатов моноклональных антител к основным антигенам лейкоцитов человека. Оцениваемые маркеры представлены в табл. 1.

Образцы крови больных инкубировали в соответствии со стандартными операционными процедурами постановки реакции иммунофлуоресценции, для каждого больного анализировалась в динамике одна проба, сочетающая в себе антитела к антигенам CD56, CD16, CD4, CD8, CD19, CD3, CD45 и позволяющая одномоментно анализировать все основные популяции лимфоцитов.

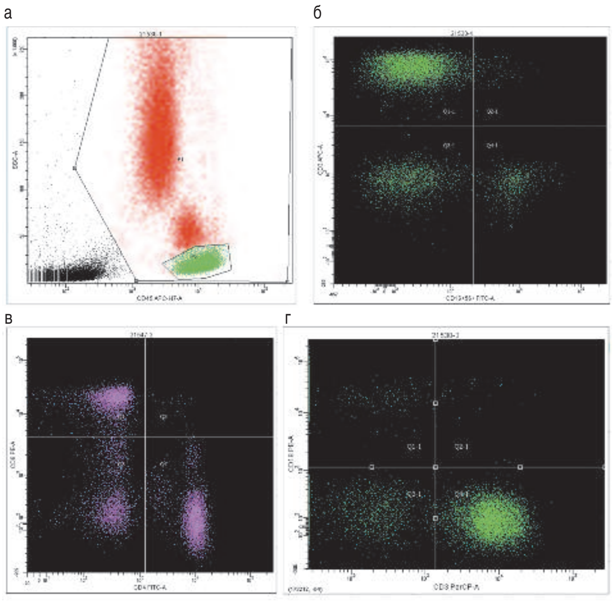
Учет реакции прямой иммунофлуоресценции проводили на проточном цитометре BDFACS Canto II. Для аккуратного статистически значимого анализа исследовали не менее

Таблица 2. Значения изученных показателей крови в клинических группах
Table 2. Values of the studied blood parameters in clinical groups

Показатель крови	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	среднее ± стандартная ошибка	медиана	разброс	среднее ± стандартная ошибка	медиана	разброс	среднее ± стандартная ошибка	медиана	разброс
Лейкоциты (×10³/мкл)	6,87±0,3	7,7	4,1–10,5	6,7±0,4	6,2	3,2–11,4	7,3±0,4	7,0	4,5–13,0
Лимфоциты, %	30,1±1,4	30,8	13,6–45,0	28,0±2,1	29,5	17,1–43,2	30,6±1,7	29,0	9,3–48,3
Моноциты, %	6,7±0,7	6,0	4,4–10,0	7,4±0,5	7,6	4,5–12,3	7,6±0,4	7,4	5,2–10,4
Гранулоциты (суммарно, %)	61,7±1,9	59,6	47,9–79,5	59,1±2,6	60,7	47,8–76,1	59,9±2,6	60,4	41,1–85,9
Интерлейкин-10, пг/мл	8,75±0,4	8,8	8,2–9,2	8,4±0,6	8,7	7,7–8,7	7,8±0,9	7,8	7,2–8,5
Интерлейкин-6, пг/мл	2,8±1,2	2,3	1,9–4,7	1,9±1,2	1,4	1,1–3,3	1,75±0,5	1,7	1,4–2,1
Фактор некроза опухоли α, пг/мл	5,4±1,7	4,9	4,2–8,4	3,5±0,6	3,2	3,1–4,2	3,8±0,2	3,8	3,7–3,8
CD3+, %	77,6±1,1	78,2	63,5–85,6	74,1±1,2	75,9	60,1–83,2	76,5±1,3	77,4	65,2–88,3
CD3, клетки/мкл	1548±83	1464	857–2686	1413±94	1334	781–2174	1652±121	1625	409–3283
CD4+, %	48,9±1,2	49,4	36,3–62,6	47,0±1,7	46,9	25,7–60,5	49,6±1,1	49,2	39,8–61,6
CD4, клетки/мкл	977±58	950	463–1856	891±62	934	334–1394	1075±83	1012	309–2192
CD8+, %	25,4±0,8	25,7	16,7–36,9	22,7±1,1	23,3	12,0–33,1	25,7±1,3	26,0	14,4–36,3
CD8, клетки/мкл	515±34	503	234–919	444±41	457	159–785	554±49,0	537	185–1183
TNK-клетки, %	**0,8±0,2**	**0,4**	**0,0–4,0**	**0,4±0,1**	**0,2**	**0,1–2,2**	**0,5±0,1**	**0,4**	**0,1–2,4**
NK-клетки, %	10,9±0,9	11,0	3,8–25,0	10,4±1,0	9,9	3,8–24,1	10,3±1,1	8,6	2,4–22,7
NK, клетки/мкл	255±28	202	86–619	224±34	179	68–389	219±32	168	84–708
B-клетки, %	11,3±0,6	10,8	4,1–19,7	14,3±0,88	14,4	8,6–28,1	11,9±0,7	12,2	5,6–16,9
B-клетки/мкл	244±20,1	207	119–574	266±19,2	246	135–451	251±22,4	242	109–628

Рис. 2. Цитометрический анализ субпопуляционного состава лимфоцитов. Анализ образца периферической крови, больная М., 1978 года рождения: *а* – выделение лимфоцитарного гейта на основании экспрессии CD45 антигена (CD45+ клетки-лейкоциты выделены красным, лимфоциты P2 выделены зеленым цветом); *б* – оценка количества CD3+ Т-клеток (верхний левый квадрант) и CD16+56+ NK-клеток (правый нижний квадрант); *в* – анализ количества CD8+ Т-цитотоксических лимфоцитов (верхний левый квадрант) и CD4+ Т-хелперов (правый нижний квадрант), двойных позитивных CD4+CD8+ (верхний правый квадрант) клеток; *г* – цитометрический анализ количества CD19+ В-лимфоцитов (верхний левый квадрант) и CD3+ Т-лимфоцитов (правый нижний квадрант).

Fig. 2. Cytometric analysis of lymphocyte subpopulations. Analysis of a peripheral blood sample, patient M., born in 1978: *a* – isolation of a lymphocyte gate based on the expression of the CD45 antigen (CD45+ leukocyte cells are highlighted in red, P2 lymphocytes are highlighted in green); *b* – estimation of the number of CD3+ T cells (upper left quadrant) and CD16+56+ NK cells (right lower quadrant); *c* – analysis of the number of CD8+ T-cytotoxic lymphocytes (upper left quadrant) and CD4+ T-helpers (right lower quadrant), double positive CD4+CD8+ (upper right quadrant) cells; *d* – cytometric analysis of the number of CD19+ B-lymphocytes (upper left quadrant) and CD3+ T-lymphocytes (right lower quadrant).



100 000 клеток из каждой пробы. Полученные данные анализировали в программе FCS 3.0.

Последовательный алгоритм цитометрического анализа представлен на рис. 2.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением программ Statistica версия 8.0 (StatSoft Inc., США), SPSS Statistics 17.0 для персонального компьютера с использованием методов описательной и непараметрической статистики (критерий Уилкоксона, тест Манна–Уитни и др.). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

По результатам обследования до начала лечения ВПЧ ВКР был выявлен у 49 больных CIN I–III из всей анализируемой группы.

Обнаруженные ВПЧ ВКР в виде моно- или множественной инфекции были представлены практически полной линейкой тестируемых 14 генотипов. Лидирующим генотипом был ВПЧ-16 – 75,5% (37) случаев, из них в виде моноинфекции – 48,9% (24), множественной инфекции – 26,6% (13). ВПЧ 18, 31 и 33-го типа наблюдались в одинаковом количестве случаев – по 10,2% (по 5 случаев), из них в виде моноинфекции – только в 1/3 случаев – 10,2% (5). У одной пациентки с предварительным диагнозом CIN II зафиксировано наличие 5 типов ВПЧ ВКР – 16, 31, 33, 35, 39.

Уровень ВПЧ-инфицированности в группах был сопоставим: 85,0% (17), 90,0% (18) и 70,0% (14) случаев – соответственно в 1, 2 и 3-й группах (p>0,05). Частота встречаемости ВПЧ-16 в группах также не имела значимых различий – у 76,5% (13), 83,3% (15) и 64,3% (9) ВПЧ-инфицированных больных соответственно 1, 2 и 3-й групп (p>0,05).

Вирусная нагрузка у ВПЧ-позитивных больных CIN I–III была высокой, ее средний уровень составил 6,22±0,98 lgE7/10^5 клеток. Средний уровень вирусной нагрузки в группах значимо не различался: 6,7±1,0, 6,1±1,0, 6,1±0,8 lgE7/10^5 клеток соответственно в 1, 2 и 3-й группах (p=0,33); рис. 3.

Проведен анализ показателей кроветворения и иммунологического гомеостаза в группах больных с разным пла-

Таблица 3. Сопоставление средних значений субпопуляций лимфоцитов после лечения в группах
Table 3. Comparison of mean values of lymphocyte subpopulations after treatment in groups

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Уровень достоверности, *p*-value
TNK-клетки (CD3+CD15+CD56+), %	1,02±0,2	0,6±0,09	0,3±0,05	0,008
NK-клетки (CD3-CD16+CD56+), клетки/мкл	283±41	202±28	138±7	0,022
NK-клетки (CD3-CD16+CD56+), %	11,5±1,5	10,4±0,6	6,9±1,9	0,018

*Достоверность отличий при сравнении 1 и 3-й группы.

Рис. 3. Сравнительный уровень вирусной нагрузки в группах.
Fig. 3. Comparative levels of viral load in groups.

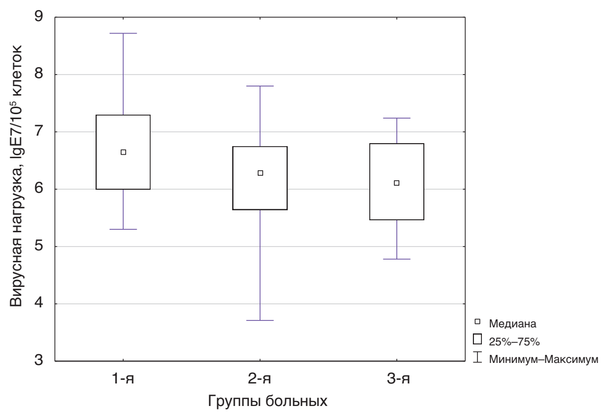


Рис. 4. Динамика субпопуляций лимфоцитов в группах до лечения и на сроке 1 мес после лечения.
Fig. 4. Dynamics of lymphocyte subpopulations in groups before treatment and in 1 month after treatment.

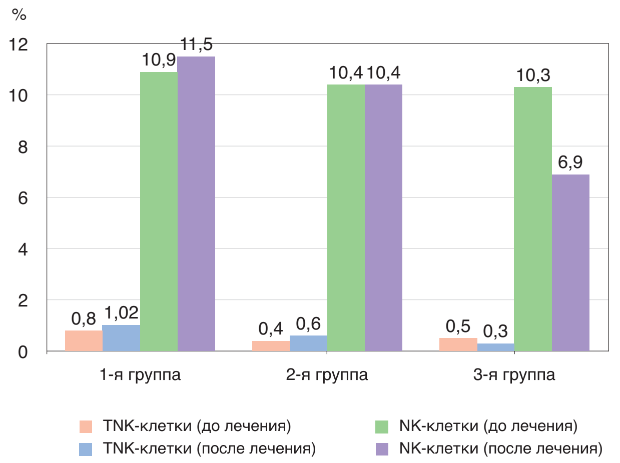
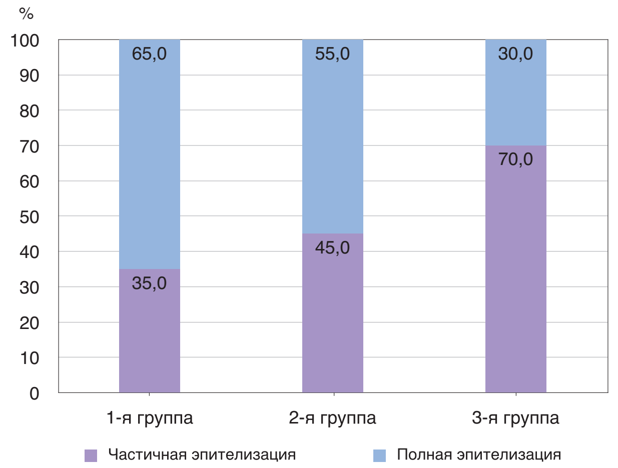


Рис. 5. Уровень эпителизации культи шейки матки у больных в зависимости от проведенного лечения на сроке 1 мес.
Fig. 5. The level of cervical stump epithelialization in patients, depending on the treatment received after 1 month.



ном лечения (n=60). Средние значения изученных параметров представлены в табл. 2.

Изучение особенностей субпопуляционного состава лимфоцитов в анализируемых группах до лечения показало снижение относительного количества минорной популяции TNK-клеток (CD3+CD16+CD56+). Относительное содержание данной популяции во всей анализируемой группе было ниже пороговых значений в 53,7% случаев. Это указывает на разбалансированность функций иммунитета и диктует необходимость проведения корригирующей иммунотерапии.

При изучении влияния разных схем лечения на состояние иммунной системы на сроке 1 мес установлены межгрупповые статистически значимые различия в относительном количестве TNK- и NK-клеток (табл. 3). Известно, что это субпопуляции, которые наряду с цитотоксическими Т-клетками отвечают за реализацию противовирусного иммунитета. Отличия по количеству остальных иммунологических показателей оказались статистически незначимы.

По завершении лечения более низкое количество TNK-клеток, а также более низкое относительное и абсолютное количество NK-клеток выявлено в группе больных, которым проводилось радиохирургическое лечение в монорежиме (3-я группа). При этом количество данных клеток было значимо ниже, чем в группе больных, получавших иммуномодулятор до лечения. Проведение хирургического лечения без использования иммуномодулятора способствовало снижению указанных субпопуляций лимфоцитов на сроке 1 мес по сравнению с исходными данными (рис. 4), тогда как в группах с комплексной терапией были зафиксированы стабилизация/повышение уровня TNK- и NK-клеток, что позволяет обосновать целесообразность включения иммуномодуляторов в схемы хирургического лечения CIN разной степени тяжести, независимо от ВПЧ-инфицированности.

Морфологическое исследование операционного материала, полученного в результате радиохирургической манипуляции, выявило более тяжелую патологию шейки матки в 13 (21,7%) из 60 случаев: у 3 (50,0%) из 6 больных с предварительным диагнозом CIN I обнаружены CIN II (2 случая) и CIN III (1 случай), а у 10 (41,7%) из 24 пациенток с CIN II – CIN III/CIS. Таким образом, использование многоступенчатой высокочастотной (3,8–4,0 МГц) радиоволновой хирургической лечебно-диагностической манипуляции на шейке матки позволило адекватно оценить степень тяжести цервикального патологического процесса и реализовать раннюю диагностику внутриэпителиального РШМ у женщин репродуктивного возраста.

При динамическом наблюдении наименьшая частота полной эпителизации культи шейки матки через месяц после хирургического вмешательства наблюдалась у больных CIN, которым выполнялась радиохирургическая резекция в монотерапии (3-я группа) – в 30,0% случаев (рис. 5). Применение иммуномодулирующего препарата Неовир, независимо от времени проведения и наличия ВПЧ ВКР, позволило повысить восстановление анатомической структуры шейки матки в 55,0 и 65,0% случаев соответственно в 1 и 2-й группах (p>0,05).

Рис. 6. ВПЧ-инфицированность больных в зависимости от проведенного лечения на сроке 1 мес.

Fig. 6. HPV infection in patients depending on the treatment received after 1 month.

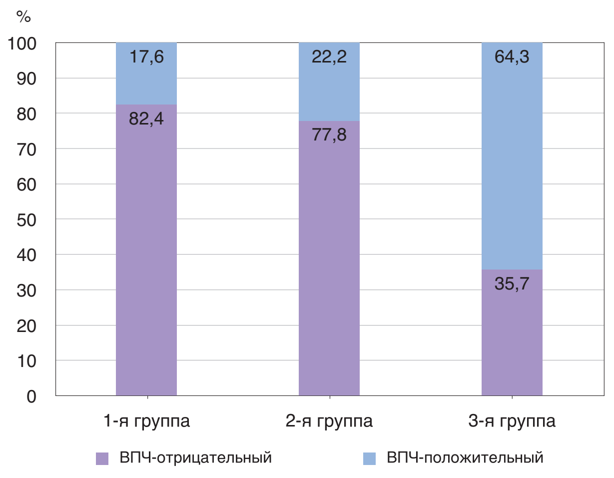
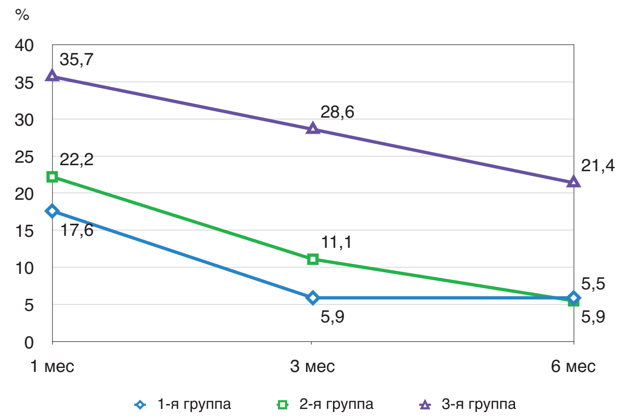


Рис. 7. Динамика ВПЧ-положительных случаев в группах на разных сроках наблюдения.

Fig. 7. Dynamics of HPV-positive cases in groups at different periods of follow-up.



При мониторинге через 1 мес ВПЧ ВКР выявлен у 12 (24,5%) из 49 ВПЧ-инфицированных больных. Уровень средней вирусной нагрузки был значимо ниже по сравнению с аналогичным показателем до лечения – 3,7±1,8 lgE7/10^5 против 6,7±1,1 lgE7/10^5 (p=0,01). Наиболее часто сохранение персистенции вируса наблюдалось в группе больных, которым выполнялось только хирургическое лечение – в 35,7% случаев, что оказалось в 1,5–2 раза выше по сравнению с группами с использованием противовирусного препарата совместно с радиохирургическим вмешательством – 17,6 и 22,2% соответственно в 1 и 2-й группах (рис. 6).

При дальнейшем наблюдении во всех группах происходило уменьшение количества ВПЧ-положительных случаев (рис. 7).

Однако в группе больных, которым было выполнено только радиохирургическое вмешательство, ВПЧ-инфицированными на сроке 6 мес оставались 21,4% больных. Таким образом, элиминация ВПЧ ВКР на этом сроке в группах с использованием противовирусного препарата достигала 94,5 и 94,1% случаев (p>0,05) соответственно в 1 и 2-й группах против 78,6% – в 3-й группе.

Заключение

У больных CIN разной степени тяжести применение иммуномодулятора с противовирусной активностью совместно с радиохирургическим вмешательством способствует элиминации вируса у ВПЧ-позитивных больных и ранней эпителизации шейки матки, независимо от ВПЧ-инфицированности.

Полученные в результате исследования значимые изменения субпопуляций лимфоцитов, отвечающих за реализацию противовирусного иммунитета, свидетельствуют о целесообразности включения препарата Неовир (250 мг через 48 ч №10) в алгоритм комплексного лечения данной категории больных, обеспечивающего снижение риска рецидивирования CIN с реализацией вторичной профилактики инвазивного РШМ.

Вклад авторов. Лиана Сирекановна Мкртчян – отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме исследования, статистическая обработка и интерпретация данных, написание текста рукописи. Людмила Юрьевна Гривцова – разработка дизайна исследования, сбор и обработка клинико-лабораторного материала, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи. Валентина Ивановна Киселева – сбор и обработка клинико-лабораторного материала, анализ и интерпретация данных. Анна Михайловна Алешина – сбор лабораторного материала, оценка иммунологических показателей, формирование базы данных, написание текста рукописи. Людмила Ивановна Крикунова – разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. *Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2018; 68: 394–424.*
2. *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 – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian)].*
3. *Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017 [Korolenkova L.I. Cervical intraepithelial neoplasias and early forms of cervical cancer: clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis. Moscow, 2017 (in Russian)].*
4. *Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Киселева В.И. Патогенетические основы развития и трансформации неопластических процессов шейки матки. Сб. научных работ лауреатов областных премий и стипендий. Выпуск 11. Калуга: Калужский государственный институт развития образования, 2015; с. 93–102 [Krikunova L.I., Mkrtchyan L.S., Kiseleva V.I. Pathogenetic basis for the development and transformation of neoplastic processes of the cervix. Sat. scientific works of laureates of regional awards and scholarships. Issue 11. Kaluga: Kaluga State Institute of Education Development, 2015; p. 93–102 (in Russian)].*
5. *Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the WORLD. Summary Report 17 June 2019. Available at: https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf. Accessed: 20.01.2021.*
6. *Rodríguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen RD, et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. BJOG 2015; 122 (1): 119–27.*
7. *Мкртчян Л.С. Химиолучевое лечение местнораспространенного рака шейки матки и факторы прогноза. Дис. … д-ра мед. наук. 2020 [Mkrtchian L.S. Khimioluchevoe lechenie mestnorasprostranennogo raka sheiki matki i faktory prognoza. Dis. … d-ra med. nauk. 2020 (in Russian)].*
8. *Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Коган Е.А. и др. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. Мед. совет. 2015; 20: 72–7 [Prilepskaya V.N., Bairamova G.R., Kogan E.A., et al. Novye vozmozhnosti rannei diagnostiki i profilaktiki VPCh-assotsiirovannykh porazhenii sheiki*

matki. Med. sovet. 2015; 20: 72–7 (in Russian)].

9. *Van der Heijden, Esther et al. Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the transformation zone (LLETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human papillomavirus (HPV) test. Cochrane Database Sys Rev 2015; 1,1: CD010757. DOI: 10.1002/14651858.CD010757.pub2*
10. *Byun JM, Jeong DH, Kim YN, et al. Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Medicine (Baltimore) 2018; 97 (51): e13606. DOI: 10.1097/MD.0000000000013606*
11. *Hoffman SR, Le T, Lockhart A, et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. Int J Cancer 2017; 141 (1): 8–23. DOI: 10.1002/ijc.30623*
12. *Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2017; 18 (12): 1665–79. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30700-3*
13. *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 [Bairamova G.R., Baranov I.I., Ezhova L.S., et al. Ploskokletochnye intraepitelial'nye porazheniya sheiki matki: vozmozhnosti rannei diagnostiki i taktiki vedeniya patsientok. Doktor.ru. 2019; 11 (166): 61–7 (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67*
14. *Bordignon V, Di Domenico EG, Trento E, et al. How Human Papillomavirus Replication and Immune Evasion Strategies Take Advantage of the Host DNA Damage Repair Machinery. Viruses 2017; 9: 390. DOI: 10.3390/v9120390*
15. *Мкртчян Л.С., Крикунова Л.И., Лисюткина Е.В. Патент на изобретение №2631411, 21.09.2017 «Способ лечебно-диагностического радиохирургического воздействия на шейке матки при подозрении на ее злокачественное поражение и выбор тактики лечения» [Mkrtchyan L.S., Krikunova L.I., Lisyutkina E.V. Patent na izobretenie №2631411, 21.09.2017 "Sposob lechebno-diagnosticheskogo radiokhirurgicheskogo vozdeistviya na sheike matki pri podozrenii na ee zlokachestvennoe porazhenie i vybor taktiki lecheniya" (in Russian)].*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мкртчян Лиана Сирекановна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: liana6969@mail.ru

Гривцова Людмила Юрьевна – д-р биол. наук, рук. отд. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: grivtsova@mail.ru

Киселева Валентина Ивановна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: kivapim@mail.ru

Алешина Анна Михайловна – биолог лаб. клинической иммунологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Крикунова Людмила Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: krikunova_li@mail.ru

Liana S. Mkrtchian – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology. E-mail: liana6969@mail.ru

Liudmila Iu. Grivtsova – D. Sci. (Biol.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology. E-mail: grivtsova@mail.ru

Valentina I. Kiseleva – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology. E-mail: kivapim@mail.ru

Anna M. Aleshina – biologist, Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Liudmila I. Krikunova – D. Sci. (Med.), Prof., Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology. E-mail: krikunova_li@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200441

Оригинальная статья

Роль адъювантной гормональной терапии в восстановлении репродуктивной функции у женщин после эндохирургического лечения фолликулярных кист яичников

Ф.И. Шукуров✉, Ф.М. Аюпова
Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан
✉farkhadshukurov@mail.ru

Аннотация
В структуре причин женского бесплодия фолликулярные кисты яичников (ФКЯ) составляют 7–10% случаев. Несмотря на проведенные исследования, посвященные изучению репродуктивного здоровья женщин, перенесших эндохирургическое лечение ФКЯ, проблема восстановления репродуктивной функции до сих пор не решена.

Цель. Оценить эффективность препарата, содержащего 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, в восстановлении репродуктивной функции у женщин после эндохирургического лечения ФКЯ.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли 100 женщин, из них 70 больных (основная группа), получавших после эндохирургической операции адъювантную терапию препаратом, содержащим 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, и в группу сравнения – 30 пациенток, не получавших адъювантную терапию. Диагноз ФКЯ установлен на основании гормональных, ультразвуковых, эндоскопических и иммуногистохимических исследований. Определяли уровни гонадотропных гормонов (лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона), стероидных гормонов эстрадиола и прогестерона дважды – в начале фолликулярной (3–5-й день) и секреторной фазы (20–22-й день) менструального цикла. Ультразвуковое иссследование яичников проводили в начале фолликулярной фазы и на 20–22-й дни менструального цикла. Иммуногистохимическое исследование эстрогеновых и прогестероновых рецепторов яичников проводили с помощью иммуногистостейнера Bond-max фирмы Leica (Германия) с использованием моноклональных антител: клон 1D5 и клон 1A6 Dako (США).

Результаты. Нарушение менструального цикла выявлено у 36 (51,4%) пациенток, из них: нерегулярные менструации – у 18,0%, альгоменорея – у 15,1%, полименорея – у 11,0%, меноррагия – у 7,3% больных, бесплодие отмечали у 34 (48,6%) пациенток. Эндохирургическое лечение ФКЯ выполнили всем обследованным больным. Адъювантную гормональную терапию получали 70 пациенток. Менструальная функция восстановлена у 70 (100%) пациенток. Беременность наступила у 60 (86,0%) из них.

Заключение. Адъювантная гормональная терапия препаратом, содержащим 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, позволила восстановить менструальную функцию (100% случаев) и повысить частоту наступления беременности в 4,3 раза (86,0% случаев), что подтверждает его высокую эффективность в восстановлении репродуктивной функции у женщин после эндохирургического лечения ФКЯ.

Ключевые слова: фолликулярная киста яичников, лапароскопия, восстановление, репродуктивная функция, этинилэстрадиол, хлормадинон

Для цитирования: Шукуров Ф.И., Аюпова Ф.М. Роль адъювантной гормональной терапии в восстановлении репродуктивной функции у женщин после эндохирургического лечения фолликулярных кист яичников. Гинекология. 2021; 23 (1): 68–72. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200441

Original Article

Role of adjuvant hormonal therapy in restoring reproductive function in women after endosurgical treatment of ovarian follicular cysts

Farkhad I. Shukurov✉, Farida M. Aiupova
Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan
✉farkhadshukurov@mail.ru

Abstract
In the structure of the causes of female infertility, follicular ovarian cysts make up 7–10% of cases. Despite the studies on the reproductive health of women undergoing endosurgical treatment of follicular ovarian cysts, the problem of restoring reproductive function has not yet been resolved.

Aim. To assess the effectiveness of a preparation containing 0.03 mg of ethinyl estradiol and 2 mg of chlormadinone acetate in the restoration of reproductive function in women after endosurgical treatment of follicular ovarian cysts.

Materials and methods. The study group included 100 women, of whom 70 patients (the main group) received adjuvant therapy with a drug containing 0.03 mg of ethinyl estradiol and 2 mg of chlormadinone acetate after endosurgery, and a comparison group of 30 patients who did not receive adjuvant therapy. The diagnosis of follicular ovarian cysts was established on the basis of hormonal, ultrasound, endoscopic and immunohistochemical studies. The levels of gonadotropic hormones (LH, FSH), steroid hormones estradiol and progesterone were determined twice – at the beginning of the follicular (3–5 day) and secretory phase (20–22 day) of the menstrual cycle. An ovarian ultrasound was performed at the beginning of the follicular phase and on days 20–22 of the menstrual cycle. Immunohistochemical studies of estrogen and progesterone receptors in the ovaries were carried out using a Bond-max immunostimulator from “Leica” (Germany) using monoclonal antibodies: clone 1D5 and clone 1A6 “Dako” (USA).

Results. Menstrual irregularities were detected in 36 (51.4%) patients, of which: irregular menstruation in 18.0%, algomenorrhea in 15.1%, polymenorrhea in 11.0%, and menorrhea in 7.3% of patients, infertility was observed in 34 (48.6%) patients. Endosurgical treatment of follicular ovarian cysts was performed for all examined patients. Adjuvant hormone therapy with a drug containing 0.03 mg of ethinyl estradiol and 2 mg of chlormadinone acetate was received by 70 patients. Menstrual function was restored in 70 (100%) patients. Pregnancy occurred in 60 (86.0%) of them.

Conclusion. Adjuvant hormone therapy with a drug containing 0.03 mg of ethinyl estradiol and 2 mg of chlormadinone acetate allowed to restore menstrual function (100% of cases), pregnancy at 4.3 times (86.0% of cases), which confirms its high efficiency in the restoration of reproductive function in women after endosurgical treatment of follicular ovarian cysts.

Keywords: follicular ovarian cyst, laparoscopy, rehabilitation, reproductive function, ethinyl estradiol, chlormadinone

For citation: Shukurov F.I., Aiupova F.M. Role of adjuvant hormonal therapy in restoring reproductive function in women after endosurgical treatment of ovarian follicular cysts. Gynecology. 2021; 23 (1): 68–72. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200441

Введение

Среди доброкачественных структурных изменений яичников лидирующее место занимают фолликулярные кисты яичников (ФКЯ). По последним данным, именно фолликулярные кисты являются причиной в каждом 3-м случае женского бесплодия [1–3]. В структуре причин женского бесплодия ФКЯ составляют 19,2% случаев [4–6]. Проведение эндохирургического лечения бесплодия, обусловленного ФКЯ, является первым и очень важным этапом терапии [7, 8]. Частота наступления беременности после лапароскопического удаления ФКЯ составляет 20–27% [9, 10]. Однако окончательная эффективность лечения определяется следующим этапом терапии, направленным на полное восстановление репродуктивной функции у данной категории женщин [11, 12]. Восстановление репродуктивной функции у пациенток с ФКЯ после эндохирургического вмешательства остается весьма актуальной проблемой современной гинекологии. Все виды терапии, направленные на восстановление репродуктивной функции, обычно дают только временный эффект [13]. Низкая эффективность препаратов, используемых до настоящего времени для восстановления репродуктивной функции у женщин после эндохирургического лечения ФКЯ, диктует необходимость поиска новых клинических подходов к восстановлению репродуктивной функции [14, 15]. В связи с этим важными являются разработка и внедрение новых эффективных методов восстановления репродуктивной функции у женщин после эндохирургического лечения ФКЯ.

Цель исследования – оценить эффективность препарата, содержащего 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, в восстановлении репродуктивной функции у женщин после эндохирургического лечения ФКЯ.

Материалы и методы

Набор больных осуществляли в период с 2017 по 2019 г. на базе акушерского комплекса №9 г. Ташкента. Все женщины перед включением в исследование подписывали информированное согласие на участие в исследовании с проведением всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий. Диагноз ФКЯ установлен на основании гормональных, ультразвуковых (УЗ), лапароскопических и иммуногистохимических (ИГХ) исследований. Определение концентрации гормонов в сыворотке крови проводили в динамике менструального цикла с помощью хемилюминометрического иммуноанализатора Advia Centaur System при использовании наборов (Ready Pack, Siemens и Beckman Coulter). Забор крови для определения концентрации гормонов выполняли перед оперативным вмешательством и через 1 мес после эндохирургического вмешательства. Для изучения гормонального статуса до и после эндохирургического лечения исследовали исходный фон гонадотропных гормонов (лютеинизирующего гормона – ЛГ, фолликулостимулирующего гормона – ФСГ), стероидных гормонов (эстрадиола – E_2, прогестерона) дважды – в начале фолликулярной (3–5-й день) и секреторной фазы (21–22-й день) менструального цикла. УЗ-исследование с допплерометрией проводили на аппарате Medison Accuvix XQ (Корея), с использованием трансабдоминального и трансвагинального конвексных датчиков частотой 3,5–5 МГц, в начале фолликулярной фазы и на 20–22-й дни менструального цикла. Допплерометрию проводили в импульсном режиме с использованием датчика 4,5 МГц. При анализе кривых скоростей кровотока определяли индекс резистентности и пульсационный индекс. Концентрацию онкомаркера HE-4 определяли в сыворотке крови с использованием диагностических тест-систем Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцария). Пороговыми значениями с повышающейся концентрацией для онкомаркера HE-4 считали 70 пмоль/л. Забор материала для ИГХ-исследований производили из капсулы удаленной кисты во время проведения эндохирургических операций. ИГХ-исследование эстрогеновых (ЭР) и прогестероновых рецепторов (ПР) проводили с помощью иммуногистостейнера Bond-max фирмы Leica (Германия) с использованием моноклональных антител: клон 1D5 Dako, клон 1A6 Dako (США). Степень выраженности экспрессии ЭР и ПР оценивали в баллах: 0–10 баллов – отсутствие экспрессии, 11–100 – слабая экспрессия, 101–200 – умеренная экспрессия, 201–300 – выраженная экспрессия. Все обследованные соответствовали критериям включения и не имели заболеваний, относящихся к критериям исключения. Критерии включения пациенток в исследование: больные с ФКЯ размером более 5 см в диаметре, с отрицательной динамикой или отсутствием положительной динамики после консервативной терапии, репродуктивный возраст от 18 до 36 лет, первичное или вторичное бесплодие в течение не менее 1 года и отсутствие радикального оперативного вмешательства на репродуктивных органах.

Критерии исключения: сопутствующие опухоли других репродуктивных органов, любые другие причины бесплодия, за исключением ФКЯ, и тяжелые соматические заболевания, являющиеся противопоказаниями для лапароскопии.

Оценку эффективности лечения проводили при анализе таких параметров, как динамика купирования жалоб, нормализация менструальной и репродуктивной функции при динамическом наблюдении за пациентками в течение 6–12 мес. Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью программы обработки электронных таблиц Statistica for Windows v. 7.0 с использованием общепринятых параметрических и непараметрических статистических методов.

Результаты и обсуждение

В исследуемую группу вошли 100 женщин репродуктивного возраста, из них 70 женщин (основная группа), оперированных с диагнозом ФКЯ, получавших адъювантную гормональную терапию препаратом, содержащим 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата. Группу сравнения составили 30 пациенток с аналогичной патологией, но не получавших в послеоперационном периоде препарат, содержащий 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата. Возраст больных колебался от 18 до 36 лет, составляя в среднем 28,1±0,8 года. Оценка менструальной функции показала, что возраст наступления менархе варьировал от 11 до 15 лет. Регулярный менструальный цикл с начала менархе установлен у 54 (77,1%) из 70 обследованных, у 12 (17,1%) – через 6–18 мес после наступления менархе и у 4 (5,8%) – после начала половой жизни. Средняя продолжительность менструального цикла у пациенток с ФКЯ составила 27,6±1,3 дня с индивидуальными колебаниями от 21 до 35 дней. Скудные месячные – у 20,5% пациенток, умеренные – у 55%, обильные – у 24,2%. Основные жалобы больных с ФКЯ при поступлении – тупые ноющие боли внизу живота, не связанные с менструальным циклом (45,0%), нарушения менструального цикла (51,4%). Среди нарушений менструального цикла преобладали нерегулярные менструации (18,0%), альгоменорея (15,1%), полименорея (11,0%) и ациклические кровянистые выделения из половых путей (7,3%). У 21,5% пациенток отмечали нарушение менструального цикла с началом менархе. Из перенесенных гинекологических заболеваний у больных с ФКЯ наиболее часто встречались воспалительные заболевания придатков матки (42,5%). Из них 56,2% пациенток ранее оперированы по поводу кисты яичника. При этом рецидив кисты яичника у 42,1% пациенток возник в оперированном ранее яичнике, у 14,1% – в другом яичнике. У 25,2% женщин имела место двусторонняя локализация кист. Бесплодие отмечали у 34 (48,6%) пациенток, из них первичное – у 9 (26,4%) и вторичное – у 25 (73,6%) пациенток. При проведении диагностических мероприятий нами отмечена высокая точность УЗ-диагностики ФКЯ. При сопоставлении данных трансвагинальной эхографии с результатами ИГХ-исследований диагностическая точность составила 90,06%. При проведении цветного допплеровского картирования ни в одном случае ФКЯ внутриопухолевый кровоток не выявлен. Спектральный анализ показал, что кровоток в капсулах фолликулярных кист имел низкоскоростной среднерезистентный характер. В капсуле фолликулярных кист: V_{max} – 67,5±4,26, (13,4–17,6) см/с, индекс пульсации – 1,04±0,04, (0,21–1,27), индекс резистентности – 0,48±0,02, (0,35–1,01). Использование цветного допплеровского картирования у пациенток с ФКЯ позволило значительно повысить точность диагностики с 90,06 до 98,42%. Для дифференциальной диагностики ФКЯ у всех пациенток перед операцией проводили определение

Гормональный профиль обследованных до и после эндохирургической операции (M±m)
Hormonal profile of the examined before and after endosurgical operation (M±m)

Показатель	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=30)
	до операции	после операции	
ФСГ, МЕд/л	14,7±0,16	9,9±0,19***	12,3±0,17***^^^
ЛГ, МЕд/л	7,8±0,38	10,0±0,46**	8,5±0,41^
E_2, пг/мл	127,4±12,23	118,8±11,87	122,4±11,7
Прогестерон, нмоль/л	1,3±0,65	1,4±0,09	1,1±0,07^

*Различия относительно данных до операции значимы (**p<0,01, ***p<0,001), ^различия относительно данных после операции значимы (^p<0,05, ^^^p<0,001).

уровня онкомаркера НЕ-4 в сыворотке крови. Значения онкомаркера НЕ-4 у пациенток с ФКЯ колебались в зоне низких величин – от 50,4 до 60,5 пмоль/л и не превышали дискриминационного показателя (70 пмоль/л). Детальный анализ гормонального статуса обследованных пациенток до и после эндохирургической операции выявил нарушения в выработке как гонадотропных, так и половых стероидных гормонов. У пациенток с ФКЯ выявили сниженную секрецию ЛГ (7,8±0,38) в 74,8% случаев (p<0,001) при повышенном уровне ФСГ (14,7±0,16) в 80,1% случаев (p=0,001) в I фазу менструального цикла, повышенное содержание E_2 (127,4±12,23) в I фазе менструального цикла, а также значительное снижение прогестерона (1,3±0,65) в лютеиновую фазу менструального цикла у 20% пациенток. Соотношения ЛГ/ФСГ в среднем меньше 1, что связано с высокими значениями ФСГ по отношению к ЛГ. Уровень E_2 имел тенденцию к незначительному росту во II фазе менструального цикла, а уровень прогестерона у 26,67% пациенток ниже нижней границы нормы. Таким образом, средняя концентрация ФСГ при ФКЯ соответствовала верхней границе нормы, а средний уровень ЛГ достоверно ниже нее (p<0,001). Средняя концентрация E_2 в I фазу менструального цикла превышала норму, а уровень прогестерона достоверно снижен (p<0,001) (см. таблицу).

Анализ гормонального статуса у пациенток с ФКЯ после эндохирургического лечения показал, что на фоне проводимой эндохирургической операции наблюдали закономерное снижение уровня ФСГ до 9,9±0,19, повышение ЛГ до 10,0±0,46 и прогестерона до 1,4±0,09, а также понижение E_2 до 118,8±11,87, что объясняется благоприятным воздействием проводимой эндохирургической операции на гормональный гомеостаз у пациенток с ФКЯ. Среди пациенток основной группы выяснили, что 63 (90,0%) пациентки до обращения в клинику получали различное консервативное лечение короткими курсами, включая гормональную, антибактериальную и рассасывающую терапию. Никакого лечения не получали 7 (10,0%) пациенток. Лапароскопические операции проводили в отделении оперативной гинекологии с операционным блоком акушерского комплекса №9 г. Ташкента. Показания к хирургическому лечению – наличие одной или нескольких фолликулярных кист в яичнике с одной или двух сторон, диаметром более 5 см, без эффекта консервативной терапии. Оперативное лечение всем больным проводили в начале или середине фолликулярной фазы менструального цикла лапароскопическим доступом. При проведении лапароскопии использовали оборудование Karl Storz (Германия) с видеосистемами и автоматическими устройствами для инсуффляции газа. Для наложения пневмоперитонеума применяли углекислый газ. После наложения троакаров 5 и 10 мм проводили ревизию органов малого таза и брюшной полости. При лапароскопии ФКЯ опухоль представляла собой гладко- и тонкостенное однокамерное образование округлой формы, содержащее прозрачную светло-желтую жидкость, диаметром от 50 до 80 мм, расположенное в основном сбоку или кзади от матки. У всех женщин с ФКЯ произведена лапароскопическая цистэктомия путем вылущивания капсулы кисты яичника. При цистэктомии разрез проводили у нижнего края капсулы фолликулярной кисты, далее проникали в слой между стенкой кисты и корковым слоем яичника, в основном отслаивая механическим путем, тем самым, отделяя стенку фолликулярной кисты от здоровой ткани яичника, производили непосредственно энуклеацию кисты, частично фиксируя ее щипцами и вылущивая тянущими движениями. После энуклеации проводили обязательную дополнительную обработку ложа фолликулярной кисты с помощью монополярного коагулятора с целью не только надежного гемостаза, но и коагуляции возможных оставшихся кистозных образований. Данный вид эндокоагуляции является малотравматичным, так как направлен только на поверхностные слои клеток, что снижает вероятность образования спаек, а в ряде случаев и предотвращает их. Во время операции цистэктомии капсула полностью удалена, так как оставшаяся ткань может вызвать рецидив процесса. После выполнения указанных манипуляций и удаления препарата через один из боковых троакаров яичники и брюшную полость с помощью аквапуратора тщательно промывали 1–1,5 л изотонического раствора хлорида натрия, а также осуществляли контроль гемостаза. В случаях разрыва капсулы кисты и попадания ее содержимого в брюшную полость осуществляли тщательное промывание полости малого таза антисептическим раствором. При выявлении спаечного процесса в малом тазу производили сальпингоовариолизис и разъединение спаек. Проходимость маточных труб проверяли методом хромотубации путем введения раствора метиленового синего через маточный зонд Любке.

После эндохирургического лечения 70 пациенткам основной группы в течение 3 мес назначена адъювантная гормональная терапия с препаратом, содержащим 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, для восстановления репродуктивной функции. Препарат назначался в классическом режиме (21+7) в течение 1–3 мес.

К восстановлению репродуктивной функции у женщин после эндохирургического лечения ФКЯ проявляли дифференцированный подход. Данный подход основывался прежде всего на результатах ИГХ-исследований удаленного операционного материала, а также с учетом выявленных клинико-диагностических особенностей. Для каждого пациента разработана индивидуальная программа лечения в зависимости от результатов статуса рецепторов яичников. Эта программа лечения основывалась на данных ИГХ-характеристики экспрессии ЭР и ПР в эпителиальном компоненте и капсуле яичников, а также результатах прогнозирования рецидива ФКЯ у 70 пациенток основной группы. При ИГХ-исследовании биопсийных материалов установили, что у больных с ФКЯ в эпителиальном компоненте экспрессия ЭР существенно выраженная и составляет 280 баллов, в то время как экспрессия ПР слабая – 27,2 балла. В капсуле также отмечали высокую экспрессию ЭР, однако, в отличие от эпителиального компонента, она менее выраженная – 223,7 балла, а экспрессия ПР – 26,7 балла.

Таким образом, можно сделать вывод, что для пациенток с ФКЯ характерны следующие ИГХ-особенности рецепторов: в эпителиальном компоненте и в капсуле регистрируются выраженная экспрессия ЭР и преимущественно низкая экспрессия ПР в эпителиальном компоненте и в капсуле кисты яичников. Мы считаем, что выявленная выраженная экспрессия ЭР свидетельствует о продолжающейся гиперэстрогенемии, а слабая экспрессия ПР – об

Рис. 1. Оценка степени риска рецидивирования ФКЯ среди пациенток основной группы (%).

Fig 1. Assessment of the degree of risk of recurrence of ovarian follicular cysts among patients of the main group (%).

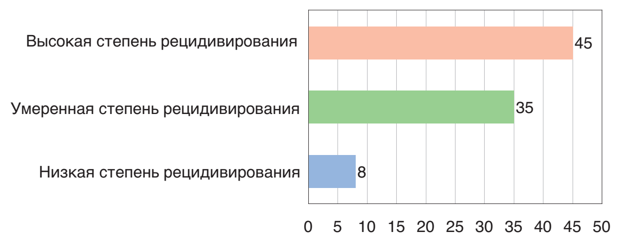
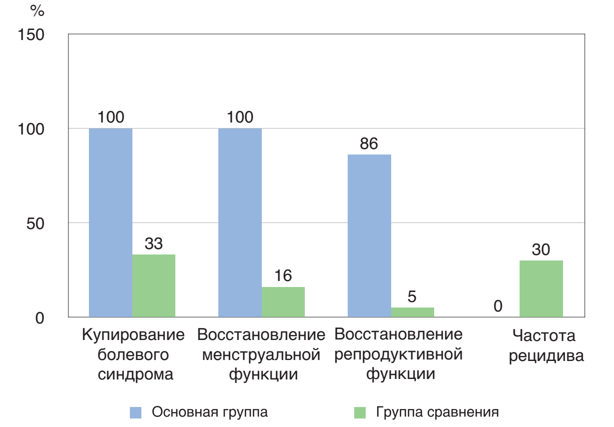


Рис. 2. Результаты динамического наблюдения за больными в ходе проведения адъювантной гормональной терапии.

Fig. 2. Results of dynamic observation of patients during adjuvant hormonal therapy.



имеющейся гипопрогестеронемии, что подтверждается данными гормонального исследования у пациенток с ФКЯ. Кроме того, впервые нами на основании ИГХ-исследования выраженности экспрессии ЭР разработан метод прогнозирования рецидива ФКЯ. Данный метод прогнозирования выполнен у 70 пациенток основной группы. На основании оценки выраженности экспрессии ЭР выявили 3 степени риска рецидивирования ФКЯ после эндохирургического лечения. При высокой степени экспрессии ЭР (280 баллов) оценивали как высокую степень риска рецидивирования, при умеренной степени экспрессии ЭР (156 баллов) оценивали как умеренную степень риска рецидивирования и при степени экспрессии ЭР 86 баллов – как низкую степень риска рецидивирования. Среди 70 пациенток основной группы у 45% выявили высокую степень рецидивирования, 35% имели умеренную степень рецидивирования и 8% пациенток – низкую степень рецидивирования (рис. 1).

На основании выявленных ИГХ-особенностей рецепторов яичников и с учетом оценки прогнозирования риска рецидивирования нами разработан рациональный план дифференцированного подхода к проведению восстановления репродуктивной функции у женщин после эндохирургического лечения ФКЯ. С данной целью впервые нами для восстановления репродуктивной функции у пациенток основной группы после эндохирургического вмешательства применен препарат, содержащий 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата. Длительность терапии препаратом, содержащим 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, рассчитывалась также на основе выраженности экспрессии ЭР и оценки риска рецидивирования и определялась индивидуально, она варьировалась от 1 до 3 мес. У 45,0% пациенток с выраженной экспрессией ЭР и высокой степенью риска рецидивирования адъювантная гормональная терапия препаратом, содержащим 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, проводилась в течение 3 мес, у 35,0% больных с умеренной экспрессией ЭР и умеренным риском рецидивирования – в течение 2 мес, а у 8,0% пациенток со слабой выраженностью экспрессии ЭР низкой степени риска рецидивирования – в течение 1 мес. Клиническую эффективность гормональной адъювантной терапии оценивали на основе сравнительного статистического анализа таких параметров, как динамика состояния менструальной и репродуктивной функции, а также частота рецидивов. Динамическое наблюдение на фоне адъювантной терапии проводили через 1, 2 и 3 мес после эндохирургического лечения. При оценке клинической эффективности адъювантной горомональной терапии наилучшие результаты отмечены в отношении купирования болевого синдрома у пациенток основной группы, принимавших 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата (рис. 2).

Купирование болевого синдрома отмечали уже с первых недель применения у 100,0% пациенток основной группы, у женщин группы сравнения данный показатель составил 33,0%. Восстановление менструальной функции через 1–2 мес адъювантной гормональной терапии выявили в основной группе в 100% случаев, в группе сравнения – всего в 16% случаев (p<0,05). Средняя продолжительность менструального цикла через 3 мес адъювантной гормональной терапии составила 27,5 дня (до лечения – 29,1 дня), средняя продолжительность менструации – 4,1 дня (до лечения – 5,2 дня). Восстановление репродуктивной функции в основной группе произошло в 86,0% случаев, в группе сравнения – всего в 5% случаев (p<0,05). Оценку динамики регресса и функционального состояния яичников проводили с помощью УЗ-исследования с цветным допплеровским картированием сосудов. Наилучшие результаты получили в отношении профилактики рецидивов ФКЯ благодаря применению препарата, содержащего 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата. При использовании препарата, содержащего 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, рецидива ФКЯ у пациенток основной группы не наблюдали. В группе сравнения рецидив ФКЯ наблюдали у 30,0% пациенток (см. рис. 2). Таким образом, ведение пациенток без применения препарата, содержащего 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, сопряжено с высокой частотой развития рецидивов. При оценке функциональной активности яичников через 3 мес после адъювантной гормональной терапии своевременное формирование доминантного фолликула обнаружили у 92,5% пациенток основной группы, в группе сравнения – у 15,0% больных (p<0,05). Признаки овуляции и формирования желтого тела выявлены в основной группе в 90,2% случаев против 13,0% в группе сравнения (p<0,05).

Предлагаемая нами адъювантная терапия с использованием препарата, содержащего 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, обладает хорошим терапевтическим эффектом, что позволяет рекомендовать его для восстановления репродуктивной функции у женщин после эндохирургического лечения ФКЯ.

Заключение

Применение препарата, содержащего 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, в адъювантной терапии является высокоэффективным методом восстановления репродуктивной функции у пациенток после эндохирургического лечения ФКЯ. Адъювантная гормональная терапия препаратом, содержащим 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, позволяет восстановить менструальные и репродуктивные функции, снизить частоту рецидивов и повысить частоту наступления беременностей в 4,3 раза (86,0% случаев), что подтверждает его высокую эффективность в восстановлении репродуктивной функции после эндохирургического лечения ФКЯ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. *Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология. М.: Искра, 2014 [Bulanov M.N. Ultrasound Gynecology. Moscow: Spark, 2014 (in Russian)].*
2. *Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б. и др. Скрининг рака яичников: реальность и перспективы. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 1: 70–5 [Gerfanova E.V., Ashrafyan L.A., Antonova I.B., et al. Ovarian Cancer Screening: Reality and Prospects. Literature review. Tumors of the female reproductive system. 2015; 1: 70–5 (in Russian)].*
3. *Гаспаров А.С., Титов Д.С., Дубинская Е.Д., Векилян О.М. Использование высокочастотных энергий в лечении доброкачественных опухолей яичников. Врач. 2014; 3: 57–60 [Gasparov A.S., Titov D.S., Dubinskaya E.D., Vekilyan O.M. The use of high-frequency energies in the treatment of benign ovarian tumors. Doctor. 2014; 3: 57–60 (in Russian)].*
4. *Коган Я.Э. Актуальные вопросы патогенеза и диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников. Практ. медицина. 2018; 16 (9): 34–9 [Kogan Ya.E. Actual issues of the pathogenesis and diagnosis of tumors and tumor-like formations of the ovaries. Practical medicine. 2018; 16 (9): 34–9 (In Russian)].*
5. *Нейштадт Э.Л., Ожиганова И.Н. Опухоли яичника. СПб.: ФОЛИАНТ, 2014 [Neustadt E.L., Ozhiganova I.N. Tumors of the ovary. Saint Petersburg: FOLIANT, 2014 (in Russian)].*
6. *Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. М.: Медпресс-информ, 2014 [Nazarenko T.A., Mishieva N.G. Infertility and age: solutions to the problem. Moscow: Medpress-inform, 2014 (in Russian)].*
7. *Гаспаров А.С., Косаченко А.Г., Дубинская Е.Д. и др. Опухоли и опухолевидные образования яичников. М.: РУДН, 2015 [Gasparov A.S., Kosachenko A.G., Dubinskaya E.D., et al. Tumors and tumor-like formations of the ovaries: teaching aid. Moscow: RUDN, 2015 (in Russian)].*
8. *Радзинский В.Е., Духин А.О. Реабилитация репродуктивной функции после хирургического лечения доброкачественных образований яичников. Трудный пациент. 2016; 2: 3–6 [Radzinsky VE, Dukhin AO. Rehabilitation of reproductive function after surgical treatment of benign ovarian masses. Difficult patient. 2016; 2: 3–6 (in Russian)].*
9. *Гомел В., Брилл Э.И. Реконструктивная и репродуктивная хирургия в гинекологии. Пер. с англ. А.Е. Любовой. М.: Лаборатория знаний, 2016 [Gomel V., Brill E.I. Reconstructive and reproductive surgery in gynecology. Transl. from English A.E. Lyubova. Moscow: Knowledge Laboratory, 2016 (in Russian)].*
10. *Стандарты диагностики и лечения гинекологических заболеваний в лечебных учреждениях системы здравоохранения Республики Узбекистан. Ташкент, 2017; с. 22 [Standards for the diagnosis and treatment of gynecological diseases in medical institutions of the healthcare system of the Republic of Uzbekistan. Tashkent, 2017; p. 22 (in Russian)].*
11. *Франк Г.А., Андреева Ю.Ю. Новая классификация опухолей яичника. Архив патологии. 2015; 77 (4): 40–50 [Frank G.A., Andreeva Yu.Yu. A new classification of ovarian tumors. Archive of Pathology. 2015; 77 (4): 40–50 (in Russian)].*
12. *Ходжаева А.С. Оптимизация тактики ведения больных с функциональными кистами яичников. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2019; 15 (1): 30–4 [Khojaeva A.S. Optimization of management of patients with functional ovarian cysts. Reproductive health of children and adolescents. 2019; 15 (1): 30–4 (in Russian)].*
13. *Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, et al. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. Cochrane Database Syst Rev 2014; 4: CD006134.*
14. *Hassa H, Aydin Y. The role of laparoscopy in the management of infertility. J Obstet Gynaecol 2014; 34 (1): 1–7.*
15. *Legendre G, Catala L, Morinière C, et al. Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when? Fertil Steril 2014; 101 (3): 608–14.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шукуров Фархад Ишкулович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ТМА. E-mail: farkhadshukurov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4511-6085; SPIN код: 6837-1062

Аюпова Фарида Мирзаевна – д-р мед. наук, проф. ТМА. E-mail: fayupova.2@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4194-664X

Farkhad I. Shukurov – Cand. Sci. (Med.), Tashkent Medical Academy. E-mail: farkhadshukurov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4511-6085; SPIN code: 6837-1062

Farida M. Aiupova – D. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Medical Academy. E-mail: fayupova.2@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4194-664X

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.05.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200561

Оригинальная статья

Миома матки, лапароскопическая хирургия и морцелляция: сравнительный анализ результатов органосохраняющих операций

А.А. Серегин✉[1], А.Б. Надежденская[2], А.С. Макарова[1], П.Л. Шешко[1], А.В. Трегубова[1], Э.В. Кирилова[3], Д.К. Копненкова[4], С.М. Пронин[1], Г.Н. Хабас[1], А.В. Асатурова[1], Д.Л. Оводенко[1]

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

[2]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия;

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

[4]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉ggk32@ya.ru

Аннотация

Цель. Провести сравнительный анализ результатов органосохраняющих лапароскопических операций, выполненных по поводу миомы матки с применением пластиковых контейнеров для морцелляции и без таковых.

Материалы и методы. Обследованы 57 пациенток с диагнозом «миома матки», поступивших в отделение инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» для органосохраняющего хирургического лечения. Для реализации цели исследования пациентки разделены на следующие группы: основную – 29 пациенток, которым выполнена лапароскопическая миомэктомия и морцелляция удаленных узлов с использованием пластиковых контейнеров, и контрольную – 28 пациенток, которым при лапароскопической миомэктомии морцелляция выполнялась без применения пластиковых контейнеров.

Результаты. Длительность лапароскопических операций, выполненных с использованием пластиковых контейнеров (основная группа), составила 85,69±25,87 мин. Лапароскопические консервативные миомэктомии, проведенные без применения ограничивающих систем (контрольная группа), занимали несколько больше времени – 88,75±30,36 мин. Статистически достоверных различий при этом не выявлено, но во второй группе требовалась более длительная санация брюшной полости и удаление мелких фрагментов миоматозных узлов после морцелляции вне мешков. Аутореинфузию применяли у 6 (20,69%) пациенток в основной группе и у 7 (25%) пациенток в контрольной группе. Ни в одном случае не применяли гемотрансфузию. Средняя кровопотеря составила 120,69±67,50 мл в основной группе, 125,00±99,54 мл в контрольной. Продолжительность госпитализации в основной группе составила 4,66±1,76 дня, в контрольной группе – 5,79±3,62 дня. В основной группе во всех случаях по гистологическому исследованию выявлена лейомиома, в контрольной группе у 27 (96,4%) пациенток выявлена лейомиома и у 1 (3,6%) пациентки – лейомиосаркома.

Заключение. Во всех группах отмечалось благоприятное течение послеоперационного периода, ранняя активизация пациенток. В группе лапароскопических операций у одной (3,6%) пациентки после морцелляции миоматозного узла без применения пластикового контейнера выявлена лейомиосаркома. Применение пластиковых контейнеров в нашем исследовании не увеличивало продолжительность операций и не влияло на объем кровопотери, частоту интра- и послеоперационных осложнений. Напротив, время операций оказалось несколько выше среди пациенток, операции которым выполняли без применения контейнеров. По всей вероятности, это связано с тем, что сам этап морцелляции занимал больше времени, поскольку требовалось извлечение мелких фрагментов миоматозных узлов, а также тщательная и длительная санация брюшной полости. Нельзя не отметить, что применение пластиковых контейнеров, безусловно, требует наработки определенных навыков у хирурга, занимая все меньше времени параллельно с кривой обучения. Конечно, требуются дальнейшие исследования оценки рисков распространения опухоли у пациенток, которым операции выполняются с применением пластиковых контейнеров, но предварительные данные свидетельствуют о том, что абластичная морцелляция может и должна применяться при органосохраняющих операциях при миоме матки.

Ключевые слова: миома матки, морцелляция, лапароскопическая миомэктомия, мешки для морцелляции

Для цитирования: Серегин А.А., Надежденская А.Б., Макарова А.С. и др. Миома матки, лапароскопическая хирургия и морцелляция: сравнительный анализ результатов органосохраняющих операций. Гинекология. 2021; 23 (1): 73–77. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200561

Original Article

Uterine fibroids, laparoscopic surgery and morcellation: comparative analysis of the results of organ-preserving operations

Alexander A. Seregin✉[1], Anastasiia B. Nadezhdenskaia[2], Anna S. Makarova[1], Polina L. Sheshko[1], Anna V. Tregubova[1], Eleonora V. Kirilova[3], Daria K. Kopnenkova[4], Stanislav M. Pronin[1], Grigory N. Khabas[1], Alexandra V. Asaturova[1], Dmitry L. Ovodenko[1]

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

[2]Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

[3]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

[4]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉ggk32@ya.ru

Abstract

Aim. To conduct a comparative analysis of the results of organ-preserving laparoscopic operations performed for uterine fibroids with the use of plastic containers for morcellation and without it.

Materials and methods. We examined 57 patients with a diagnosis of uterine fibroids who were admitted to the Department of Innovative Oncology and Gynecology of the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology for organ-preserving surgical treatment. To achieve the goal of the study, the patients were divided into the following groups: the main group – 29 patients who underwent laparoscopic myomectomy and morcellation of removed nodes using plastic containers. The control group consisted of 28 patients who underwent morcellation during laparoscopic myomectomy without the use of plastic containers.

Results. The duration of laparoscopic operations performed using plastic containers "main group" was 85.69±25.87 minutes. Laparoscopic conservative myomectomies, performed without the use of limiting systems, took a slightly longer amount of time "control group" – 88.75±30.36 minutes. There were no statistically significant differences, but in the second group, more prolonged sanitation of the abdominal cavity and removal of small fragments of myomatous nodes after morcellation outside the sacs were required. Autoinfusion was used in 6 (20.69%) patients in the main group, in 7 (25%) patients in the control group. Blood transfusion was not used in any case. Average blood loss was 120.69±67.50 ml in the main group, 125.00±99.54 ml in the control. The duration of hospitalization in the main group was 4.66±1.76 days, in the control group 5.79±3.62 days. In the main group, histological examination revealed leiomyoma in all cases, leiomyoma was detected in 96.4% (27 patients) of cases in the control group, and leiomyosarcoma in 1 patient (3.6%).

Conclusion. In all groups of patients, there was a favorable course of the postoperative period, early activation of patients. In the group of laparoscopic operations, one patient (3.6%) after morcellation of the myomatous node without the use of a plastic container was found to have leiomyosarcoma. The use of plastic containers in our study did not increase the duration of operations and did not affect the volume of blood loss, the frequency of intra- and postoperative complications. In contrast, the operation time was slightly higher among patients who were operated without the use of containers. In all likelihood, this was due to the fact that the morcellation stage itself took longer, since it was required to extract small fragments of myomatous nodes, as well as thorough and prolonged sanitation of the abdominal cavity. It should be noted that the use of plastic containers, of course, requires the development of certain skills from the surgeon, taking less and less time in parallel with the learning curve. Of course, further studies are required to assess the risk of tumor spread in patients undergoing surgery using plastic containers, but preliminary data indicate that ablastic morcellation can and should be used in organ-preserving surgery for uterine myoma.

Keywords: myoma of the uterus, morcellation, laparoscopic myomectomy, morcellation bags

For citation: Seregin A.A., Nadezhdenskaia A.B., Makarova A.S., et al. Uterine fibroids, laparoscopic surgery and morcellation: comparative analysis of the results of organ-preserving operations. Gynecology. 2021; 23 (1): 73–77. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200561

Введение

В настоящее время главной тенденцией в гинекологии является внедрение и применение малоинвазивных операций. Более чем за 3 десятилетия после выполнения первых эндовидеохирургических операций в мире накоплен значительный опыт, свидетельствующий о преимуществах лапароскопического доступа при лечении пациенток с доброкачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы. Возможность прецизионного выполнения операций за счет оптического увеличения позволяет более тщательно производить остановку кровотечения, меньше травмируя окружающие ткани.

Одной из основных сложностей данного метода оперативных вмешательств при доброкачественных новообразованиях органов женской репродуктивной системы является извлечение препаратов через троакарные отверстия. Удаленные препараты необходимо подвергать интракорпоральному измельчению, для чего используются различные устройства – морцелляторы. При их использовании неизбежно происходит контакт поверхностных и глубоких структур опухоли с различными органами и тканями брюшной полости и брюшной стенки. В то же время до начала и в процессе выполнения операции хирург не имеет достоверной информации о гистологической структуре новообразования [1].

Все это привело к тому, что в клинической практике оперирующих гинекологов стали встречаться неблагоприятные исходы и осложнения, характерные только для лапароскопической хирургии. Так, после органосохраняющих эндовидеохирургических вмешательств по поводу миомы матки (ММ) встречаются описания развития так называемых паразитарных миом (морцеллом) различной локализации [2].

Кроме того, одним из неблагоприятных исходов при лапароскопических миомэктомиях является выявление лейомиосаркомы, которая может маскироваться под миоматозные узлы. Лейомиосаркома представляет собой злокачественную опухоль, на долю которой в онкогинекологии приходится около 1,5% всех видов злокачественных новообразований матки [3]. Ежегодная заболеваемость составляет от 1 на 50 тыс. до 1 на 10 тыс. женщин.

Основной проблемой в диагностике саркомы матки является отсутствие факторов риска и симптомов, которые позволили бы выявить ее до операции. Однако есть определенные характеристики, которые могут давать основания для подозрений. К таким признакам относятся: быстрое увеличение размеров опухоли в течение 3 мес, размер новообразований более 8 см; гетерогенное поражение с центральным некрозом в сочетании с дегенеративными кистозными изменениями без кальцификации; неоднородная высоковаскуляризованная строма новообразования [4, 5].

С накоплением мирового опыта выполнения лапароскопических консервативных миомэктомий в литературе стало появляться все больше сообщений о выявлении лейомиосарком при плановом патоморфологическом исследовании. В ряде случаев такие операции связаны с крайне неблагоприятными исходами для пациенток. Под влиянием резонансных мнений, связанных с применением электрических морцелляторов при недиагностированных лейомиосаркомах, 24 ноября 2014 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США опубликовало заявление, серьезно ограничивающее использование лапароскопических электрических морцелляторов при миомэктомиях [6, 7].

Дискуссии о безопасности применения морцелляции привели к необходимости использования устройств, ограничивающих ткань фрагментируемой опухоли от органов брюшной полости. При этом через троакарный разрез в брюшную полость вводят специальный мешок, в который помещают опухоль, подлежащую морцелляции. Под визуальным контролем внутри мешка опухоль измельчают и извлекают через троакарный разрез без контакта с органами брюшной полости и брюшной стенкой. Предложено несколько моделей пластиковых контейнеров для морцелляции. Проведенные исследования показали, что при использовании пластиковых контейнеров значительно снижается риск рассеивания ткани опухоли во время морцелляции [8–10].

Таким образом, лапароскопический доступ в гинекологии характеризуется рядом преимуществ по сравнению с лапаротомией: лучший косметический результат, сокращение длительности госпитализации, быстрая реабилитация пациенток. Тем не менее необходимость применения морцелляции приводит к некоторым ограничениям, связанным с возможностью диссеминации опухолевых клеток [11–13].

Цель исследования – провести сравнительный анализ результатов органосохраняющих лапароскопических операций, выполненных по поводу ММ с применением пластиковых контейнеров для морцелляции и без таковых.

Материалы и методы

Нами обследованы 57 пациенток с диагнозом ММ, поступивших в отделение инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» для органосохраняющего хирургического лечения. Для реализации цели исследования пациентки разделены на следующие группы: основную – 29 пациенток, которым выполнена лапароскопическая миомэктомия и морцелляция удаленных узлов с использованием пластиковых контейнеров, и контрольную – 28 пациенток, которым при лапароскопической миомэктомии морцелляция выполнялась без применения пластиковых контейнеров.

Всем пациенткам проводили полное клиническое обследование с анализом жалоб, анамнеза заболевания, преморбидного фона, перенесенных и сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных патологий в различные периоды жизни.

Гинекологический статус определяли на основании осмотра наружных половых органов, влагалища и шейки матки при помощи зеркал, бимануального влагалищного, по показаниям – ректовагинального исследования.

Всем пациенткам перед операцией проводили ультразвуковое исследование, а также лабораторные анализы для получения информации о количестве, размерах, расположении миоматозных узлов, уровне гемоглобина крови и сопутствующих заболеваниях.

УЗИ органов малого таза выполняли в отделении функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (заведующий – профессор А.И. Гус) с помощью приборов Aloka ProSound Alpha 10 (Япония), Toshiba Xario (Япония), с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков 3,5 и 5,0 МГц. При эхографии в процессе исследования в режиме реального времени определяли положение, размеры (длину, ширину, переднезадний размер), анатомическую форму и структуру миоматозных узлов.

Патоморфологическое исследование удаленных препаратов осуществляли в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Операции выполнялись в отделении инновационной онкологии и гинекологии в условиях эндотрахеального наркоза по стандартной закрытой методике в положении Тренделенбурга. После опорожнения мочевого пузыря при горизонтальном положении пациентки на спине через разрез в области пупка в брюшную полость вводилась игла Вереша, и с помощью инсуфлятора Endoflator или Thermoflator (Karl Storz GmbH & Co., Германия) осуществлялось наложение карбоксиперитонеума с давлением 15 мм рт. ст. В околопупочной области устанавливался троакар для лапароскопа. В надлобковой и подвздошных областях через дополнительные разрезы брюшной стенки устанавливались троакары для манипуляторов. При проведении вмешательств использовались: электрохирургические генераторы Autocon 200 и Autocon 350 и стандартные моно- и биполярные инструменты (Karl Storz GmbH & Co., Германия) мощностью до 60 Вт, работающие в непрерывном режиме и режиме ультрапульсации. Во время лапароскопии проводился тщательный осмотр брюшной полости и органов малого таза. Осматривались поверхности кишечника, печени, париетальной брюшины, диафрагмы. Осмотр малого таза проводился в следующем порядке: внешне осматривалась матка, при этом оценивалась ее подвижность, размеры, окраска, консистенция (при перемещении матки с помощью манипулятора или внутриматочной канюли, введенной в полость матки со стороны влагалища перед непосредственным началом операции). Затем осматривалась брюшина, покрывающая переднематочное и позадиматочное пространства; обращалось внимание на состояние брюшины и очагов эндометриоза (локализация, количество, размеры и цвет эндометриоидных гетеротопий), оценивался характер перитонеальной жидкости. Затем с помощью манипуляторов со всех сторон осматривались маточные трубы и яичники. После рассечения ткани миометрия миоматозные узлы острым путем отделялись от окружающих тканей, после чего стенку матки восстанавливали с применением одно- или двухрядных лапароскопических швов. Следующим этапом осуществлялась морцелляция удаленных препаратов. В первой группе пациенток использовали пластиковые контейнеры для морцелляции фирмы Espiner Medical 2000 мл – Ltd EMP 200 ECO-TMF и 4000 мл – Ltd EMP 400 ECO-TMF 9 (см. рисунок).

Мешок извлекался из стерильной упаковки, сворачивался специальным образом, чтобы избежать попадания газа в полость мешка до введения его в брюшную полость. Далее извлекался троакар 12 мм в левой подвздошной области. Через разрез брюшной стенки сформированный пакет вводился в малый таз. Под визуальным контролем пакет расправлялся в малом тазу, при помещении его в соответствии с расположением устья и рукава. Через устье в полость мешка помещались удаленные препараты, устье извлекалось через троекратное отверстие в левой подвздошной области. Рукав выводился через околопупочный порт 10 мм, после чего порт с подключенным инсуфлятром устанавливался в рукав. Устанавливалась видеокамера, через устье мешка вводили морцеллятор фирмы Karl Storz® 12 мм. Следующие этапы операции выполнялись полностью изолированно от органов брюшной полости и брюшной стенки. Морцелляция препаратов выполнялась по стандартной технике с применением лапароскопических пулевых щипцов. После окончания морцелляции извлекались троакар с видеокамерой и морцеллятор. Рукав герметично застегивался, после чего потягиванием за устье мешок с остатками тканей опухолей извлекался из брюшной полости.

Эндоконтейнер для морцелляции.
Endo container for morcellation.

Во второй группе пациенток, у которых не использовались пластиковые мешки, морцелляцию осуществляли по стандартной методике.

Характеристика пациенток

Возраст пациенток в основной группе составил 37,10±6,60 года, в контрольной – 38,86±5,39 года.

Длительность менструального цикла составляла 27,27±2,02 и 28,11±1,93 дня, продолжительность менструального кровотечения – 5,66±1,34, 5,61±1,10 дня у пациенток основной и контрольной групп соответственно.

Клиническими проявлениями заболевания в большинстве случаев являлись боли внизу живота, а также симптомы постгеморрагической анемии различных степеней тяжести вследствие гиперменореи. Болевой синдром различной интенсивности отмечен у 15 (52%) пациенток основной группы, 20 (71%) контрольной группы.

Обильные менструации (гиперменорея) отмечались у 12 (41%) пациенток в основной группе и у 17 (61%) пациенток контрольной группы.

Анемия вследствие гиперменореи отмечалась у 6 (21%) пациенток основной группы, 10 (36%) контрольной группы.

У 10 (34,4%) пациенток основной группы и 3 (10,7%) пациенток контрольной группы отмечалось отсутствие жалоб, миоматозные узлы выявлены при профилактических осмотрах.

Объем матки, определенный по данным ультразвукового исследования, составил у пациенток основной группы 7,40±2,19 см, в контрольной группе – 7,87±2,19 см.

Средний размер миоматозных узлов составил в основной группе 6,02±2,17 см, в контрольной группе – 5,59±2,75 см.

Таким образом, выборка пациенток, включенных в данное исследование, была достаточно однородной, отсутствовали достоверные различия между группами по возрасту, клиническим характеристикам заболевания.

Результаты и обсуждение

Операции в запланированном объеме выполнены 57 пациенткам. Проведен детальный анализ характеристик хирургических вмешательств у больных исследованных групп. Длительность лапароскопических операций, выполненных с использованием пластиковых контейнеров в основной группе, составила 85,69±25,87 мин. Лапароскопические консервативные миомэктомии, проведенные без применения ограничивающих систем (контрольная группа), занимали несколько большее время – 88,75±30,36 мин. Статистически достоверных различий при этом не выявлено, но во второй группе требовалась более длительная санация брюшной полости и удаление мелких фрагментов миоматозных узлов после морцелляции вне мешков.

Аутореинфузию применяли у 6 (20,69%) пациенток в основной группе, у 7 (25%) пациенток в контрольной группе. Ни в одном случае не применяли гемотрансфузию.

Средняя кровопотеря составила 120,69±67,50 мл в основной группе, 125,00±99,54 мл в контрольной. С целью уменьшения интраоперационной кровопотери у 20 (68,9%) пациенток основной группы и у 21 (75%) пациентки контрольной группы применяли временное клипирование артерий, кровоснабжающих матку.

Активизацию пациенток в основной и контрольной группах производили во всех случаях на 1-е сутки послеоперационного периода, восстановление кишечной перистальтики – на 2-е сутки. Различий между группами больных, морцелляцию препаратов у которых производили с применением пластиковых контейнеров и без таковых, мы не отмечали.

Применение обезболивающих препаратов требовалось в основной и контрольной группах в 100% случаев, в течение 2 дней.

Антибактериальную терапию назначали пациенткам основной группы на 3±1 день, контрольной – 3±1 день.

Заживление послеоперационных ран в основной и контрольной группах происходило первичным натяжением у всех больных. Швы удаляли на 8-е сутки после операции.

Продолжительность госпитализации в основной группе составила 4,66±1,76 дня, в контрольной группе – 5,79±3,62 дня.

В основной группе во всех случаях по гистологическому исследованию выявлена лейомиома, в контрольной группе у 96,4% (27) пациенток выявлена лейомиома и у 1 (3,6%) пациентки – лейомиосаркома.

Пациентке, у которой выявлена лейомиосаркома, вторым этапом выполнена лапароскопическая экстирпация матки с придатками с последующими курсами химиотерапии.

Заключение

Во всех группах пациенток отмечалось благоприятное течение послеоперационного периода, ранняя активизация пациенток.

В группе лапароскопических операций у 1 (3,6%) пациентки после морцелляции миоматозного узла без применения пластикового контейнера выявлена лейомиосаркома. Применение пластиковых контейнеров в нашем исследовании не увеличивало продолжительность операций и не влияло на объем кровопотери, частоту интра- и послеоперационных осложнений. Напротив, время операций оказалось несколько выше среди пациенток, операции которым выполняли без применения контейнеров. По всей вероятности, это связано с тем, что сам этап морцелляции занимал больше времени, поскольку требовалось извлечение мелких фрагментов миоматозных узлов, а также тщательная и длительная санация брюшной полости. Нельзя не отметить, что применение пластиковых контейнеров, безусловно, требует наработки определенных навыков у хирурга, занимая все меньше времени параллельно с кривой обучения.

Безусловно, требуются дальнейшие исследования оценки рисков распространения опухоли у пациенток, которым операции выполняются с применением пластиковых контейнеров, но предварительные данные свидетельствуют о том, что абластичная морцелляция может и должна применяться при органосохраняющих операциях при ММ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. *Hur HC, King LP, Klebanoff MJ, et al. Fibroid morcellation: a shared clinical decision tool for mode of hysterectomy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015; 195: 122–7.*
2. *Dubin AK, Wei J, Sullivan S, et al. Minilaparotomy versus laparoscopic myomectomy after cessation of power morcellation: rate of wound complications. J Minim Invasive Gynecol 2017; 24 (6): 946–53.*
3. *Brooks SE, Zhan M, Cote T, et al. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. Gynecol Oncol 2004; 93 (1): 204–8.*
4. *Lambat Emery S, Pluchino N, Petignat P, et al. Cell spillage after contained electromechanical morcellation using a specially designed in-bag system for laparoscopic myomectomy: a prospective cohort pilot study. J Minim Invasive Gynecol 2019; 26 (7): 1351–6. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.01.014*
5. *Toubia T, Moulder JK, Schiff LD, et al. Peritoneal Washings after Power Morcellation in Laparoscopic Myomectomy: A Pilot Study. J Minim Invasive Gynecol 2016; 23 (4): 578–81. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.02.001*
6. *Guyon F, Cordeiro Vidal G, Babin G, et al. Impact pronostiques de la morcellation chirurgicale en cas de cancers ute´ rins: du "principe de precaution" au "realisme". Bull Cancer (Paris) 2016; 103.*
7. *Conventus. To morcellate or not: that's the question. Conventus 2015. http://www.conventusnj.com/wp-content/uploads/2014/08/082114.pdf*
8. *DiSaia P, Creasman W. Clinical gynecologic oncology. 8th ed. China: Elsevier Saunders, 2012.*
9. *FIGO committee on gynecologic oncology. FIGO staging for uterine sarcomas. Int J Gynecol Obst 2009; 104: 179.*
10. *ACOG. Power morcellation on occult malignancy in gynecologic surgery. ACOG 2014. Available at: http://www.acog.org/About-ACOG/ News-Room/Statements-and-and-Advisories/2014/ACOG-Statement-on-Power-Morcellation?utm_source=todaysheadlines&utm_medium=email&utm_content=statement_11_24&utm_campaign=morcellation*
11. *AAGL. Morcellation during uterine tissue extraction. J Minim Invasive Gynecol 2014; 21 (4): 517–30.*
12. *Brolmann H, Tanos V, Grimbizis G, et al. Options on fibroid morcellation: a literature review. Gynecol Surg 2015; 12 (1): 3–15. DOI: 10.1007/s10397-015-0878-4*
13. *Glaser LM, Friedman J, Tsai S, et al. Laparoscopic myomectomy and morcellation: A review of techniques, outcomes, and practice guidelines. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018; 46: 99–112. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.012 1521-6934/*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Серегин Александр Александрович – врач акушер-гинеколог, онколог, аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: ggk32@ya.ru; ORCID: 0000-0001-5236-3194

Надежденская Анастасия Борисовна – врач-ординатор акушер-гинеколог ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: Nastraliana@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0782-5112

Макарова Анна Семеновна – врач акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: makarovaanna91@mail.ru

Шешко Полина Леонидовна – онколог, акушер-гинеколог отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: dr.sheshko@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3905-8026

Alexander A. Seregin – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ggk32@ya.ru; ORCID: 0000-0001-5236-3194

Anastasiia B. Nadezhdenskaia – obstetrics and gynecology resident, Astrakhan State Medical University. E-mail: Nastraliana@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0782-5112

Anna S. Makarova – obstetrician-gynecologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: makarovaanna91@mail.ru

Polina L. Sheshko – oncologist, obstetrician-gynecologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: dr.sheshko@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3905-8026

Трегубова Анна Васильевна – врач-патологоанатом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: annyupitrue@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4601-1330

Кирилова Элеонора Валерьевна – врач акушер-гинеколог, аспирант ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kirilova.ellie@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2793-9814

Копненкова Дарья Кирилловна – студентка 6-го курса ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: primadaria95@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7360-6789

Пронин Станислав Михайлович – канд. мед. наук, врач-онколог, акушер-гинеколог, ст. науч. сотр. отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: psm_doc@mail.ru

Хабас Григорий Николаевич – канд. мед. наук, врач-онколог, хирург, акушер-гинеколог, зав. отд-нием инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: khabas@list.ru

Асатурова Александра Вячеславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_asaturova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-8739-5209

Дмитрий Леонидович Оводенко – канд. мед. наук, зав. отд-нием по клинической работе, врач-онколог отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: d_ovodenko@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-0700-8374

Anna V. Tregubova – pathologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: annyupitrue@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4601-1330

Eleonora V. Kirilova – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kirilova.ellie@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2793-9814

Daria K. Kopnenkova – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: primadaria95@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7360-6789

Stanislav M. Pronin – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: psm_doc@mail.ru

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

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

Dmitry L. Ovodenko – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: d_ovodenko@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-0700-8374

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.10.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200647

Оригинальная статья

Сопоставление результатов клинических и морфологических методов исследований при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки (ретроспективное исследование)

Д.И. Аттоева✉, А.В. Асатурова, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, Н.Л. Стародубцева, П.Л. Шешко, А.Т. Уруймагова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
✉attoevadjamilya@gmail.com

Аннотация

Цель. Проведение ретроспективного сравнительного анализа данных цитологического и гистологического исследований у женщин с патологией шейки матки (ШМ), ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Материалы и методы. Проанализированы данные цитологических заключений, а также результаты гистологического исследования ШМ за период с 2018 по 2019 г. Проведен сравнительный анализ 415 пациенток с ВПЧ-ассоциированными внутриэпителиальными поражениями ШМ, обратившихся в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», в возрасте от 19 до 45 лет. Морфологическое исследование осуществлялось специалистами на базе 1-го патологоанатомического отделения центра.

Результаты. По результатам сравнительного анализа цитологических и гистологических заключений было сформировано 3 группы: 1-я – группа совпадения (agree) цитологического и гистологического заключений (при полном совпадении диагнозов); 2-я – группа незначительного несоответствия между цитологическим и гистологическим заключениями; 3-я – значительное несоответствие между цитологическим и гистологическим заключениями. При этом при формировании 2 и 3-й групп учитывались случаи гипо- и гипердиагностики. Цитологическое и гистологическое соответствие было достигнуто у 194 (46,74%) пациенток. Общее число незначительного несоответствия составило 192 (46%) случая. Общее число значительного несоответствия цитологического и гистологического заключений составило 29 (6,9%), при этом у 4,8% пациенток с цитологией «NILM (негативный в отношении дисплазии или рака результат), хронический цервицит» гистологический диагноз соответствовал HSIL (интраэпителиальные изменения высокой степени, подозрительные на врастание в подлежащие ткани), у 2,1% пациенток с цитологическим заключением HSIL при гистологическом исследовании был установлен диагноз «хронический цервицит».

Заключение. Цервикальный скрининг позволяет снизить риск рака ШМ благодаря цитологическому исследованию ШМ, однако решающее значение в постановке правильного диагноза принадлежит гистологическому исследованию, так как его результат определяет выбор метода лечения. Проведенный сравнительный анализ показал, что во всех группах имели место случаи гипо- и гипердиагностики при цитологическом исследовании, однако наблюдений, в которых тактика лечения существенно изменилась при постановке цитологического и гистологического диагнозов, было очень мало (6,9%).

Ключевые слова: плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки тяжелой степени, рак шейки матки, цервицит, цитология, гистологическое исследование

Для цитирования: Аттоева Д.И., Асатурова А.В., Назарова Н.М. и др. Сопоставление результатов клинических и морфологических методов исследований при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки (ретроспективное исследование). Гинекология. 2021; 23 (1): 78–82. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200647

Original Article

Comparison of the results of clinical and morphological methods of research in HPV-associated diseases of the cervix (retrospective study)

Djamilya I. Attoeva✉, Alexandra V. Asaturova, Niso M. Nazarova, Vera N. Prilepskaya, Nataliia L. Starodubtseva, Polina L. Sheshko, Ada T. Uruymagova
Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
✉attoevadjamilya@gmail.com

Abstract

Aim. To conduct a retrospective analysis and evaluate the morphological methods for HPV-related intraepithelial lesions detection in women of reproductive age.

Materials and methods. The data of cytological diagnosis, as well as the results of histological reports were analyzed for the period from 2018 to 2019. A comparative analysis was performed in 415 patients with HPV-related intraepithelial lesions, who applied to the scientific and polyclinic department of the Kulakov National Research Medical Center at the age of 19 to 45 years. Morphological examination was carried out by specialists of the 1st pathology department of the Center.

Results. According to the results of a comparative analysis of cytological and histological conclusions, 3 groups were formed: 1 – the group of coincidence (agree) of cytological and histological conclusions; 2 – group of minor discrepancies (minor under/ over) between cytological and histological finding; 3 – group of major discrepancies (major under/ over) between cytological and histological findings. Cytological and histological compliance was achieved in 194 (46.74%) patients. The total number of minor nonconformities was 192 (46%) cases. The total number of significant discrepancies between cytological and histological findings was 29 (6.9%) patients: 20 (4.8%) cases were found in the group "NILM, hr. cervicitis – HSIL" and 9 (2.1%) cases in the group "HSIL – hr. cervicitis according to the results of histological examination".

Conclusion. Cervical screening reduces the risk of breast cancer due to cytological examination of the cervix, but histological examination is crucial in making a correct diagnosis, since its result determines the choice of treatment method. The comparative analysis showed that in all groups there were cases of hypo- and hyperdiagnostics during cytological examination although the major discrepancies which can change treatment algorithm, were found only in 6.8% cases.

Keywords: cervical intraepithelial lesions, NILM, ASC-US, LSIL, HSIL, cytological examination, histological diagnosis, cytology-histology correlation

For citation: Attoeva D.I., Asaturova A.V., Nazarova N.M., et al. Comparison of the results of clinical and morphological methods of research in HPV-associated diseases of the cervix (retrospective study). Gynecology. 2021; 23 (1): 78–82. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200647

Введение

Несмотря на активное внедрение скрининговых программ по профилактике рака шейки матки (РШМ) данное заболевание продолжает занимать одно из лидирующих мест среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин. РШМ является тяжелым, в ряде случаев быстропрогрессирующим заболеванием, которое поражает женщин в различные периоды жизни, включая репродуктивный возраст.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, число заболевших составляет более 500 тыс. в год на 3 млрд 560 млн женщин мира, и около 260 тыс. женщин каждый год умирают от РШМ [1].

По данным за 2016 г., среди онкологических заболеваний репродуктивных органов РШМ занимает 3-е место среди женщин Российской Федерации, уступая раку молочной железы и раку тела матки [2].

Более чем в 90% случаев основным этиологическим фактором развития канцерогенеза ШМ являются высокоонкогенные типы вируса папилломы человека – ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 52, 59, 68). Несмотря на то, что элиминация вируса происходит в течение 1–2 лет после инфицирования, у 10% инфицированных женщин персистенция ВПЧ сохраняется в течение нескольких лет жизни, что способствует развитию предраковых состояний ШМ [3].

Комплексное и своевременное использование современных методов и соответствующая оценка полученных данных позволяют установить правильный диагноз. Однако в ряде случаев объем и качество обследования не всегда соответствуют современному уровню, о чем свидетельствует нарастание частоты заболеваемости РШМ.

На сегодняшний день основными методами, позволяющими выявлять различные патологические процессы ШМ, являются цитологическое исследование (жидкостная цитология, PAP-test), HPV-test, кольпоскопия, а также прицельная биопсия с последующим гистологическим исследованием материала. Также для оценки индивидуального риска проводят иммуноцитохимический и иммуногистохимический анализы (маркеры p16, Ki-67). Одной из задач цитологического исследования является выявление предраковых заболеваний ШМ для их своевременного лечения [4].

Корреляция цитологии и гистологии (cytology histology correlation – CHC) является одним из важных критериев оценки качества скрининга РШМ [5]. Анализ литературы выявил широкие различия в методологии, используемой для оценки CHC. Так, в исследовании, проведенном J. Crasta и соавт., рассматривались расхождения результатов цитологического заключения с гистологическим диагнозом. Однако авторы не определили критерии классификации значительных и незначительных расхождений полученных результатов [6].

Анализ результатов работы I. Alanbay и соавт. показал 52 случая несоответствия цитологического заключения и гистологического метода исследования. Авторы определили случаи цитологического заключения HSIL (интраэпителиальные изменения высокой степени с подозрением на врастание в подлежащие ткани) и последующего LSIL (плоский эпителий, интраэпителиальные изменения низкой степени) по гистологии в качестве основного расхождения (значительное несоответствие). Вместе с тем NILM (негативный в отношении дисплазии или рака результат) по цитологии и LSIL по гистологии, а также ASC-US [плоский эпителий с признаками атипии (злокачественности) неясного значения] по цитологии и цервикальная интраэпителиальная неоплазия – CIN II по гистологии не могут полностью исключить наличие ASC-H (плоский эпителий с атипией, интраэпителиальные изменения высокой степени). Таким образом, случаи с цитологическим заключением HSIL и CIN II по результатам гистологии были обозначены как незначительные несоответствия [7].

Отсутствие четких критериев оценки цитологических и гистологических расхождений обусловливает сложности лабораторной диагностики в постановке точного диагноза. Для оптимизации сопоставления этих методов Коллегия американских патологов и Комитет клинической практики Американского общества цитопатологии (College of American Pathologists' Gynecologic Cytopathology Quality Consensus Conference Working Group 4 and the Clinical Practice Committee of American Society of Cytopathology – ASC) недавно сформулировали рекомендации, которые содержат ориентировочные критерии оценки несоответствий цитологических заключений и гистологического метода исследования. Согласно рекомендациям ASC лаборатории должны содержать критерии включения образцов, хронометраж CHC (ретроспективный или в режиме реального времени), определение корреляции, различные уровни расхождения цитологического и гистологического методов и наблюдение за некоррелирующими парами [8].

Цель исследования – проведение ретроспективного сравнительного анализа данных цитологического и гистологического исследований у женщин с патологией ШМ, ассоциированной с ВПЧ, за период с 2018 по 2019 г.

Материалы и методы

В ходе исследования было сопоставлено 415 парных цитологических заключений и результатов гистологического исследования ВПЧ-позитивных пациенток: NILM, хронический цервицит (n=151); LSIL (n=207); HSIL (n=57).

Возраст пациенток составил 19–45 лет (средний возраст 30±11 лет). Морфологическое обследование проводилось в 1-м патологоанатомическом отделении ФГБУ НМИЦ «АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Критерии включения: репродуктивный возраст, ВПЧ-носительство, цитологическое заключение (NILM, хронический цервицит; LSIL; HSIL), слабовыраженные и выраженные изменения эпителия ШМ, явившиеся показанием для проведения биопсии.

Из исследования были исключены случаи с интервалом от цитологического исследования до биопсии более 8–10 мес, а также биопсии ШМ без предварительного цитологического исследования. Согласно рекомендациям ASC установлено, что оптимальный временной интервал между цитологическим исследованием и проведением биопсии составляет 2 мес [8].

После сопоставления цитологического и гистологического методов с учетом оценочных критериев ASC были сформированы 3 группы [8]:

1. Группа совпадения (agree) цитологического и гистологического заключений:
   а) цитологическое заключение «NILM, хронический цервицит» и «NILM, хронический цервицит» по результатам гистологического исследования;
   б) цитологическое заключение LSIL и LSIL по результатам гистологического исследования;
   в) цитологическое заключение HSIL и HSIL по результатам гистологического заключения.
2. Группа незначительного несоответствия (minor under/over) между цитологическим и гистологическим заключениями:
   а) цитологическое заключение «NILM, хронический цервицит» и LSIL по биопсии;
   б) цитологическое заключение LSIL и «NILM, хронический цервицит» по биопсии.
3. Значительное несоответствие (major under/over):
   а) цитологическое заключение «NILM, хронический цервицит» и биопсия, соответствующая поражению HSIL;
   б) цитологическое заключение HSIL и биопсия «NILM, хронический цервицит».

Результаты и обсуждение

В группе сопоставления образцов с цитологическим заключением «NILM, хронический цервицит» и результатов гистологического исследования получены следующие данные: соответствие (NILM, цервицит/NILM, цервицит) – 96 (23,13%); незначительное несоответствие (NILM, церви-

Сопоставление результатов цитологического и гистологического методов (оценочные критерии ASC, 2017) Comparison of the results obtained by cytological and histological methods (assessment criteria ASC, 2017)				
Цитологическое заключение	n=415	Гистологическое заключение, абс. (%)		
		хронический цервицит	LSIL	HSIL
NILM, хронический цервицит	151	Agree 96 (23,3)	Minor over 35 (8,4)	Major under 20 (4,8)
LSIL	207	Minor over 86 (20,8)	Agree 59 (14,2)	Minor under 62 (14,9)
HSIL	57	Major over 9 (2,1)	Minor over 9 (2,1)	Agree 39 (9,4)

цит/LSIL) – 35 (8,43%); значительное несоответствие (NILM, цервицит/HSIL) – 20 (4,8%).

В группе сопоставления образцов с цитологическим заключением LSIL и результатов гистологического исследования получены следующие данные: соответствие (LSIL/LSIL) – 59 (14,21%); незначительное несоответствие (LSIL/NILM, хронический цервицит) – 86 (20,7%); незначительное несоответствие (LSIL/CIN II–III) – 62 (14,93%).

В группе сопоставления образцов с цитологическим заключением HSIL и результатов гистологического исследования получены следующие данные: соответствие (HSIL/HSIL) – 39 (9,39%); незначительное несоответствие (HSIL/LSIL) – 9 (2,1%); значительное несоответствие (HSIL/хронический цервицит) – 9 (2,1%); см. таблицу.

Таким образом, цитологическое и гистологическое соответствие было достигнуто у 194 (46,74%) пациенток. Общее число незначительного несоответствия составило 192 (46%) случая.

Общее число значительного несоответствия цитологического и гистологического заключений – 29 (6,9%): в группе «NILM, хронический цервицит» HSIL обнаружено в 20 (4,8%) случаях, и в группе HSIL был установлен гистологический диагноз «хронический цервицит» – 9 (2,1%) случаев.

В данном исследовании были выявлены значительные несоответствия цитологического и гистологического методов исследований в 6,9% случаев. Аналогичные результаты были получены в исследовании R. Gupta и соавт. при оценке корреляции цитологического и гистологического исследований согласно критериям ASC. Так, значительные несоответствия наблюдались в 22 (6,4%) случаях, в то время как незначительные расхождения были отмечены в 70 (20,4%) случаях [9]. Также значительные расхождения цитологического и гистологического методов составили 7,1% в исследовании J. Crasta и соавт. [6].

Аналогичные исследования, проведенные N. Joste и соавт., установили 175 (11%) случаев расхождений при сопоставлении 1582 цитологических заключений и гистологического диагноза (после биопсии ШМ). Кроме того, они отмечают, что результаты ВПЧ-тестирования в данной работе были полезны в решении ряда диагностических разногласий [10].

Целый ряд рандомизированных исследований и метаанализов показал, что ВПЧ-тест обладает высокой чувствительностью для выявления HSIL [11]. Так, например, C. Bergeron и соавт. обнаружили, что тестирование на ВПЧ показало более раннее обнаружение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести (HSIL) [12].

В настоящее время одним из доступных и информативных методов выявления изменений эпителия ШМ, подозрительных в отношении интраэпителиальных поражений, является кольпоскопия.

Результаты исследования, проведенного C. Chen и соавт., по оценке степени чувствительности и специфичности кольпоскопического метода в сравнении с тестированием на ВПЧ и цитологическим исследованием показали, что чувствительность кольпоскопии составила 77%, а специфичность – 87%. Результаты исследования позволили авторам рекомендовать использование кольпоскопии в качестве информативного метода выявления или исключения поражений эпителия ШМ, подозрительных в отношении CIN при наличии канцерогенных типов ВПЧ [13].

Так, J. Monsonego установил, что в 1/3 случаев инвазивный рак обнаруживается у женщин, которые проходят регулярный скрининг, ввиду низкой чувствительности цитологического метода, а в 5% случаев онкологические заболевания ШМ наблюдались у женщин, которые подверглись неправильному лечению после получения аномальных результатов цитологии. Авторы считают более целесообразным проведение цитологического исследования совместно с ВПЧ-тестированием (чувствительность ВПЧ-теста для выявления поражений тяжелой степени превышает 95%) [14].

Известно, что расхождения результатов цитологического и гистологического исследований могут быть обусловлены тем, что пораженные ВПЧ клетки не всегда попадают в мазок, что может быть причиной ложноотрицательных результатов цитологического анализа.

Так, по результатам метаанализа, проведенного в США, установлено, что у пациенток с цитологическим заключением LSIL гистологически верифицирован CIN II – 17% случаев, CIN III – 12% случаев [15].

Основная тактика ведения пациенток с диагнозом LSIL (CIN I) – выжидательная. Это связано с тем, что поражение, соответствующее LSIL, способно самостоятельно регрессировать в течение 1–2 лет. Так, по результатам ретроспективного когортного исследования пациенток с гистологическим диагнозом LSIL регресс данного поражения наблюдался у 88,5% пациенток, в то время как прогрессирование в HSIL было зарегистрировано у 0,7%. У 10,8% женщин не было отмечено изменений – ни в сторону регресса, ни в сторону дальнейшего прогрессирования процесса [16]. M. Arbyn и соавт. считают, что риск возникновения HSIL у пациенток с ВПЧ 16/18 типа значительно выше при цитологическом заключении LSIL и составляет 19% по сравнению с пациентками с наличием других типов ВПЧ (5%) [17].

Результаты проведенного исследования P. Castle и соавт. показали, что примерно 40% поражений, соответствующих CIN II, у ВПЧ-негативных пациенток регрессирует в течение 2 лет, в отличие от CIN II, ассоциированного с ВПЧ высокого риска, который имеет значительно меньшую вероятность регресса [18].

Тем не менее CIN II принято классифицировать как тяжелую степень дисплазии (HSIL), которая требует такого же лечения, как и CIN III.

Анализ данных литературы свидетельствует, что для улучшения и оптимизации диагностики в спорных ситуациях целесообразно определение экспрессии биомаркеров $p16^{ink4a}$, Ki67, отражающих метаболизм канцерогенеза в ВПЧ-инфицированных тканях ШМ, что улучшает точность интерпретации биопсийного препарата.

По результатам систематического обзора и метаанализа оценки корреляции иммуногистохимического исследования $p16^{ink4a}$ с гистологическим диагнозом установлено, что только морфологической оценки не всегда достаточно. Авторы указывают, что иммуногистохимический анализ p16 существенно улучшает качество интерпретации морфологических образцов тканей ШМ, помогая клиницистам в точной дифференцировке между CIN II–III при соблюдении соответствующих рекомендаций, регламентирующих назначение данного анализа [19].

Аналогичные выводы также сделали C. Gurrola-Díaz и соавт., установившие, что применение иммуногистохимического анализа p16[ink4a] приводит к более рациональному ведению пациенток с предраковыми поражениями ШМ ввиду более точной диагностики степени тяжести поражения [20].

Как известно, существуют 3 объективные причины гиподиагностики интраэпителиальных плоскоклеточных поражений: смещение с возрастом области стыка многослойного плоского и высокого цилиндрического эпителия внутрь цервикального канала со скрытыми очагами неоплазии; вовлечение в неопластический процесс эндоцервикальных крипт, что может усложнять диагностику эпителиальных поражений; полиморфность очагов интраэпителиальных поражений разной степени, что отражает непрерывность и этапность процессов канцерогенеза и нередко приводит к гиподиагностике степени неоплазии по материалам ограниченных биопсий эктоцервикса, так как в них могут быть не представлены наиболее тяжелые повреждения. Диагноз должен быть установлен по максимально достигнутой степени повреждений [21, 22].

Заключение

Цервикальный скрининг позволяет снизить риск РШМ благодаря цитологическому исследованию ШМ, однако решающее значение в постановке правильного диагноза принадлежит гистологическому исследованию, так как его результат определяет выбор метода лечения.

Сравнительный анализ результатов проведенного нами исследования показал, что во всех группах имели место случаи гипо- и гипердиагностики при цитологическом исследовании, однако существенное расхождение диагнозов, влияющее на тактику лечения, было выявлено только в 6,9% случаев.

Для полной верификации диагноза целесообразным является поиск новых молекулярно-генетических, липидомных биомаркеров ранней и дифференциальной диагностики степени тяжести предраковых заболеваний ШМ, ассоциированных с ВПЧ.

В последние годы большой интерес представляют появившиеся исследования, предметом изучения которых являются геном и транскриптом человека [23]. В частности, очень актуальны работы по поиску липидомных маркеров в качестве диагностических и прогностических [24, 25]. Липидомика – это системный анализ липидов и активно взаимодействующих с ними различных молекул. Липидомный анализ неопластически измененных тканей ШМ с помощью метода масс-спектрометрии рассматривается как высокоинформативный метод поиска биомаркеров ВПЧ-ассоциированных заболеваний ШМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. *Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014.*
2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена; 2018 [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow, 2018 (in Russian)].*
3. *WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2016. Available at: http://www.hpvcentre.net. Accessed: 15.12.2016.*
4. *Sasieni PD. Int J Cancer 2009; 124: 461–4. DOI: 10.1111/1471-0528.13719*
5. *Sodhani P, Singh V, Das DK, Bhambhani S. Cytohistological correlation as a measure of quality assurance of a cytology laboratory. Cytopathology 1997; 8: 103–7.*
6. *Crasta JA, Chaitra V, Simi CM, Correa M. An audit of cervicovaginal cytology in a teaching hospital: are atypical glandular cells under-recognised on cytological screening? J Cytol 2009; 26: 69–73.*
7. *Alanbay I, Öztürk M, Fıratlıgil FB, et al. Cytohistological discrepancies of cervico-vaginal smears and HPV status. Ginekol Pol 2017; 88: 235–8.*
8. *Crothers BA, Jones BA, Cahill LA, et al. Quality improvement opportunities in gynecologic cytologic-histologic correlations: findings from the College of American Pathologists Gynecologic Cytopathology Quality Consensus Conference working group 4. Arch Pathol Lab Med 2013; 137 (2): 199–213. DOI: 10.5858/arpa.2012-0250-OA; PMID: 23368862*
9. *Gupta R, Hariprasad R, Dhanasekaran K, et al. Reappraisal of cytology-histology correlation in cervical cytology based on the recent American Society of Cytopathology guidelines (2017) at a cancer research centre. Cytopathology 2020; 31: 53–8. DOI: 10.1111/cyt.12774*
10. *Joste NE, Crum CP, Cibas ES. Cytologic/histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytology. Experience with 1,582 paired cases. Am J Clin Pathol 1995; 103 (1): 32–4. DOI: 10.1093/ajcp/103.1.32*
11. *Sritipsukho P, Thaweekul Y. Accuracy of visual inspection with acetic acid (VIA) for cervical cancer screening: a systematic review. J Med Assoc Thai 2010; 93 (Suppl. 7): S254–61.*
12. *Bergeron C, von Knebel Doeberitz M. The Role of Cytology in the 21st Century: The Integration of Cells and Molecules. Acta Cytol 2016; 60 (6): 540–2. DOI: 10.1159/000449402*
13. *Chen C, Yang Z, Li Z, Li L. Accuracy of several cervical screening strategies for early detection of cervical cancer: a meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2012; 22 (6): 908–21. DOI: 10.1097/IGC.0b013e318256e5e4*
14. *Monsonego J. Prevention of cervical cancer: screening, progress and perspectives. Presse Med 2007; 36 (1 pt. 2): 92–111.*
15. *Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Fiveyear risk of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. J Low Genit Tract Dis 2013; 17: 36–42.*
16. *Ciavattini A, Clemente N, Tsiroglou D, et al. Follow up in women with biopsy diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL): how long should it be? Arch Gynecol Obstet 2017; 295 (4): 997–1003. DOI: 10.1007/s00404-017-4335-7*
17. *Arbyn M, Xu L, Verdoodt F, et al. Genotyping for Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Women With Minor Cervical Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2017; 166 (2): 118–27.*
18. *Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasiagrade 2. Obstet Gynecol 2009; 113 (1): 18–25.*
19. *Reuschenbach M, Wentzensen N, Dijkstra MG, et al. p16INK4a immunohistochemistry in cervical biopsy specimens: A systematic review and meta-analysis of the interobserver agreement. Am J Clin Pathol 2014; 142 (6): 767–72. DOI: 10.1309/AJCP3TPHV4TRIZEK*
20. *Gurrola-Díaz CM, Suárez-Rincón AE, Vázquez-Camacho G, et al. P16INK4a immunohistochemistry improves the reproducibility of the histological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia in cone biopsies. Gynecol Oncol 2008; 111 (1): 120–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.06.032*
21. *Короленкова Л.И. Цервикальные траэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017 [Korolenkova L.I. Cervical traepithelial neoplasias and early forms of cervical cancer: clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis. Moscow, 2017 (in Russian)].*
22. *Короленкова Л.И., Ермилова В.Д. Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вирусов папилломы человека при возникновении CIN и инвазивного рака – отражение в клинике. Архив патологии. 2011; 73 (6): 33–7 [Korolenkova L.I., Ermilova V.D. Zona transformatsii sheiki matki kak ob"ekt kantserogennogo deistviia virusov papillomy cheloveka pri vozniknovenii CIN i invazivnogo raka – otrazhenie v klinike. Arkhiv patologii. 2011; 73 (6): 33–7 (in Russian)].*
23. *Nilsson K, Norberg C, Mossberg AK, Schwartz S. HPV16 E5 is produced from an HPV16 early mRNA spliced from SD226 to SA3358. Virus Res 2017; 244: 128–36.*
24. *Некрасова М.Е., Стародубцева Н.Л., Чаговец В.В. и др. Липидомика: новые перспективы поиска маркеров неоплазий. Аку-*

шерство и гинекология. 2017; 3: 34–40 [Nekrasova M.E., Starodubtseva N.L., Chagovets V.V. et al. Lipidomika: novye perspektivy poiska markerov neoplazii. Akusherstvo i ginekologiia. 2017; 3: 34–40 (in Russian)].

25. *Tokareva AO, Chagovets VV, Starodubtseva NL, et al. Feature selection for OPLS-DA discriminant analysis of cancer tissue lipidomics data. JMS 2019. DOI: 10.1002/jms.4457*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Аттоева Джамиля Исмаиловна – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: attoevadjamilya@gmail.com

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

Назарова Нисо Мирзоевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: grab2@yandex.ru

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

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

Шешко Полина Леонидовна – онколог, акушер-гинеколог отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: Dr.sheshko@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3905-8026

Уруймагова Ада Тимуровна – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: ada.uruimagova@yandex.ru

Djamilya I. Attoeva – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: attoevadjamilya@gmail.com

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

Niso M. Nazarova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: grab2@yandex.ru

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_prilepskaya@oparina4

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

Polina L. Sheshko – oncologist, obstetrician-gynecologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: Dr.sheshko@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3905-8026

Ada T. Uruymagova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ada.uruimagova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.02.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200445

Клиническая лекция

Что нужно знать пациентке о вирусе папилломы человека и раке шейки матки?

С.П. Синчихин✉, Л.В. Степанян
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия
✉doc_sinchihin@mail.ru

Аннотация
По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения рак шейки матки – это единственное онкозаболевание, которое может быть полностью предотвратимо за счет внедрения организации массового обследования и информационно-образовательных знаний у населения. Одной из сторон деятельности акушера-гинеколога является проведение санитарно-просветительной работы. Однако у практического врача в силу различных причин могут возникать трудности при подготовке к информационно-образовательным встречам с пациентками.
Цель. Подготовить клиническую лекцию для акушера-гинеколога, которую можно использовать в просветительной работе с населением по профилактике папилломавирусной инфекции (ПВИ) и рака шейки матки.
Материалы и методы. В информационный материал включены данные зарубежных и отечественных научных статей, имеющихся в PubMed по данной теме и опубликованных за последние 10 лет.
Результаты. Провели системный анализ данных, содержащихся в современной литературе, о вирусе папилломы человека, ПВИ и раке шейки матки. Представлены сведения о распространенности заболеваний, методах диагностики и особенностях течения ПВИ, роли вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки. Обратили внимание на важность профилактических осмотров. Часть информации представлена в виде ответов на вопросы пациенток, что делает представляемые сведения особо запоминающимися.
Заключение. Следует надеяться, что подготовленная лекция окажется полезной для санитарно-просветительной работы врача акушера-гинеколога и будет способствовать повышению информационно-образовательных знаний у населения по профилактике рака шейки матки.
Ключевые слова: лекция, вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, рак шейки матки
Для цитирования: Синчихин С.П., Степанян Л.В. Что нужно знать пациентке о вирусе папилломы человека и раке шейки матки? Гинекология. 2021; 23 (1): 83–87. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200445

Clinical Lecture

What a patient needs to know about the virus human papillomas and cervical cancer?

Sergei P. Sinchikhin✉, Lusine V. Stepanyan
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia
✉doc_sinchihin@mail.ru

Abstract
According to experts of the World Health Organization, cervical cancer is the only cancer that can be completely prevented through the introduction of mass screening and educational information in the population. One of the activities of the obstetrician-gynecologist is the conduct of health education. However, for a variety of reasons, a practical doctor may have difficulty preparing for informational and educational meetings with patients.
Aim. To prepare a clinical lecture for the obstetrician-gynecologist, which can be used in educational work with the population on the prevention of human papillomavirus infection and cervical cancer.
Materials and methods. The information material includes data from foreign and domestic scientific articles available at PubMed on this topic and published over the past 10 years.
Results. A systematic analysis of the data contained in the modern literature on human papillomavirus, human papillomavirus infection and cervical cancer has been carried out. Information is presented on the prevalence of diseases, diagnostic methods, and features of the course of human papillomavirus infection, the role of human papillomavirus in the development of cervical cancer. Attention is drawn to the importance of preventive examinations. Part of the information is presented in the form of answers to patients' questions, which makes the information presented especially memorable.
Conclusion. It is hoped that the prepared lecture will be useful for the educational work of the obstetrician-gynecologist and will increase the educational information of the population on the prevention of cervical cancer.
Keywords: lecture, human papillomavirus, human papillomavirus infection, cervical cancer
For citation: Sinchikhin S.P., Stepanyan L.V. What a patient needs to know about the virus human papillomas and cervical cancer? Gynecology. 2021; 23 (1): 83–87. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200445

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) половых органов относится к одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых преимущественно половым путем [1].

Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), может встречаться в любом возрасте и у лиц обоего пола. В России ежегодно регистрируется около 50 тыс. новых случаев ПВИ [2, 3].

Основной путь инфицирования – это любые формы половых контактов: вагинальный, оральный, анальный. Возможна передача ПВИ бытовым путем от родителей детям. Вместе с тем наличие клинических симптомов ВПЧ-инфекции у новорожденных и детей первого года жизни не исключает вероятность заражения во время беременности и родов [4, 5].

По данным международных исследований ВПЧ выявляется у 30% молодых женщин. Вероятность передачи ВПЧ от больного человека к сексуальному партнеру составляет 1:2, т.е. 50%. Установили, что процентное соотношение больных ПВИ среди гомосексуалов выше, чем среди гетеросексуалов [1, 2, 6].

Больные ВПЧ половых органов должны понимать, что они представляют опасность для заражения своих половых партнеров. Целесообразно применять презерватив при персистенции ПВИ у одного из сексуальных партнеров. Важным является исследование и на другие возбудители, которые могут привести к инфекционно-воспалительным и дисбиотическим изменениям во влагалище [7].

В результате современных научных эпидемиологических исследований установили, что ВПЧ является ведущим фактором в развитии процесса злокачественного перерождения тканей в организме человека. В частности, ВПЧ обнаруживается в 100% случаев при раке шейки матки, в 90% – раке прямой кишки, в 40% – раке вульвы и влагалища, в 12% – раке ротоглотки, в 3% – раке ротовой полости [8–10].

К настоящему времени известно более 130 различных типов ВПЧ, около 40 из них поражают слизистую оболочку наружных половых органов и прямой кишки. Все серотипы разделяются на онкогенные и неонкогенные. При этом серотипы 6 и 11 рассматриваются как онковирусы малого риска, серотипы 31, 33, 35 и 42 – как онковирусы средней степени риска, а серотипы 16 и 18 оценивают как онковирусы высокого риска [11].

Ранняя диагностика ПВИ является важным этапом профилактики злокачественных новообразований половых органов (шейки матки, влагалища и вульвы) у женщин [12].

Однако следует отметить, что, попадая в организм, ВПЧ не всегда приводит к развитию заболевания. Возможна элиминация возбудителя, т.е. самостоятельное выведение его из организма. Считается, что развитие вирусной инфекции происходит на фоне нарушений в иммунной системе организма. Этот факт подчеркивает важность предупреждения развития иммуносупрессивных состояний. При этом следует понимать, что сбалансированная работа иммунной системы обеспечивается правильным питанием, умеренными физическими нагрузками, соблюдением правильного режима труда и отдыха, т.е. здоровым образом жизни [7, 13].

ПВИ может протекать в латентной форме (подтверждается только серологически), субклинической (цитологические изменения) и клинической (остроконечные кондиломы) [1, 14].

При бессимптомной форме у пациентки с помощью лабораторных исследований обнаруживают только ВПЧ-носительство [15].

Клинические проявления ПВИ гениталий выражаются в наличии половых бородавок, расположенных на коже промежности, а также на слизистой оболочке влагалища и шейки матки. Наиболее часто наблюдаются остроконечные кондиломы, которые представляют собой одиночные на тонкой ножке фиброэластичные образования. Вместе с тем могут встречаться различные по форме множественные выросты, имеющие вид «петушиного гребня». Во время беременности кондиломы, как правило, увеличиваются в размерах и могут даже частично закрывать просвет мочеиспускательного канала и влагалища. В некоторых случаях отдельные частицы разрастаний могут распадаться и вызывать крайне неприятный запах. Остроконечные кондиломы обычно протекают доброкачественно. В редких случаях может происходить злокачественное их перерождение в карциному (злокачественную опухоль) [12].

Самопроизвольного излечения клинических проявлений ПВИ никогда не наблюдается. Поэтому независимо от формы, размеров и локализации на половых органах кондиломы необходимо всегда удалять. Современным является применение для этой цели радиоволновой аппаратуры [16].

Субклиническая форма ПВИ половых органов представляет собой различные морфологические изменения на шейке матки, которые обнаруживаются при гинекологическом обследовании пациентки и подтверждаются специальными методами исследования. Главная опасность этой формы ПВИ заключается в том, что при отсутствии клинических проявлений ВПЧ может приводить к трансформации нормальных клеток слизистой оболочки шейки матки в патологические. В переходной зоне слизистой оболочки, на стыке наружной (влагалищной) и внутренней части цервикального канала шейки матки, возникает так называемая цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки (CIN). Ранее в нашей стране использовался термин «дисплазия». При данном патологическом состоянии в пределах слизистой оболочки шейки матки появляются особые клетки – койлоциты, имеющие неправильную форму ядер и дополнительные включения. В зависимости от соотношения этих структурно измененных клеток по отношению к общему количеству всех клеток слизистой оболочки шейки матки на определенном участке различают неоплазию (дисплазию) легкой, умеренной и тяжелой степени. Необходимо отметить, что при тяжелой степени CIN появляются уже и злокачественные клетки, а при неоплазии легкой степени в 50% наблюдений отмечается регрессия (т.е. обратное развитие). Однако при дальнейшем прогрессировании патологического процесса и проникновении атипичных клеток в более глубокие слои шейки матки возникает рак шейки матки. Лечением легкой и умеренной CIN занимается гинеколог. Лечение тяжелой CIN и карциномы шейки матки проводит онколог (онкогинеколог) [1, 3, 17].

Среди всех злокачественных заболеваний половых органов у женщин рак шейки матки занимает 2-е место. По данным Всемирной организации здравоохранения в мире каждые 3 мин от причин, связанных с карциномой шейки матки, умирает 1 больная. Наиболее часто это заболевание диагностируется в возрасте 45–55 лет. Длительное время рак шейки матки протекает бессимптомно. Появление клинических симптомов свидетельствует о далеко зашедшем процессе. Вначале появляются жидкие водянистые патологические выделения из влагалища. Они обусловлены тем, что из участка частично распадающейся опухоли шейки матки вытекает лимфа. Затем появляется наиболее характерный симптом рака шейки матки – контактные кровянистые выделения из влагалища, которые возникают после половых контактов или пальцевого гинекологического исследования. Поздние (вторичные) симптомы развиваются в результате метастазирования и распространения опухоли на соседние органы, а также присоединения воспаления. Появляются температура, отек нижних конечностей, нарушение функции кишечника и мочевыделительной системы, болевой симптом. Боль может локализоваться в поясничной области, крестце, над лоном. Кроме того, для всех онкологических больных характерны общие симптомы: слабость, утомляемость, снижение работоспособности [1].

Развитие рака шейки матки не является быстрым процессом. Прогрессирование цервикальной неоплазии зависит от серотипа ВПЧ. По данным современных исследований от момента инфицирования высокоонкогенным типом вируса до развития начальных стадий рака шейки матки проходит 15–20 лет, переход от легкой степени дисплазии до внутриэпителиального рака шейки матки длится 8–15 лет [16, 18]. Это позволяет считать, что пациентка и врач располагают достаточным временем для ранней диагностики и своевременного лечения начальных форм предрака и рака шейки матки.

Классической схемой ранней диагностики предрака и рака шейки матки является цитологическое исследование мазков-отпечатков, взятых врачом акушером-гинекологом с шейки матки во время проведения гинекологического обследования. Это исследование позволяет провести скрининг, т.е. разделение женщин на две группы. В одной группе пациенток не наблюдаются изменения на шейке матки, а в другой группе определяются патологические изменения, которые требуют проведения специального дополнительного обследования. Однако крупные многоцентровые исследования показали относительно невысокую точность цитологического исследования (чувствительность – 50–87%, специфичность – 82–95%). Поэтому, учитывая, что рак шейки матки является ВПЧ-ассоциированным заболеванием, ведущие мировые эксперты предлагают использовать исследование на ПВИ гениталий в качестве метода, позволяющего сформировать группу риска по развитию рака шейки матки. Чувствительность и специфичность тестов по обнаружению ВПЧ составляет 95–100%. Применение для скрининга рака шейки матки ВПЧ-тестирования позволяет удлинить время повторного исследования при отрицательном результате до 5–7 лет [19, 20].

В случае положительного результата на ВПЧ проводятся цитологическое исследование и кольпоскопия, т.е. визуальный осмотр шейки матки с помощью специального устройства, позволяющего увеличить изображение в 15–20 раз.

В зависимости от результата этих исследований может выполняться инструментальное взятие ткани шейки матки для специального морфологического исследования. Если по результатам последнего исследования диагностируют патологические изменения ткани шейки матки, то проводится соответствующее лечение. Однако при наличии ПВИ, если отсутствуют клинические и морфологические изменения, лечение не проводится. В таких ситуациях следует повторить исследование на ВПЧ через 1 год, за это время может произойти элиминация возбудителя. Пациентке следует исключить или уменьшить влияние факторов, которые приводят к снижению функции иммунной системы. Необходимо нормализовать гигиену труда и отдыха, урегулировать сон, соблюдать правильную диету, иметь умеренную физическую активность [1, 4, 21].

Вопросы – ответы

Вопрос пациентки: «У меня серотипы ВПЧ 16 и 33. Что делать?»

Ответ. Как ранее отмечено, серотипы ВПЧ 16 и 33 относятся к онковирусам. Это означает, что указанные серотипы ВПЧ могут явиться причиной развития злокачественных изменений на шейке матки. При этом серотип 16 относится к онковирусу высокой степени риска, а серотип 33 – к онковирусу средней степени риска. Однако следует отметить, что, попадая в организм, ВПЧ не всегда приводит к развитию онкозаболевания. Возможна элиминация возбудителя, т.е. самостоятельное его выведение из организма. Считается, что активное развитие вирусной инфекции происходит на фоне изменений в иммунной системе организма. При наличии указанных серотипов ВПЧ пациентке следует не реже 1 раза в год посещать врача акушера-гинеколога, который с помощью специальных методов исследования будет оценивать состояние шейки матки для своевременной диагностики появления патологических изменений.

Вопрос пациентки: «Как быть, если ВПЧ то появляется, то исчезает?»

Ответ. Ранее указано, что, попадая в организм, ВПЧ не всегда приводит к развитию заболевания. Возможно самостоятельное его выведение из организма. Однако при снижении функции иммунной системы некоторые серотипы ВПЧ могут способствовать появлению на наружных половых органов бородавок, а на шейке матки – патологического перерождения ткани. Половые бородавки необходимо в медицинских условиях удалять, так как они могут разрастаться и приводить к эстетическим и практическим неудобствам. Кроме того, в редких случаях может наблюдаться перерождение половой бородавки в карциному. Для ранней диагностики и своевременного лечения предраковых и злокачественных изменений на шейке матки, которые могут возникнуть при персистировании определенных типов ВПЧ, важным является регулярное посещение врача акушера-гинеколога.

Возвращаясь к заданному вопросу, следует сказать, что пациентке с ВПЧ-инфекцией половых органов следует не реже 1 раза в год проходить гинекологический осмотр.

Вопрос пациентки: «У меня серотип ВПЧ 58. Нужно как-то лечить?»

Ответ. В настоящее время принято считать, что серотип ВПЧ 58 является одним из этиологических факторов появления остроконечных разрастаний на коже тела, в том числе всей области промежности. Кроме того, серотип ВПЧ 58 при длительной персистенции может приводит к развитию предраковых заболеваний шейки матки (CIN).

Принято считать, что если один из серотипов ВПЧ, ответственных за развитие бородавок, сохраняется в организме более 5 лет, то он продолжает персистировать в течение всей жизни. При клинических проявлениях половые бородавки следует удалять в лечебных учреждениях.

Вопрос пациентки: «Какой анализ нужно сдать, чтобы жить спокойно?»

Ответ. При наличии у пациентки серотипов ВПЧ, ответственных за развитие рака шейки матки, важным является ежегодный гинекологический осмотр. Врач при проведении специального исследования берет с поверхности шейки матки мазок-отпечаток для лабораторного онкоцитологического исследования. В необходимых случаях проводится кольпоскопия (визуальный осмотр поверхности шейки матки с увеличенным изображением), а также взятие для углубленного морфологического исследования одного из измененных участков шейки матки, выявленного, например, при цитологическом исследовании. При отсутствии ВПЧ-инфекции можно быть спокойной, что опасных патологических изменений на шейке матки не будет наблюдаться в течение минимум 5 лет.

Заключение

Следует отметить, что каждый человек должен понимать меру ответственности за свое здоровье и свою жизнь. Важно вести не только здоровый образ жизни, но и регулярно (не реже 1 раз в год) посещать врача акушера-гинеколога для профилактического осмотра. Любая женщина должна понимать, что рак шейки матки – это предотвратимое заболевание!

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. *Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения. Гинекология. 2019; 21 (3): 6–8 [Prilepskaya V.N. HPV-associated cervical diseases: screening, methds of examination, principles of treatment. Gynecology. 2019; 21 (3): 6–8 (in Russian)].*
2. *Russian Federation Human papillomavirus and related cancers. Fact Sheet. 2013 HPV information centre 2014.*
3. *Орехова Е.К., Хачатурян А.Р. Современные возможности папилломавирусной инфекции: обзор мировых исследований. Журн. акушерства и женских болезней. 2014; 63 (3): 82–9 [Orekhova E.K., Khachaturian A.R. Current possibilities of human papillomavirus infection: a review of world studies. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2014; 63 (3): 82–9 (in Russian)].*
4. *Bruni L, Albero G, Serrano B et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. Available at: http://www.hpvcentre.net/*
5. *Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция. Теоретические и практические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Dovletkhanova E.R., Prilepskaya V.N. Papillomavirus infection. Theoretical and practical aspects. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].*
6. *World Health Organization International Agency for research of Cancer GLOBOCAN 2012; Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Geneva, 2012.*
7. *Asiaf A, Ahmad ST, Mohammad SO, Zargar MA. Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human papillomavirus infection. Eur J Cancer Prev 2014; 23 (3): 206–24.*
8. *Saussez S. Cancer of the upper aero-digestive tract: elevated incidence in Belgium, new risk factors and therapeutic perspectives. Bulletin et Mémoires de l'Académie royale de Médecine de Belgique. 2010; 165 (10–12): 453–63.*
9. *Swanson MS, Kokot N, Sinha UK. The role of HPV in head and neck cancer stem cell formation and tumorigenesis. Cancers (Basel) 2016; 8 (2): 24.*
10. *Moscicki AB, Darragh TM, Berry-Lawhorn JM. et al Screening for anal cancer in women. J LowGenTract Dis 2015; 19 (3 Suppl. 1): 27–42.*
11. *Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. I J Cancer 2010; 127 (12): 2893–917.*
12. *World Health Organization (WHO). Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice; 2014. Available at: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervicalcancer-guide/en/*

13. *Brickman C, Palefsky JM. Human papillomavirus in the HIV-infected host: epidemiology and pathogenesis in the antiretro viral era. Current HIV/AIDS Reports 2015; 12 (1): 6–15.*
14. *Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Rogovskaya S.I. Papillomavirus infection in women and pathology of the cervix. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian)].*
15. *Jeudin P, Liveright T, del Carmen MG, Perkins RB. Race, ethnicity and income as factors for HPV vaccine acceptance and use. Hum Vaccin Immunother 2013; 9 (7): 1413–20.*
16. *Роговская С.И., Акопова Е.С., Коган Е.А. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий. Рус. мед. журн. 2011; 19 (20): 1238–42 [Rogovskaya S.I., Akopova E.S., Kogan E.A. Improving the treatment and diagnostic approaches to HPV infection of the genitals. Russian medical journal. 2011; 19 (20): 1238–42 (in Russian)].*
17. *Профилактика рака шейки матки. Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2012 [Cervical Cancer Prevention. Ed. G.T. Sukhikh, V.N. Prilepskaya. Moscow: MEDpress-inform, 2012 (in Russian)].*
18. *Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin 2012; 62 (3): 147–172.*
19. *Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. J Natl Cancer Inst 2013; 1059 (20): 1550–7.*
20. *Tolibova G, Kvetnoy I, Khachaturian A, Polyakova V. Automated liquid-based cytology in Russia: evaluation of the efficiency in the diagnosis of pre-cancerous changes in the cervix. Acta Cytologica 2013; 57 (S1, 13): 81–2.*
21. *Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: metaanalysis of 1 million women with normal cytological findings. Int J Infect Dis 2010; 202 (12): 1789–99.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Синчихин Сергей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: doc_sinchihin@mail.ru

Степанян Лусине Вардановна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: lus-s84@mail.ru

Sergei P. Sinchikhin – D. Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University. E-mail: doc_sinchihin@mail.ru

Lusine V. Stepanyan – Cand. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University. E-mail: lus-s84@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.04.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200576

Клиническое наблюдение

Беременность и роды при генитальном пролапсе

О.В. Чечулина[1], Е.Ю. Юпатов✉[1], Л.Р. Давлятшина[2]
[1]Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;
[2]ГАУЗ «Городская клиническая больница №16», Казань, Россия
✉e.yupatov@mcclinics.ru

Аннотация
Пролапс тазовых органов – это патология, которая крайне ухудшает качество жизни женщины в любом возрасте. Обычно с данной патологией приходится сталкиваться у пациенток старшей возрастной группы, в чьем случае коррекция патологии сводится к улучшению качества жизни. Иные вызовы представляет собой пролапс тазовых органов у женщин репродуктивного возраста, а особенно в сочетании с беременностью. Задачей врачей акушеров-гинекологов в подобной ситуации являются не только сохранение и пролонгирование беременности, выбор адекватного метода родоразрешения, оптимального для матери и новорожденного, но и коррекция анатомического расположения половых органов, требующая определенных хирургических навыков. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует течение беременности и родов у пациентки с пролапсом тазовых органов II стадии по классификации POP-Q, содержит краткий анализ ведения беременности на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: опущение стенок влагалища, опущение шейки матки, пролапс тазовых органов
Для цитирования: Чечулина О.В., Юпатов Е.Ю., Давлятшина Л.Р. Беременность и роды при генитальном пролапсе. Гинекология. 2021; 23 (1): 88–91. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200576

Clinical Case

Pregnancy and childbirth with genital prolapse

Olga V. Chechulina[1], Evgenii Iu. Iupatov✉[1], Liliia R. Davliatshina [2]
[1]Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;
[2]City Clinical Hospital №16, Kazan, Russia
✉e.yupatov@mcclinics.ru

Abstract
Pelvic organ prolapse is a pathology that extremely worsens the quality of life of a woman at any age. Usually, this pathology is encountered in patients of the older age group, where the correction of the pathology is reduced to improving the quality of life. Other challenges are pelvic organ prolapse in women of reproductive age, and especially in combination with pregnancy. The task of obstetricians and gynecologists in this situation is not only to preserve and prolong pregnancy, to choose an adequate method of delivery that is optimal for the mother and newborn, but also to correct the anatomical location of the genitals, which requires certain surgical skills. The given clinical observation demonstrates the course of pregnancy and childbirth in a patient with pelvic organ prolapse of stage II according to the POP-Q classification, contains brief judgments on the management of pregnancy at the outpatient stage.

Keywords: prolapse of the walls of the vagina, prolapse of the cervix, pelvic organs prolaps
For citation: Chechulina O.V., Iupatov E.Iu., Davliatshina L.R. Pregnancy and childbirth with genital prolapse. Gynecology. 2021; 23 (1): 88–91. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200576

Выпадение женских половых органов – это заболевание, объединяющее патологические изменения связочного аппарата и фасций, окружающих матку, влагалище, мочевой пузырь и прямую кишку. Клинически проявляется нарушением нормального анатомического взаимоотношения матки, влагалища, мочевого пузыря, прямой кишки, в некоторых случаях кишечника и смещением этих органов вниз и за пределы входа во влагалище. Во многих случаях происходит нарушение функции мочевого пузыря и прямой кишки [1].

В настоящее время в структуре гинекологической заболеваемости на долю опущения и выпадения внутренних половых органов приходится до 28%, а 11,4% женщин в мире имеют пожизненный риск хирургического лечения генитального пролапса [2]. Согласно официальной медицинской статистике, проблема диагностируется у каждой 10-й женщины в возрасте до 30 лет. По мере взросления этот показатель увеличивается. После 50 лет опущение матки и влагалища выявляется у 50% пациенток [3].

По Международной классификации болезней опущению влагалища присвоен номер 81 «Выпадение женских половых органов», заболевания, связанные с неполноценностью мышц тазового дна [4]. При описании данного клинического наблюдения мы применили наиболее распространенную классификацию пролапса гениталий POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification).

Мышцы тазовой области выполняют функцию опоры для внутренних органов женщины. Эта группа мышц фиксирует тазовые органы в нормальном положении. В процессе развития беременности, приблизительно с 11–12-й недели, нагрузка на эти мышцы постепенно увеличивается, что приводит к их постоянному напряжению. Ткани, которые были подвержены серьезным нагрузкам еще до беременности, могут не выдержать и потерять свою эластичность. С увеличением срока беременности и повышением давления на органы малого таза может возникнуть опущение влагалища [5–7]. Несвоевременная диагностика такой патологии может привести к самопроизвольному выкидышу или преждевременным родам.

Иногда беременные страдают от пролапса мочевого пузыря. Такой вариант патологии при постоянном наблюдении обычно не вызывает сильных опасений, однако может вызывать у женщины проблемы с мочеиспусканием.

Физиологические роды даже в молодом возрасте могут спровоцировать пролапс. Большое значение имеют качество ведения родов, масса плода, разрывы и/или разрезы промежности. Риск возрастает при рождении крупных детей и с каждыми последующими родами.

Предрасполагающими факторами к опущению матки при беременности могут быть: возраст женщины старше 40 лет; генетическая предрасположенность; постоянные тяжелые физические нагрузки; частые запоры; состояние, сопровождающееся хроническим кашлем [8].

На ранних сроках риск выкидыша и замирания беременности возрастает в 10 раз. Возникает повышенное давление на мочевой пузырь и прямую кишку. Физические нагрузки или половой акт могут приводить к травмам выпавших органов. Присоединение инфекции вызывает воспалительные заболевания, возможно инфицирование плода. На поздних сроках женщине приходится большую часть времени находиться в стационаре для пролонгирования беременности [9].

При опущении женщина сталкивается со следующими клиническими симптомами:
- тянущие боли внизу живота;
- симптомы затрудненного мочеиспускания;
- бесцветные или кровянистые выделения;
- ощущение распирания во влагалище;
- запоры и проблемы с дефекацией.

Полный пролапс характеризуется выпадением из половой щели стенок влагалища (они выпячиваются наружу) и шейки матки. Диагностировать патологическое состояние удается самостоятельно: в промежности появляется «мешок» розового цвета. Оттенок шейки матки со временем меняется. Ее размеры увеличиваются вследствие развития отека местных тканей. На стенках влагалища и шейки матки образуются пролежни и трещины, вызывающие интенсивную болезненность при контакте с одеждой [10].

Полное опущение создает благоприятные условия для присоединения вторичной инфекции, что вызывает цистит, пиелонефрит, мочекаменную болезнь (МКБ) и другие патологии.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ш. 32 лет встала на учет по беременности в 10 нед в женской консультации. Перенесенные заболевания: пневмония, хронический бронхит (сопровождающиеся хроническим кашлем), тонзиллит, гастрит, МКБ, миопия слабой степени.

В анамнезе одни срочные самопроизвольные роды, осложненные слабостью родовой деятельности и вакуум-экстракцией плода массой 4050 г. Данная беременность вторая, возникла в результате внутриматочной инсеминации.

Беременность протекала на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ), хронического пиелонефрита. В анализах мочи в течение гестации неоднократно фиксировалась эритроцитурия: в 13–14 нед – эритроцитов 18–20 в поле зрения, в 17 нед – 25–30 в поле зрения, в 35–36 нед – 3000 в поле зрения. С 16 нед назначен Канефрон; в 19 нед при проведении допплерометрии выявлено нарушение маточно-плацентарного кровотока 1-й степени (в пупочной вене монофазный кровоток), назначен препарат Флебодиа 600.

Данные инструментальных методов исследования

Заключение ультразвукового исследования (УЗИ) почек: правая/левая почка 110×50 мм/111×54 мм, паренхима 16 мм/16 мм. Структура почечного синуса: кристаллы солей 2 мм. Чашечно-лоханочная система: чашечки расширены до 6 мм/8 мм. Лоханка расширена до 15 мм/17 мм. Мочеточники не расширены.

Заключение УЗИ органов малого таза на сроках 8–9 нед, 13 нед, 3 дня – без особенностей.

В 23 нед у беременной появились жалобы на тянущие боли внизу живота, симптомы затрудненного мочеиспускания и ощущение распирания во влагалище. Ввиду угрозы прерывания беременности предложено стационарное лечение, от которого беременная отказалась.

В 30 нед сохранялись жалобы на затрудненное мочеиспускание, ощущение распирания во влагалище. В 33 нед пациентка госпитализирована в стационар по поводу угрозы преждевременных родов. Проводилась терапия, направленная на пролонгирование беременности.

Заключение третьего скринингового УЗИ: зрелость плаценты 2–3-й степени, пиелоэктазия правой почки у плода. Пограничное многоводие. Маловесный плод (1782 г).

Замечания по ведению беременности на амбулаторном этапе: учитывая анамнез беременной – роды крупным плодом, постоянные жалобы пациентки, начавшиеся на сроке 23 нед (симптомы затрудненного мочеиспускания и ощущение распирания во влагалище) своевременно не диагностировано опущение стенок влагалища и шейки матки и не рекомендован акушерский пессарий. Пессарии – это специальные маточные кольца, которые позволяют предотвратить дальнейшее прогрессирование пролапса и восстановить положение органов. Конструкция поддерживает матку на нужном уровне, уменьшает давление плодного пузыря на шейку матки, предотвращая ее раскрытие [11].

Рис. 1. Данные визуального осмотра пациентки при поступлении в отделение патологии беременности.
Fig. 1. Data of the visual examination of the patient upon admission to the department of pregnancy pathology

В 38–39 нед беременная поступила в отделение патологии беременности ГАУЗ «Городская клиническая больница №16» г. Казани с жалобами на тянущие боли внизу живота, иррадиирующие в крестец и поясницу, затрудненное мочеиспускание, частые запоры, кровянистые выделения, ощущение распирания во влагалище.

При осмотре выявлено: опущение передней и задней стенок влагалища, шейка матки выступает за пределы гименального кольца, что соответствует II стадии пролапса по классификации POP-Q (рис. 1).

Диагноз при поступлении. Предвестники вторых срочных родов. Тазовое предлежание плода. Рубцовая деформация шейки матки. Хронический гастрит, бронхит, тонзиллит в стадии ремиссии. МКБ. АИТ. Миопия слабой степени. Риск внутриутробного инфицирования (ВУИ) плода. Опущение стенок влагалища и шейки матки II стадии (POP-Q). Недержание мочи при напряжении.

Заключение УЗИ, 37 нед, 6 дней. Предполагаемая масса плода 2746 г (соответствует сроку беременности 35 нед 5 дней). Умеренное многоводие. Допплерометрия, кардиотокография плода в пределах нормы.

После проведения диагностических мероприятий принято решение об оперативном родоразрешении, восстановлении нормального анатомического расположения тазовых органов. Показанием для операции кесарево сечение были анатомическое препятствие родам через естественные родовые пути, рубцовая деформация шейки матки. Следует отметить, что при выборе метода родоразрешения руководствовались тем, что родоразрешение через естественные родовые пути в данной ситуации могло привести к полной эверсии влагалища и внутренних половых органов.

На сегодняшний день существует более 100 методов хирургического вмешательства по поводу смещения органов малого таза. Целью хирургического лечения являются восстановление нормального анатомического расположения органов малого таза, устранение симптомов нарушенной функции мочевого пузыря и прямой кишки [12]. При имею-

Рис. 2. Фиксация шейки матки к апоневрозу.
Fig. 2. Fixation of the cervix to the aponeurosis.

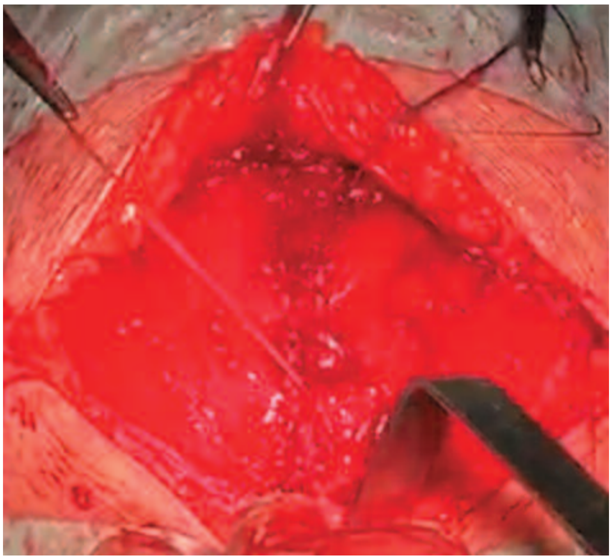


Рис. 3. Осмотр в операционной после завершения хирургического вмешательства.
Fig. 3. Examination in the operating room after the completion of surgery

Рис. 4. Состояние наружных половых органов через 2 мес после хирургической коррекции.
Fig. 4. The status of external genitals 2 months after surgical correction.

щихся старых разрывах промежности производится операция по восстановлению тазового дна. Пластика передней и задней стенок влагалища с укреплением леваторов проводится при опущении стенок влагалища. При необходимости проводят укрепление сфинктера мочевого пузыря, фиксацию матки к передней брюшной стенке или приподнятие ее путем укорочения круглых связок, апоневротической фиксации [13–16].

У представленной пациентки в 40–41 нед проведено кесарево сечение в плановом порядке. Извлечен живой доношенный мальчик, масса 3560 г, рост 54 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. На втором этапе проведено восстановление анатомического расположения органов тазового дна: фиксация матки к передней брюшной стенке и апоневротическая фиксация (рис. 2).

Осмотр непосредственно после хирургической коррекции в операционной показал полное анатомически нормальное расположение тазовых органов (рис. 3).

Послеоперационный период протекал без особенностей, и на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии мать с ребенком выписаны домой.

Даны рекомендации:

- регулярно заниматься физическими упражнениями для укрепления мышц тазового дна, в том числе и после родов;
- избегать ношения тяжестей;
- своевременно лечить нарушения в мочеполовой системе.

Для динамического наблюдения в послеродовом периоде пациентка приглашена на осмотр через 2 мес. Состояний удовлетворительное, жалоб нет, отмечает нормализацию мочеиспускания и стула, при осмотре симптомов пролапса не выявлено (рис. 4).

Таким образом, опущение женских половых органов и беременность – сочетание нежелательное, но возможное. Планированию беременности должны предшествовать комплексное обследование, лечение хронических заболеваний, использование мер профилактики для предотвращения пролапса. Во время беременности на амбулаторном этапе врачам акушерам-гинекологам необходимо внимательно относиться к жалобам беременных и производить осмотр наружных половых органов при появлении симптомов, характерных для пролапса гениталий. В стационаре необходимо правильно оценить степень пролапса гениталий, выбрать оптимальный для данной конкретной пациентки метод родоразрешения и коррекции расположения половых органов. Преемственность между всеми этапами наблюдения за беременной женщиной позволит обеспечить успешное течение беременности и исход родов у таких пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. *Коркан А.И. Пролапс тазовых органов. Диагностика, хирургическая тактика. Монография. Алматы, 2009 [Korkan A.I. Pelvic organ prolapse. Diagnostics, surgical tactics. Monograph. Almaty, 2009 (in Russian)].*
2. *Гинекология: национальное руководство. Пролапс тазовых органов. Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 862–70 [Gynecology: National Guidelines. Pelvic organ prolapse. Ed. V.I. Kulakov, I.B. Manukhin, G.M. Savelyeva. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 862–70 (in Russian)].*
3. *Клинический протокол диагностики и лечения выпадения женских половых органов. Министерство здравоохранения и социального развития. Протокол 16. 2016 [Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniia vypadenie zhenskikh polovykh organov. Ministerstvo zdravookhraneniia i sotsial'nogo razvitiia. Protokol 16. 2016 (in Russian)].*
4. *Walker GJ, Gunasekera P. Pelvic organ prolapse and incontinence in developing countries: review of prevalence and risk factors. PubMed – indexed for MEDLINE.*
5. *Петрос П.Е. Женское тазовое дно. Функция, дисфункция и управление согласно интегральной теории. М. МедПресс-информ, 2017 [Female pelvic floor. Function, dysfunction and management according to integral theory. Springer, 2004 (in Russian)].*
6. *Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Гвоздев М.Ю. Пролапс гениталий. РМЖ. 2013; 34: 11 [Pushkar' D.Iu., Rasner P.I., Gvozdev M.Iu. Prolaps genitalii. RMZh. 2013; 34: 11 (in Russian)].*

7. *Луценко Н.С., Мазур О.Д., Евтерева И.А. Пролапс гениталий как проявление несостоятельности тазового дна: современный взгляд на проблему и возможности консервативной коррекции. Охрана материнства и детства. 2016; 1 (27): 100–4 [Lutsenko N.S., Mazur O.D., Evtereva I.A Prolaps genitalii kak proiavlenie nesostoiatel'nosti tazovogo dna: sovremennyi vzgliad na problemu i vozmozhnosti konservativnoi korrektsii. Okhrana materinstva i detstva. 2016; 1 (27): 100–4 (in Russian)].*
8. *Радзинский В.Е., Фукс А. Гинекология: учебник для студентов мед. вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 [Radzinsky V.E., Fuks A. Gynecology: a textbook for medical students. universities. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian)].*
9. *Савельева Г.М., Бреусенко В.Г. Гинекология: учебник для студентов мед. вузов. 2014 [Savelyeva G.M., Breusenko V.G. Gynecology: a textbook for medical students medical universities. 2014 (in Russian)].*
10. *Кулавский В.А., Никитин Н.И., Зиганшин А.М. и др. Несостоятельность мышц тазового дна у женщин (клиника, диагностика, профилактика). Уфа, 2015 [Kulavsky V.A., Nikitin N.I., Ziganshin A.M., et al. Insufficiency of the pelvic floor muscles in women (clinical picture, diagnosis, prevention). Ufa, 2015 (in Russian)].*
11. *Chappie CR, Zimmern PE, Brubaker L, et al. Multidisciplinary management of female pelvic floor disorders. Elsevier, 2006.*
12. *Таюпова И.М., Сахаутдинова И.В., Зулкарнеева Э.М. Пролапс гениталий. Высокотехнологичные методы хирургического лечения. Учебное пособие. Уфа, 2015. [Tayupova I.M., Sakhautdinova I.V., Zulkarneeva E.M. Prolapse of the genitals. High-tech methods of surgical treatment. Tutorial. Ufa, 2015 (in Russian)].*
13. *Maher C, Feiner B, Baessler K, et al. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. Cochrane Database Sys Rev 2010; 4.*
14. *Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Оперативная гинекология – хирургические энергии. Руководство. М.: Медицина; Антидор, 2000 [Kulakov V.I., Adamyan L.V., Mynbaev O.A. Operative gynecology – surgical energies. Leadership. Moscow: Medicine; Antidor, 2000 (in Russian)].*
15. *Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Попов А.А. Оперативная гинекология. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013 [Krasnopolskiy V.I., Buiyanova S.N., Shchukina N.A., Popov A.A. Operative gynecology. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2013 (in Russian)].*
16. *Баггиш М.С., Каррам М.М. Атлас анатомии таза и гинекологической хирургии. Лондон: Els. Ltd., 2009 [Baggish M.S., Karram M.M. Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecological Surgery. London: Els. Ltd., 2009 (in Russian)].*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Чечулина Ольга Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: chechulina01@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9272-9285, 0000-0001-9378-9888

Юпатов Евгений Юрьевич – канд. мед. наук, доц., зав. каф. акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: e.yupatov@mcclinics.ru; ORCID: 0000-0001-8945-8912; SPIN код: 3094-6491

Давлятшина Лилия Рустамовна – зам. глав. врача по акушерству и гинекологии ГАУЗ ГКБ №16. E-mail: 557900@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9006-0362; SPIN код: 5568-7101

Olga V. Chechulina – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: chechulina01@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9272-9285, 0000-0001-9378-9888

Evgenii Iu. Iupatov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: e.yupatov@mcclinics.ru; ORCID: 0000-0001-8945-8912; SPIN code: 3094-6491

Liliia R. Davliatshina – deputy Head physician, City Clinical Hospital №16. E-mail: 557900@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9006-0362; SPIN code: 5568-7101

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200672

Клиническое наблюдение

Эффективность альтернативных методов лечения бесплодия маточного генеза

М.Р. Оразов[✉1], К.В. Краснопольская[2,3], Е.С. Силантьева[4], Л.М. Михалева[5], Р.Е. Орехов[1], Е.В. Лагутина[1], П.А. Семенов[1]
[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;
[2]ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия;
[3]ООО «ПРИОР КЛИНИКА», Москва, Россия;
[4]Клинический госпиталь «Лапино», Лапино, Россия;
[5]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия
✉omekan@mail.ru

Аннотация
Хронический эндометрит ассоциируется с неблагоприятными репродуктивными исходами, такими как имплантационная недостаточность и невынашивание беременности. Высокий процент неэффективного использования вспомогательных репродуктивных технологий при хроническом эндометрите определяет необходимость изучения морфогенеза, своевременной диагностики и патогенетически направленной терапии данного заболевания. В статье представлены современные представления об этиопатогенезе, диагностике, тактике лечения, а также клинический случай ведения пациентки с бесплодием маточного генеза, ассоциированного с повторными неудачами имплантации, по данным отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: хронический эндометрит, повторные неудачи имплантации, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, бесплодие маточного генеза
Для цитирования: Оразов М.Р., Краснопольская К.В., Силантьева Е.С. и др. Эффективность альтернативных методов лечения бесплодия маточного генеза. Гинекология. 2021; 23 (1): 92–96. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200672

Clinical Case

The efficacy of alternative treatment tactics for uterine infertility

Mekan R. Orazov[✉1], Kseniia V. Krasnopol'skaia[2,3], Elena S. Silant'eva[4], Liudmila M. Mikhaleva[5], Roman E. Orekhov[1], Elena V. Lagutina[1], Pavel A. Semenov[1]
[1]People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
[2]Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia;
[3]PRIOR CLINIC, Moscow, Russia;
[4]Lapino Clinical Hospital, Lapino, Russia;
[5]Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia
✉omekan@mail.ru

Abstract
Chronic endometritis is associated with adverse reproductive outcomes such as implantation failure and miscarriage. A high percentage of ineffective use of assisted reproductive technologies in chronic endometritis determines the need to study morphogenesis, timely diagnosis and pathogenetic therapy of this disease. The article presents a modern view of etiopathogenesis, diagnosis, treatment tactics, as well as a clinical case of managing a patient with uterine infertility associated with repeated implantation failures, according to domestic and foreign literature.

Keywords: chronic endometritis, repeated implantation failures, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, uterine infertility
For citation: Orazov M.R., Krasnopol'skaia K.V., Silant'eva E.S., et al. The efficacy of alternative treatment tactics for uterine infertility. Gynecology. 2021; 23 (1): 92–96. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200672

Проблема бесплодия является наиболее актуальной и приоритетной в современной медицине развитых стран, что связано с достаточно высокой частотой бесплодия в мире и отсутствием положительной динамики воспроизводства населения. Несмотря на то, что вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) достигли больших успехов, в том числе по улучшению свойств культуры тканей, обновлению критериев эмбрионального отбора, что приводит к увеличению частоты наступления беременности до 66% случаев [1–4], каждая 9-я пара в Европе и США страдает от имплантационных нарушений, а распространенность повторных неудач имплантации (ПНИ) в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) составляет 15–20% [5]. До настоящего времени многие факторы, участвующие в процессе имплантации, не полностью изучены, но, несомненно, важное место занимает эндометрий [6–8]. Имеется достаточно доказательств того, что для успешной имплантации и наступления беременности ведущую роль играют структура, полноценная рецептивность и достаточная толщина эндометрия, также существует прямая корреляционная связь между «тонким» эндометрием и низкими показателями имплантации [5, 9–11]. При наличии синдрома «тонкого» эндометрия даже перенос кариотипически нормального эмбриона хорошего качества после проведения предимплантационного генетического скрининга не приводит к наступлению беременности, что связано с нарушениями процессов взаимодействия между бластоцистой и децидуальным эндометрием [12]. В подавляющем большинстве случаев синдром «тонкого» эндометрия у женщин репродуктивного возраста является проявлением гипопластического варианта хронического эндометрита (ХЭ).

В связи с длительной бессимптомной персистенцией возбудителя в ткани эндометрия происходят нарушение его циклической трансформации и рецептивности, экспрессии пиноподий, значительные иммунные сдвиги, нарушение кровоснабжения, трофики, регенерации, замещения функциональной ткани на фиброзную, ведущие к его истончению и формированию неполноценного «окна имплантации», что препятствует нормальной имплантации эмбриона в полость матки и приводит к неблагоприятным репродуктивным исходам и ПНИ [13].

Лечение

Лечение ХЭ направлено в первую очередь на устранение инфекционного агента, то есть этиологического фактора, в связи с чем используются антибиотики широкого спектра действия [14]. Лечение ХЭ антибактериальными препаратами улучшает частоту имплантации, а также снижает частоту неудачных репродуктивных исходов беременности [1]. Рядом исследований продемонстрированы лучшие репродуктивные исходы в программах ВРТ у женщин после успешного лечения ХЭ антибиотиками, при этом частота живорождений составляла 61%. Однако необходимо учитывать соотношение потенциальной эффективности и безопасности для пациентки, поскольку необоснованное применение антибиотиков может приводить к нарушению нормальной микрофлоры, усугублению инфекционного процесса, развитию суперинфекции.

Физиотерапия (ФТ) – область клинической медицины, изучающая действие на организм физических факторов. ФТ обладает огромным, но до сих пор малоизученным потенциалом в лечении бесплодия. Многочисленные исследования последних лет продемонстрировали эффективность различных методов ФТ в улучшении репродуктивных исходов. Крупномасштабное десятилетнее ретроспективное исследование эффективности ФТ в преодолении бесплодия в результате анализа данных 1392 пациенток продемонстрировало значительное статистически значимое улучшение репродуктивного здоровья женщин в результате применения методов физического воздействия [15]. Лечебные физические факторы объединены в естественные (природные) группы (климат, минеральные воды, пелоиды) и искусственные (преформированные, или полученные путем преобразования одних форм энергии в другие с помощью специальных аппаратов): электромагнитолечение, термотерапия, ультразвуковая (УЗ) терапия, светолечение [16]. В отечественной и зарубежной литературе доступны многочисленные работы, посвященные эффективности ФТ хронических воспалительных заболеваний органов малого таза и нарушений репродуктивных функций. Это применение УЗ, импульсных токов низкой частоты (диадинамических, синусоидально модулированных, интерференционных, флюктуирующих), токов надтональной частоты, импульсного электростатического поля низкой частоты [17–26]. Одним из новых ФТ-методов воздействия в репродуктологии является УЗ-кавитация полости матки с использованием низкочастотного УЗ. По различным данным, кавитирование УЗ полости матки обладает бактерицидным, противовоспалительным, анальгезирующим, гипосенсибилизирующим и иммуномодулирующим действием, однако данная процедура является инвазивной и повышает количество вхождений в полость матки [27–29]. Другим новым направлением ФТ в гинекологии является внутриматочное применение инфракрасного спектра лазера. По данным различных авторов, лазер способен улучшать трофику тканей в очаге воспаления, повышать скорость кровотока, улучшать обменные процессы и регенерацию тканей, стимулируя процессы пролиферации эндометрия, способствуя улучшению имплантации [30]. Интересным и контраверсионным направлением исследований последних лет среди физических методов терапии в репродуктологии является внутриполостная фотодинамическая терапия, которая, согласно данным К.Г. Серебренниковой и соавт., приводит к развитию фотохимической реакции, разрушающей бактериальные и опухолевые клетки, а также может оказывать противовирусный эффект, улучшая показатели имплантации и частоты наступления беременности при ХЭ [31].

Хотя данные относительно эффективности ФТ в программах ЭКО немногочисленны, импульсная электротерапия зарекомендовала себя как наиболее изученный метод улучшения рецептивности эндометрия с доказанной эффективностью [32, 33]. Описанные методические варианты – электроимпульсная и интерференционная терапия являются видами воздействий низко- и среднечастотного диапазона, позволяют доставить энергию непосредственно к патологическому очагу пациентки, в результате чего происходят изменения в биоэлектрических потенциалах мышечной и нервной ткани внутренних органов. При интерференцтерапии применяется абдоминально-сакральное, при электроимпульсной – абдоминально-вагинальное расположение электродов. Вследствие подобных воздействий происходят активация метаболизма и регенеративных процессов в периферических нервных тканях, восстановление их проводимости и возбудимости. В частности, электрические импульсы вызывают последовательное сокращение и расслабление мышечных волокон, что приводит к повышению потребности в питании ткани, а следовательно, и усилению кровотока посредством ответного расширения периферических сосудов, нормализации соотношения про- и антиангиогенных факторов роста [34, 35]. У пациенток со сниженным репродуктивным потенциалом в результате воздействия электроимпульсной терапии продемонстрировано улучшение репродуктивных исходов на 83% по сравнению с группой контроля [34]. Авторами показаны допплерографические изменения, свидетельствующие об улучшении периферического кровотока, снижении концентрации фактора роста эндотелия сосудов и восстановлении репродуктивной функции [34, 36].

По данным других исследований, применение низкочастотной магнитотерапии у женщин в программах ВРТ приводит к улучшению репродуктивных исходов до 37,5% [37]. Подобные результаты объясняются эхографически подтвержденным улучшением кровотока в маточных, аркуатных и радиальных артериях. Показано, что в результате ФТ происходят активация капиллярного кровотока, снижение периферического сопротивления сосудов, увеличение числа функционирующих артериальных сосудов субэндометриальной зоны, повышение конечной диастолической скорости в маточных артериях, что приводит к восстановлению симметричной перфузии. Иммуногистохимическая оценка результатов лечения показала, что в эндометрии снижается количество макрофагов, уровень коллагенов 3 и 4-го типа, эпидермального и трансформирующего фактора роста, а также происходит нормализация соотношения рецепторов эстрогена и прогестерона. Отдельно отмечено, что в результате применения электроимпульсной терапии при исходном истончении эндометрия менее 8 мм происходит его значимое увеличение, без активации процессов пролиферации, фиброзирования или подавления процессов апоптоза в эндометрии на стадии пролиферации [36].

Отдельным перспективным направлением физического воздействия является внутриполостная ФТ при абдоминально-вагинальном расположении электродов. Внутриполостная ФТ выполняется вне менструации с использованием многофункционального терапевтического инструмента с вагинальным одиночным электродом и двойными брюшными электродами. Процесс нетравматичен, прост и безопасен. С помощью термотерапии и импульсной электростимуляции внутриполостная ФТ может стимулировать кровообращение в полости малого таза, улучшить состояние питания в местных тканях, повысить метаболизм и активировать иммунную функцию [38–42]. Сообщалось, что внутриполостная ФТ полезна для пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза [38–41, 43]. Предполагается, что внутриполостная ФТ может оказывать благотворное влияние на имплантацию. Но лишь в нескольких исследованиях отмечали, полезна ли внутриполостная ФТ для повышения восприимчивости эндометрия у пациенток с ПНИ [44].

Еще одним перспективным методом лечения бесплодия маточного генеза, ассоциированного с эндометриальной дисфункцией для пациенток с ПНИ, является скретчинг. Многие исследования показывают, что повреждение эндометрия, предвосхищая «окно имплантации» у пациенток в программах ЭКО, способствует децидуализации эндометрия, подготавливая его к имплантации. Одним из механизмов, с помощью которого это может происходить, является увеличение количества местных цитокинов, участвующих в заживлении ран, таких как фактор ингибирования лейкемии и интерлейкин-11, которые важны для процесса имплантации [45]. Первым сообщением по этой теме стало исследование 2003 г., продемонстрировавшее, что частота имплантации у пациенток, перенесших биопсию (травму) перед циклом ЭКО, составила 27,7%, что значительно выше, чем частота имплантации 14,2% у пациенток, которые не подвергались скретчингу (p=0,00011). Таким образом, частота наступления клинической беременности значительно выше в группе, у которой проводили биопсию эндометрия, чем в контрольной группе (66,7% против 30,3%, p=0,00009). Кроме того, коэффициент живорождения составил 48,9% у тех, кому сделана биопсия эндометрия, что значительно выше, чем 22,5% в контрольной группе (p=0,016) [46]. В другом исследовании авторы обнаружили как значительно более высокую частоту биохимической беременности (29,6% против 11,7%), так и частоту клинической беременности (25,9% против 9,8%) у пациенток, перенесших биопсию эндометрия, чем у пациенток, перенесших плацебо. Обе группы женщин получали доксициклин после процедуры для предотвращения возможной инфекции [47]. Исследование, опубликованное в 2016 г., показало, что частота клинической беременности и частота живорождений у пациенток с ПНИ выше в группе, перенесшей гистероскопию и удаление эндометрия, по сравнению с контрольной группой (39,2% против 23,1% и 35,3% против 15,4%). Частота выкидышей и частота биохимических беременностей статистически не различались между группами [48]. Эта простая процедура без побочных эффектов может в конечном итоге привести к сокращению количества попыток ЭКО, необходимых для успешной имплантации. В настоящее время скретчинг эндометрия – широко используемое лечение, хотя недостаточно доказательств, демонстрирующих строгий протокол для выполнения этой процедуры, и поэтому необходимы дополнительные данные [49]. В Кокрановском обзоре 2015 г. содержится призыв к проведению дополнительных исследований, предполагающих наличие доказательств лишь умеренного качества в отношении того, что повреждение эндометрия, нанесенное между 7-м днем предыдущего цикла и 7-м днем цикла переноса эмбриона, может привести к увеличению клинической беременности и частоты живорождений у женщин с предыдущим эмбрионом [50].

Клинический случай

Пациентка М., 33 лет, направлена на лечение и обследование в клинику, бесплодие 1-й степени в течение 6 лет регулярной половой жизни без контрацепции. В анамнезе 3 неудачные программы ЭКО+2 ЭКО-крио, М-эхо на 19-й день (период «имплантационного окна») стимулированных циклов 4,8–5,9 мм. По данным сонографического исследования на 19-й день менструального цикла М-эхо 4,9±0,2 мм, отсутствие сонографических признаков трехслойности его эхоструктуры, по данным допплерометрии – снижение показателей субэндометриального кровотока (маточная артерия справа – индекс резистентности – ИР 1,0; маточная артерия слева – ИР 0,88; аркуатные артерии – ИР 0,84; радиальные артерии – ИР 0,83; базальные артерии – не регистрируется; спиральные артерии – не регистрируется). Выполнено 30 процедур интерференцтерапии, с 6-го дня менструального цикла, проводились 3 раза в день с интервалом 2 ч, в данном менструальном цикле на 19-й день (период «имплантационного окна») по данным сонографии: эндометрий трехслойной эхоструктуры, М-эхо 8,1 мм, по данным допплерометрии: маточная артерия справа – ИР 0,82; маточная артерия слева – ИР 0,81; аркуатные артерии – ИР 0,55; радиальные артерии – ИР 0,32; базальные артерии – ИР 0,4; спиральные артерии – ИР 0,42. С 3-го менструального дня следующего цикла назначена циклическая гормональная терапия (трансдермальные препараты эстрадиола 17β в дозе 4 мг/сут), на 8-й день менструального цикла выполнен скретчинг эндометрия. М-эхо в период предполагаемого «имплантационного окна», т.е. в день назначения препаратов прогестерона, – 8,3 мм, трехслойной эхоструктуры, в полость матки перенесен 1 эмбрион на 5-е сутки культивирования, наступила одноплодная беременность.

Заключение

Ведущую роль в реализации фертильности женщин играет ткань – эндометрий. В свою очередь, воспалительные заболевания эндометрия приводят к нарушению структуры, толщины и рецептивности эндометрия, что в дальнейшем ассоциировано с неблагоприятными репродуктивными исходами. Пусковым механизмом возникновения эндометрита является изменение микробиоты полости матки в сочетании с неадекватным иммунным ответом эндометрия. Учитывая высокую распространенность ХЭ и связанных с ним имплантационных нарушений, данное заболевание требует детального изучения механизмов возникновения и прогрессирования, понимания роли микробиоты в нормальном функционировании эндометрия, а также создания новых и эффективных методов лечения и внедрения их в практическую деятельность. ФТ является перспективным направлением в терапии ХЭ. Выявлено и доказано, что в результате электротерапии происходят улучшение периферического кровотока посредством ответного расширения сосудов, нормализации соотношения про- и антиангиогенных факторов роста и восстановление репродуктивной функции, восстановление адекватного иммунного ответа. Физические методы воздействия позволяют улучшить репродуктивные исходы посредством благотворного влияния на архитектонику эндометрия, улучшая его рецептивность, нормализуя гемодинамику, физиологию и иммунитет. Необходимо дальнейшее детальное исследование этиологии, патогенетических механизмов, факторов риска, а также эффективности различных методов преодоления ПНИ для разработки полноценных протоколов лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. *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.*
2. *Di Paola R, Garzon S, Giuliani S, et al. Are we choosing the correct FSH starting dose during controlled ovarian stimulation for intrauterine insemination cycles? Potential application of a nomogram based on woman's age and markers of ovarian reserve. Arch Gynecol Obstet 2018; 298 (5): 1029–35.*
3. *Burnik Papler T, Vrtačnik Bokal E, Prosenc Zmrzljak U, et al. PGR and PTX3 gene expression in cumulus cells from obese and normal weighting women after administration of long-acting recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian stimulation. Arch Gynecol Obstet 2019; 299 (3): 863–71.*
4. *Laganà AS, Vitagliano A, Noventa M, et al. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Gynecol Obstet 2018; 298 (4): 675–84.*
5. *Tersoglio AE, Tersoglio S, Salatino DR, et al. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy. JBRA Assist Reprod 2020; 24 (2): 118–27.*
6. *Vitagliano A, Noventa M, Saccone G, et al. Endometrial scratch injury before intrauterine insemination: is it time to re-evaluate its value? Evidence from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril 2018; 109 (1): 84–96.*
7. *Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, et al. Does endometrial scratching really improve intrauterine insemination outcome? Injury timing can make a huge difference. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2018; 47 (1): 33–4.*
8. *Cozzolino M, Vitagliano A, Di Giovanni MV, et al. Ultrasound-guided embryo transfer: summary of the evidence and new perspectives. A sy-*

stematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online 2018; 36 (5): 524–42.

9. *Alam V, Bernardini L, Gonzales J, et al. A prospective study of echographic endometrial characteristics and pregnancy rates during hormonal replacement cycles. J Assist Reprod Genet 1993; 10: 215–9.*
10. *Abdalla HI, Brooks AA, Johnson MR, et al. Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients? Hum Reprod 1994; 9: 363–5.*
11. *Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. Fertil Steril 2007; 87: 53–9.*
12. *Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. J Hum Reprod Sci 2015; 8 (3): 121–9.*
13. *Зиновьева О.С., Мотовилова Т.М., Качалина Т.С. и др. Исследование пролиферативного потенциала гипопластического эндометрия у пациенток с репродуктивными нарушениями в анамнезе методом флуоресцентной иммуноцитохимии. Мед. альманах. 2017; 6 (51): 84–7 [Zinov'eva O.S., Motovilova T.M., Kachalina T.S., et al. Issledovanie proliferativnogo potentsiala gipoplasticheskogo endometriia u patsientok s reproduktivnymi narusheniiami v anamneze metodom fluorestsentnoi immunotsitokhimii. Med. al'manakh. 2017; 6 (51): 84–7 (in Russian)].*
14. *Di Speizio Sardo A, Palma F, Calagna G, et al. Chronic Endometritis. Genital Infections and Infertility 2016.*
15. *Rice AD, Patterson K, Wakefield LB, et al. Ten-year Retrospective Study on the Efficacy of a Manual Physical Therapy to Treat Female Infertility. Altern Ther Health Med 2015; 21 (3): 36–44.*
16. *Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Локшин В.Н. Бесплодный брак. Версии и контраверсии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Orazov M.R., Radzinsky V.E., Lokshin V.N. Barren marriage. Versions and contraversions. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].*
17. *Волкова Е.Ю., Корнеева И.Е., Силантьева Е.С., Пономаренко Г.Н. Влияние физиотерапии на имплантационный потенциал «тонкого» эндометрия. Физиотерапевт. 2012; 2: 14–9 [Volkova E.Iu., Korneeva I.E., Silant'eva E.S., Ponomarenko G.N. Vliianie fizioterapii na implantatsionnyi potentsial "tonkogo" endometriia. Fizioterapevt. 2012; 2: 14–9 (in Russian)].*
18. *Гайворонская О.С. Применение сочетанной низкоинтенсивной лазеротерапии в рамках немедикаментозной подготовки эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2007 [Gaivoronskaia O.S. Primenenie sochetannoi nizkointensivnoi lazeroterapii v ramkakh nemedikamentoznoi podgotovki endometriia v programmakh vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii. Avtoref. dis. … kand. med. nauk. Moscow, 2007 (in Russian)].*
19. *Евсеева М.М., Дзеранова Л.К., Цветаева О.В. Интерференционные токи, йодобромные ванны и пелоиды в интенсивной терапии хронического воспаления органов малого таза: материалы 8-го Всероссийского форума «Мать и дитя». М., 2006; с. 381–2 [Evseeva M.M., Dzeranova L.K., Tsvetaeva O.V. Interference currents, iodine-bromine baths and peloids in intensive therapy of chronic inflammation of the pelvic organs: materials of the 8th All-Russian Forum "Mother and Child". Moscow, 2006; s. 381–2 (in Russian)].*
20. *Ипатова М.В., Стругацкий В.М. Опыт применения тока надтональной частоты для обезболивания после гинекологических операций у подростков. Вопр. курортологии. 2000; 6: 32–3 [Ipatova M.V., Strugatskii V.M. Opyt primeneniia toka nadtonal'noi chastoty dlia obezbolivaniia posle ginekologicheskikh operatsii u podrostkov. Vopr. kurortologii. 2000; 6: 32–3 (in Russian)].*
21. *Shuai Z, Li X, Tang X, et al. Transcutaneous electrical acupuncture point stimulation improves pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure undergoing in vitro fertilisation and embryo transfer: a prospective, randomised trial. Acupunct Med 2019; 37 (1): 33–9. DOI: 10.1136/acupmed-2017-011483*
22. *Sun B, Liu Z. Successful pregnancy in a woman with bilateral fallopian tube obstruction and diminished ovarian reserve treated with electroacupuncture: A case report. Medicine (Baltimore) 2019; 98 (38): e17160. DOI: 10.1097/MD.0000000000017160*
23. *Okhowat J, Murtinger M, Schuff M, et al. Massage therapy improves in vitro fertilization outcome in patients undergoing blastocyst transfer in a cryo-cycle. Altern Ther Health Med 2015; 21 (2): 16–22.*
24. *Wurn BF, Wurn LJ, King CR, et al. Treating female infertility and improving IVF pregnancy rates with a manual physical therapy technique. Med Gen Med 2004; 6 (2): 51.*
25. *Петров Ю.А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита. Фундам. исследования. 2011; 11–3: 563–5 [Petrov Iu.A. Sovremennye aspekty lecheniia khronicheskogo endometrita. Fundam. issledovaniia. 2011; 11–3: 563–5 (in Russian)].*
26. *Волкова Е.Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием. Дис. … канд. мед. наук. М., 2014; с. 145 [Volkova E.Iu. Pregravidarnaia podgotovka zhenshchin s narusheniem reproduktivnoi funktsii i "tonkim" endometriem. Dis. … kand. med. nauk. Moscow, 2014; s. 145 (in Russian)].*
27. *Гайдарова А.Х., Самарина Е.А., Кульчицкая Д.Б. и др. Эффективность монотерапевтических методик с применением физических факторов у пациенток с хроническим эндометритом. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2015; 2: 80–3 [Gaidarova A.Kh., Samarina E.A., Kul'chitskaia D.B., et al. Effektivnost' monoterapevticheskikh metodik s primeneniem fizicheskikh faktorov u patsientok s khronicheskim endometritom. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2015; 2: 80–3 (in Russian)].*
28. *Глухов Е.Ю., Богданова А.М., Козырева Е.Н. Использование низкочастотного ультразвука в лечении пациенток с хроническим эндометритом, страдающих различными формами бесплодия. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2015; 1: 32–7 [Glukhov E.Iu., Bogdanova A.M., Kozyreva E.N. Ispol'zovanie nizkochastotnogo ul'trazvuka v lechenii patsientok s khronicheskim endometritom, stradaiushchikh razlichnymi formami besplodiia. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2015; 1: 32–7 (in Russian)].*
29. *Калинина Н.М. Хронический эндометрит. Подходы к диагностике и терапии. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 77–80 [Kalinina N.M. Chronic endometritis. Diagnostic and therapeutic approaches. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 77–80 (in Russian)].*
30. *Зиновьева О.С., Мотовилова Т.М., Качалина Т.С. и др. Влияние сочетанной плацентарной терапии и инфракрасного спектра лазера на гемодинамические нарушения в гипопластичном эндометрии. Мед. альманах. 2018; 6 (57): 4–97 [Zinov'eva O.S., Motovilova T.M., Kachalina T.S. et al. Vliianie sochetannoi platsentarnoi terapii i infrakrasnogo spektra lazera na gemodinamicheskie narusheniia v gipoplastichnom endometrii. Med. al'manakh. 2018; 6 (57): 4–97 (in Russian)].*
31. *Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. Гинекология. 2018; 20 (6): 53–9 [Serebrennikova K.G., Arutyunyan N.A., Alekhin A.I. Diagnostics and clinical criteria of chronic endometritis. Gynecology. 2018; 20 (6): 53–9 (in Russian)].*
32. *Мартынов С.А. Возможности электротерапии в подготовке пациенток с хроническим эндометритом к программам ВРТ. Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2005 [Martynov S.A. Vozmozhnosti elektroterapii v podgotovke patsientok s khronicheskim endometritom k programmam VRT. Avtoref. dis. … kand. med. nauk. M., 2005 (in Russian)].*
33. *Пономаренко Г.Н., Силантьева Е.С., Кондрина Е.Ф. Физиотерапия в репродуктивной гинекологии. СПб.: ИИЦ ВМА, 2008 [Ponomarenko G.N., Silantyeva E.S., Kondrina E.F. Physiotherapy in reproductive gynecology. Saint Petersburg: VMA, 2008 (in Russian)].*
34. *Шишканова О.Л. Оптимизация тактики лечения хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции с использованием импульсной электротерапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008 [Shishkanova O.L. Optimizatsiia taktiki lecheniia khronicheskogo endometrita u patsientok s narusheniem reproduktivnoi funktsii s ispol'zovaniem impul'snoi elektroterapii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2008 (in Russian)].*
35. *Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия. 3-е изд., пер. и доп. М.: Медицина, 1999 [Bogolyubov V.M., Ponomarenko G.N. General physiotherapy. 3rd ed., trans. and add. Moscow: Medicine, 1999 (in Russian)].*
36. *Силантьева Е.С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции. Дис. … д-ра мед. наук. М., 2008 [Silant'eva E.S. Fizicheskie metody strukturno-funktsional'nogo remodelirovaniia endometriia u zhenshchin s narusheniem reproduktivnoi funktsii. Dis. … d-ra med. nauk. Moscow, 2008 (in Russian)].*
37. *Алиева К.У. Оптимизация подготовки эндометрия в программе ЭКО и ПЭ у пациенток с нарушениями маточной гемодинамики. Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2007 [Alieva K.U. Optimizat-*

siia podgotovki endometriia v programme EKO i PE u patsientok s narusheniiami matochnoi gemodinamiki. Avtoref. dis. … kand. med. nauk. Moscow, 2007 (in Russian)].
38. *Hong X. Clinical study of combined VLH-D pelvic therapeutic and traditional Chinese medicine enema treatment on chronic pelvic inflammatory disease. Mod J Integr Tradit Chin West Med 2006; 15: 1158.*
39. *Liping X. Pelvic inflammatory disease therapeutic apparatus for the observation and nursing of chronic pelvic inflammatory disease. J Minim Invasive Med 2013; 8: 119–21.*
40. *Xuehua H. Clinical observation of vaginal and abdominal physical therapy on infertility women with gynecologic inflammation. J Shandong Univ Tradit Chin Med 2007; 31: 479–80.*
41. *Yuling Z, Fengyan X, Suxin H, Suping X. Clinical study of VLH-D therapeutic apparatus for the treatment of chronic pelvic inflammatory disease. J N China Coal Med Coll 2003: 204.*
42. *Zhengao S, Fang L, Jianwei Z, et al. Effects of combined acipuncture and intracavitary short-wave physiotherapy on endometrial receptivity in IVF-ET. J Reprod Med 2012; 21: 447–50.*
43. *Hong C, Furong Z. Clinical study of gonococcal or nongonococcal cervicitis incorporated with pelvic inflammation in combined treatment of 42 cases. Chin J Dermatovenere 2002; 16: 252–3.*
44. *Zhang Q, Zhang B, Yan J, et al. Intracavitary physiotherapy is not inferior to endometrial scratching in patients with recurrent implantation failure. Arch Gynecol Obstet 2014; 291 (1): 173–7. DOI: 10.1007/s00404-014-3382-6*
45. *Zeyneloglu HB, Onalan G. Remedies for recurrent implantation failure. Semin Reprod Med 2014; 32 (4): 297–305.*
46. *Barash A, et al. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril 2003; 79 (6): 1317–22.*
47. *Gibreel A, et al. Endometrial scratching to improve pregnancy rate in couples with unexplained subfertility: a randomized controlled trial. J Obstet Gynaecol Res 2013; 39 (3): 680–4.*
48. *Siristatidis C, et al. Endometrial injury for RIF patients undergoing IVF/ICSI: a prospective nonrandomized controlled trial. Gynecol Endocrinol 2017; 33 (4): 297–300.*
49. *Simon C, Bellver J. Scratching beneath "The scratching Case": systematic reviews and meta-analyses, the back door for evidence-based medicine. Hum Reprod 2014; 29 (8): 1618–21.*
50. *Nastri CO, et al. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. Cochrane Database Syst Rev 2015; 7: Cd009517.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Краснопольская Ксения Владиславовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО МОНИИАГ, мед. рук. ООО «ПРИОР КЛИНИКА». E-mail: guzmoniiag@gmail.com

Силантьева Елена Сергеевна – д-р мед. наук, зам. глав. врача по реабилитации КГ «Лапино». E-mail: essdoktor@yandex.ru

Михалева Людмила Михайловна – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ морфологии человека». E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Орехов Роман Евгеньевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института 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

Семенов Павел Александрович – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: x.pavel.semenov.x@gmail.com

Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru

Kseniia V. Krasnopol'skaia – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, PRIOR CLINIC. E-mail: guzmoniiag@gmail.com

Elena S. Silant'eva – D. Sci. (Med.), Lapino Clinical Hospital. E-mail: essdoktor@yandex.ru

Liudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Roman E. Orekhov – 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

Pavel A. Semenov – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: x.pavel.semenov.x@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.01.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200649

Клиническое наблюдение

Лапароскопическое лечение пузырно-маточного свища (обзор литературы и клиническое наблюдение)

Д.П. Холтобин✉[1,2], А.О. Набиев[1], С.А. Неклюдов[1], Е.В. Кульчавеня[1–3]
[1]Медицинский центр «Авиценна», Новосибирск, Россия;
[2]ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия
✉urology-avicenna@mail.ru

Аннотация
Мочеполовые свищи – нередкое осложнение акушерских и гинекологических пособий; в их структуре преобладают пузырно-влагалищные фистулы. С пузырно-маточными свищами врачи встречаются редко, что объясняет затруднения в диагностике и лечении. Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме; представлено собственное клиническое наблюдение. У пациентки 43 лет через 1 мес после оперативного родоразрешения появилось непроизвольное выделение мочи из влагалища, диагностирован пузырно-маточный свищ. Через 3 мес в МЦ «Авиценна», Новосибирск, выполнено лапароскопическое разобщение и ушивание свища. После удаления уретрального катетера на 7-е сутки у пациентки восстановилось произвольное мочеиспускание, без неконтролируемого истечения мочи из влагалища. При контрольном обследовании через 1, 3 и 6 мес ультразвуковое исследование органов малого таза подтвердило состоятельность рубца на матке. Мочеиспускание оставалось свободным и безболезненным, подтекания мочи пациентка не отмечала. Это клиническое наблюдение показывает возможность лечения пузырно-маточного свища щадящим лапароскопическим доступом с хорошим результатом и возможностью ранней реабилитации пациентки.

Ключевые слова: генитальные свищи, мочеполовые свищи, пузырно-маточный свищ, лапароскопический доступ фистулопластики
Для цитирования: Холтобин Д.П., Набиев А.О., Неклюдов С.А., Кульчавеня Е.В. Лапароскопическое лечение пузырно-маточного свища (обзор литературы и клиническое наблюдение). Гинекология. 2021; 23 (1): 97–101. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200649

Clinical Case

Laparoscopic treatment of vesicouterine fistula (a literature review and case report)

Denis P. Kholtobin✉[1,2], Aziz O. Nabiev[1], Sergei A. Nekludov[1], Ekaterina V. Kulchavenya[1–3]
[1]Medical Center “Avicenna”, Novosibirsk, Russia;
[2]Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, Novosibirsk, Russia;
[3]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia
✉urology-avicenna@mail.ru

Abstract
Urogenital fistulas are common complication of obstetric and gynecological surgery; the most common are vesicovaginal fistulas. Vesicouterine fistulas are rare, which explains the difficulties in diagnosis and treatment. The literature review and own clinical case presented in article. A 43-years-old female patient was consulted with complaint of urinary leakage from vagina, which appeared 1 month after the cesarean section and vesicouterine fistula has been diagnosed. Successful laparoscopic treatment of vesicouterine fistula was performed at the Avicenna Medical Center after 3 months. The urethral catheter was removed 7 days after surgery. At control examination after 1, 3 and 6 months, ultrasound examination of the pelvic organs confirmed the consistency of the scar on the uterus. Urination remained free and painless, the patient did not notice urine leakage. This clinical observation shows the possibility of treating a vesicouterine fistula with a laparoscopic approach with a good result and the possibility of early rehabilitation.

Keywords: urinary fistula, vesicouterine fistula, vesicovaginal fistula, laparoscopical treatment of uterovesical fistula
For citation: Kholtobin D.P., Nabiev A.O., Nekludov S.A., Kulchavenya E.V. Laparoscopic treatment of vesicouterine fistula (a literature review and case report). Gynecology. 2021; 23 (1): 97–101. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200649

Мочеполовой свищ определяют как патологическое сообщение между органами мочевыделительной и половой систем. Мочеполовые свищи могут образовываться между следующими органами: уретра и влагалище (уретро-влагалищный свищ); мочевой пузырь (МП) и влагалище (пузырно-влагалищный свищ); мочеточник и влагалище (мочеточниково-влагалищный свищ); МП и матка (пузырно-маточный свищ). Возможно также образование комбинированных мочеполовых свищей (мочеточниково-пузырно-влагалищные свищи, пузырно-прямокишечно-влагалищные свищи и т.д.) [1–3].

Характерное проявление мочеполовых свищей – постоянное непроизвольное неконтролируемое истечение мочи из влагалища. Основной причиной появления свища является травматическое воздействие на стенку МП и/или мочеточника во время гинекологических, урологических, онкологических, акушерских, проктологических, сосудистых операций. По данным мировой литературы, каждая четвертая женщина родоразрешается путем кесарева сечения, и у каждой пятой из них послеоперационный период протекает с осложнениями. Во время кесарева сечения в среднем в 2–12% случаев травмируются органы мочевой системы [4].

Другой причиной в развитых государствах является проведение лучевой терапии онкологических заболеваний органов малого таза (ОМТ). Последние чаще бывают уретровагинального или пузырно-маточного типа [5].

Генитальные свищи – тяжелое заболевание женщины, которое приводит к полиорганным нарушениям, причиняет тяжелые моральные страдания и ограничивает социальную активность. Женщины с подтеканием мочи из влагалища избегают половой жизни; у них изменяется биоценоз влагалища, что может способствовать развитию вторичной инфекции [6].

К наиболее распространенным и изученным свищам относятся пузырно-влагалищные свищи – патологическое сообщение между МП и влагалищем. M. Jóźwik и соавт. [7] в серии из 110 мочеполовых свищей, собранных с 1983 по 1994 г. в урологическом центре в Польше, сообщили о 50,9% пузырно-влагалищных, 17,3% мочеточниковых, 13,6% пузырно-маточных и 1,8% мочеточниково-кожных свищах. Пузырно-влагалищный свищ характеризуется постоянным истечением мочи из влагалища, диагностируется при осмотре при выявлении свищевого отверстия, из которого выделяется моча.

Большую проблему для диагностики и лечения представляют пузырно-маточные свищи – патологическое сообщение между МП и полостью матки, откуда моча изливается во влагалище и наружу. В 2000 г. M. Jóźwik и соавт. [8] предложили классификацию пузырно-маточных свищей, основанную на клинической картине, на 3 типа. Тип I представлен аменореей и циклической менурией без недержания мочи; тип II представлен циклической менурией, но имеет регулярные менструации и недержание мочи; тип III проявляется только недержанием мочи, без менурии и с нормальными менструациями. При типах II и III недержание мочи вызвано прохождением мочи из МП в полость матки, а оттуда через цервикальный канал и влагалище в вульву. Авторы настаивают на термине «циклическая менурия», уверяя, что это выражение правильнее отражает процесс, чем термин «циклическая гематурия», поскольку с мочой выводятся менструальная кровь, остатки эндометрия и сгустки крови [8].

В настоящее время большинство пузырно-маточных свищей являются вторичными после кесарева сечения. В обзоре, включающем отчеты с 1986 по 1997 г., 83% свищей были осложнением этой операции [9]. Предполагаются следующие механизмы формирования пузырно-маточного свища после операции кесарева сечения [1, 9–12]:

1) интраоперационно происходит разрыв МП, который хирург не замечает при ревизии раны;
2) непреднамеренное наложение шва на основание МП при ушивании матки, что может быть связано с недостаточной мобилизацией МП;
3) ненормальное кровоснабжение основания МП, вторичное по отношению к аномальному сосудистому руслу из-за множественных рассечений, обычно после повторного кесарева сечения.

Описаны и другие причины: затяжные роды, использование щипцов, нормальные роды после предыдущего кесарева сечения, оперативные вагинальные роды с помощью вакуум-экстрактора, ручное извлечение плаценты после нормальных родов у женщины, перенесшей кесарево сечение, передняя кольпорафия, абляция эндометрия, иссечение фибромы матки после спонтанного некроза фибромы матки, лучевая терапия, травма таза, артериальная эмболизация по поводу фибромы матки (в одном из случаев симптомы проявились через 1 год после процедуры), инвазия злокачественной опухоли, туберкулез, актиномикоз [1, 9, 12–25].

Заподозрить пузырно-маточный свищ можно при сочетании произвольного мочеиспускания вместе с непроизвольным выделением мочи. Так же проявляет себя пузырно-мочеточниковый свищ, когда моча из одного мочеточника выделяется во влагалище, а из другого – в МП. Для диагностики свищей используются оценка жалоб, влагалищный осмотр в зеркалах, проведение цистоскопии, при которой можно увидеть патологическое отверстие в стенке МП. Показано рентгеноурологическое обследование (внутривенная урография и цистография) и/или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием, при которой можно увидеть истечение контраста за пределы МП или из мочеточника [10, 26].

Есть несколько сообщений о необычных клинических проявлениях. V. Lesovoy и соавт. [27] сообщили о случае «плода в МП». У 39-летней женщины во время 2-го кесарева сечения травмирован МП. Повреждение сразу заметили и ушили. Пациентка выписана с нормальным мочеиспусканием, однако 3 мес спустя у нее появились симптомы, указывающие на пузырно-маточный свищ; диагноз подтвержден с помощью цистоскопии. От предложенного хирургического лечения больная отказалась. Во время следующей беременности она госпитализирована в урологический стационар с жалобами на боль в нижней части живота и нарушение мочеиспускания. Ультразвуковое исследование показало замершую беременность на сроке гестации

Рис. 1. МСКТ пациентки. МП достаточного наполнения, просвет контрастирован полностью. Стенки не утолщены. Определяется дефект задней стенки МП размером около 7×3 мм (сагиттальный × поперечный), с наличием свищевого хода протяженностью до 12 мм, сообщающегося с дефектом миометрия в передней стенке тела матки на уровне нижней трети, размером около 4×7 мм (сагиттальный × поперечный); наиболее вероятно, в области рубца после кесарева сечения. Полость матки заполнена контрастным веществом.

Fig. 1. Patient's MSCT. The bladder is sufficiently full; the lumen is completely contrasted. The walls are not thickened. There is a defect in the posterior wall of the bladder measuring 7×3 mm (sagittal × transverse) with a fistulous passage of 12 mm, communicating with a defect in the myometrium in the anterior wall of the uterus at the lower third, measuring about 4×7 mm (sagittal × transverse); most likely in the area of the scar after a cesarean section. The uterine cavity is filled with a contrast agent.

11 нед внутри МП; также выявлен пузырно-маточный свищ. После цистоскопии, подтвердившей наличие свища размером 2 см, пациентка подвергнута хирургической коррекции с хорошим результатом [27]. M. Keskin и соавт. [28] сообщили о пациентке, у которой после 2-го кесарева сечения наблюдалась циклическая менурия в течение 20 лет, пока наконец не был обнаружен пузырно-маточный свищ [28]. Следует подчеркнуть, что за этот период женщина 4 раза обращалась за медицинской помощью, консультировалась с разными врачами, прежде чем был установлен верный диагноз.

В лечении пузырно-маточного свища классически используют следующие доступы: чреспузырный (ушивание свища через разрез МП) и лапаротомный (разобщение и ушивание свища со стороны брюшной полости). Ушивают отверстие в матке, на МП накладывают 2 ряда абсорбируемых швов. Основным недостатком данных доступов является их травматичность, риск развития раневых осложнений, послеоперационных вентральных грыж.

Открытая операция на брюшной полости – наиболее распространенное хирургическое лечение пузырно-маточного свища [2]. Если есть показания к гистерэктомии, ее выполняют одномоментно [26]. Если гистерэктомия не выполняется, рекомендуют расположить слой сальника между маткой и МП, чтобы уменьшить риск рецидива свища [26]. Некоторые авторы находят, что операции, выполненные смешанными бригадами, состоящими из гинекологов и урологов, дают наилучшие результаты [29].

Современная техника позволяет выполнить ушивание пузырно-маточного свища лапароскопически, хотя конечный результат лапароскопического лечения очень зависит

Рис. 2. Воспалительные ткани в области свища.
Fig. 2. Inflammatory tissue in the fistula area.

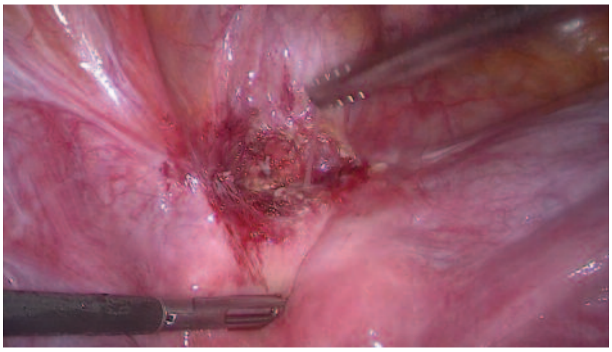


Рис. 4. Первые швы на стенку МП.
Fig. 4. The first seams on the bladder wall.

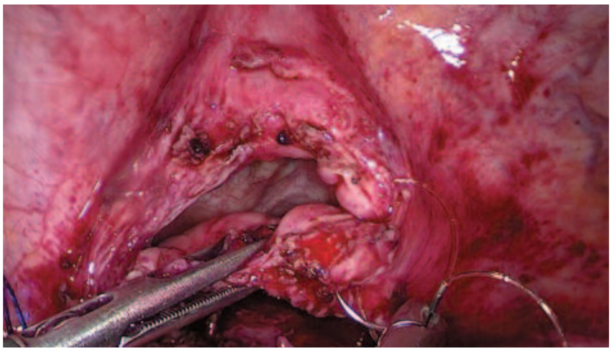


Рис. 3. Ушита стенка матки (по типу метропластики).
Fig. 3. The wall of the uterus is sutured (by the type of metroplasty).

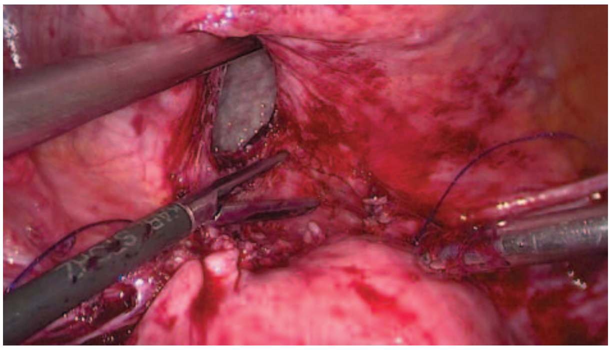
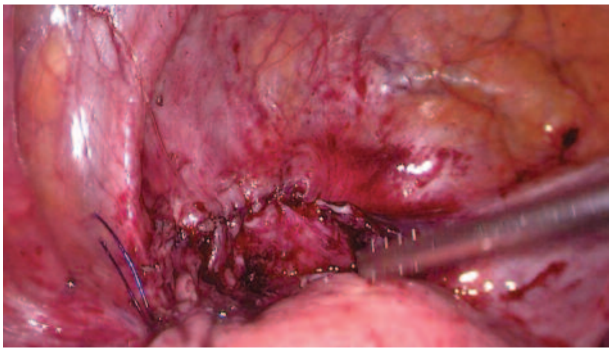


Рис. 5. Окончательный вид после ушивания МП и матки.
Fig. 5. The final view after suturing the bladder and uterus.



от опыта хирургической бригады в использовании этой техники [30]. Есть сообщения о хороших результатах коррекции вагинальным путем, опубликованы данные применения роботизированной хирургии [29–35]. Выбор метода хирургического лечения, а именно открытый абдоминальный, лапароскопический, трансвагинальный или роботизированный, зависит от местоположения свища, оснащения клиники и опыта хирурга. Если хирургическая коррекция не выполнена в первые несколько дней после кесарева сечения, рекомендуется отложить ее на 2–3 мес, до завершения инволюции матки и разрешения воспалительного процесса, связанного с образованием рубца [26]. Оптимальные условия для фистулопластики при соответствующем гигиеническом режиме больной появляются через 2,5–4,0 мес после возникновения свища. В это время уже нет воспалительного инфильтрата в окружающих свищ тканях, а интерстициальный компонент хронического цистита еще не успевает развиться [36].

Есть сообщения о консервативном лечении и самопроизвольном излечении. M. Jóźwik и соавт. [7] в своем обзоре приводят 29 случаев спонтанного разрешения (исключая отчеты XIX в.), включая их собственный случай. Доля самопроизвольного излечения составила 5,1% от всех случаев, обнаруженных в литературе (41/796). Вероятность излечения при консервативном подходе снижается при недержании мочи [9].

О.Б. Лоран и соавт. [37] подчеркивают, что результаты лечения определяются отсутствием единых подходов к определению сроков выполнения операции, выбору операционного доступа и методики вмешательства, ведению послеоперационного периода у данной категории больных, разным уровнем оснащения учреждений и квалификации медицинского персонала.

Представляем собственное клиническое наблюдение пациентки с пузырно-маточным свищом.

Пациентка 43 лет. Через 1 мес после оперативного родоразрешения появилось непроизвольное выделение мочи из влагалища; пациентка использовала 3–5 урологических прокладок в день. Самопроизвольное мочеиспускание присутствовало. Изначально симптомы расценены как проявление стрессового недержания мочи. Однако при осмотре заподозрен пузырно-влагалищный свищ, рекомендовали оперативное лечение по прошествии 4 мес с момента появления симптомов. Пациентка обратилась за вторым мнением в МЦ «Авиценна», Новосибирск. Детальное изучение анамнеза и жалоб, отсутствие свищевого отверстия на стенке влагалища позволили отвергнуть первичный диагноз и заподозрить пузырно-маточный свищ. Выполнена МСКТ с болюсным контрастированием. В отсроченную фазу визуализировались МП, полость матки и свищевой ход между МП и полостью матки (рис. 1).

Пациентке рекомендовали оперативное лечение – лапароскопическое разобщение и ушивание свища через 3 мес после появления симптомов, и в означенные сроки она поступила в МЦ «Авиценна», Новосибирск.

Ход операции. Установка троакаров была традиционная для операций на ОМТ. Первый оптический троакар установили в области пупка, два троакара установили в левой подвздошной области, и еще один – в правой подвздошной области. Для операции использовали 30-градусную оптику.

При осмотре спаечный процесс в брюшной полости не выражен, однако в области свища визуализировалось выраженное воспаление. Рассекли брюшину в области пузырно-маточной складки, дальнейшее выделение производили тупым и острым путем при помощи ультразвукового диссектора и хирургического аспиратора-ирригатора (рис. 2). В процессе разделения вскрыт МП в области свища и вскрыта матка в области передней стенки. Дефект стенки матки ушит двумя рядами швов непрерывным швом нитью «Стратофикс» 3-0 (рис. 3). МП осмотрен со стороны слизистой, иной локализации свища не выявлено. Произведено ушивание стенки МП двухрядным непрерывным швом нитью «Стратофикс» 3-0 (рис. 4, 5). Осуществлен контроль гемостаза, снят карбоксиперитонеум, удалены рабочие и оптический троакары, ушит дефект в области пупочного кольца, швы на кожные раны. Дренирование МП осуществлялось уретральным катетером Фолея №20. В послеоперационном периоде проводили профилактику тромбоэмболических осложнений, обезболивание парентеральными анальгетиками.

После удаления уретрального катетера на 7-е сутки у пациентки восстановилось произвольное мочеиспускание без неконтролируемого истечения мочи из влагалища. При контрольном обследовании через 1, 3 и 6 мес ультразвуковое исследование ОМТ подтвердило состоятельность рубца на матке. Мочеиспускание оставалось свободным и безболезненным, подтекания мочи пациентка не отмечала.

Это клиническое наблюдение показывает возможность лечения пузырно-маточного свища щадящим лапароскопическим доступом с хорошим результатом и возможностью ранней реабилитации пациентки. Безусловно, следует стремиться избегать ранения МП при выполнении кесарева сечения в нижнем маточном сегменте, но если это все же произошло и сформировался пузырно-маточный свищ, через 3–4 мес следует ушить свищ, оптимально – посредством малоинвазивного лапароскопического доступа. Лечение пузырно-маточных свищей заключается в разобщении между собой МП и матки с ушиванием сформированных дефектов абсорбируемой нитью. Для успешного ушивания свища необходимо выполнение следующих условий: соблюдение срока операции (срок между появлением свища и операцией должен составлять не менее 3 мес), бережное обращение с тканями, прецизионное разделение слоев без использования электрохирургии, сохранная емкость (растяжимость) МП, минимальное экономное иссечение патологических тканей свищевого хода. При ушивании дефекта в матке следует придерживаться принципа метропластики: ушивание дефекта двухрядным швом рассасывающимся шовным материалом. МП ушивается двумя рядами швов абсорбируемой нитью. При ушивании дефекта МП используются как непрерывный, так и одиночные Z-образные швы. После операции осуществляется дренирование МП уретральным катетером на протяжении 5–7 дней. Срок госпитализации пациенток с данной патологией минимальный. В лечении пузырно-маточных свищей следует отдавать предпочтение щадящему лапароскопическому доступу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. *Jóźwik M, Jóźwik M, Lotocki W. Vesicouterine fistula – an analysis of 24 cases from Poland. Int J Gynaecol Obstet 1997; 57 (2): 169–72. DOI: 10.1016/S0020-7292(97)02837-3*
2. *Machado Junior RA, Machado Junior LC, Lourenço LLE. Vesicouterine Fistula (Youssef Syndrome): Case Report and Literature Review. Rev Bras Ginecol Obstet 2018; 40 (9): 563–9. DOI: 10.1055/s-0038-1666998*
3. *Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Гвоздев М.Ю. Мочеполовые свищи. Рус. мед. журн. 2013; 34: 2–8 [Pushkar' D.Iu., Rasner P.I., Gvozdev M.Iu. Mochepolovye svishchi. Rus. med. zhurn. 2013; 34: 2–8 (in Russian)].*
4. *Буянова С.Н., Юдина Н.В., Барто Р.А. Редкие осложнения кесарева сечения – пузырно-маточные свищи. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2018; 18 (3): 83–7 [Buianova S.N., Iudina N.V., Barto R.A. Redkie oslozhneniia kesareva secheniia – puzyrno-matochnye svishchi. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2018; 18 (3): 83–7 (in Russian)].*
5. *Berek JS. Berek and Novak's Gynecology. 15th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins, 2012.*
6. *Смирнова Т.А., Новодворская О.Д. Генитальные свищи в практике акушера-гинеколога. Медицинский журн. 2016; 2: 145–8 [Smirnova T.A., Novodvorskaia O.D. Genital'nye svishchi v praktike akushera-ginekologa. Meditsinskii zhurn. 2016; 2: 145–8 (in Russian)]*
7. *Jóźwik M, Jóźwik M. Spontaneous closure of vesicouterine fistula. Account for effective hormonal treatment. Urol Int 1999; 62 (3): 183–7. DOI: 10.1159/000030388*
8. *Józwik M, Józwik M. Clinical classification of vesicouterine fistula. Int J Gynaecol Obstet 2000; 70 (3): 353–7. DOI: 10.1016/S0020-7292(00)00247-2*
9. *Yip SK, Leung TY. Vesicouterine fistula: an updated review. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1998; 9 (5): 252–6. DOI: 10.1007/BF01901500*
10. *Ali-El-Dein B, El-Tabey N, El-Hefnawy A, et al. Diagnosis, treatment and need for hysterectomy in management of postcaesarean section vesicouterine fistula. Scand J Urol 2014; 48 (5): 460–5. DOI: 10.3109/21681805.2014.903511*
11. *Ikechebelu JI, Ugboaja JO, Okeke CF. Post-cesarean vesicouterine fistula (Youssef syndrome): report of two cases. J Obstet Gynaecol Res 2011; 37 (7): 912–5. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01428.x*
12. *Czerwiński F, Pilarczyk K, Kozik W. Vascularization of the posterior wall of the urinary bladder in women after past cesarean section in light of microangiographic studies. Ginekol Pol 1992; 63 (8): 398–403 (in Polish).*
13. *Hodonou R, Hounnasso PP, Biaou O, Akpo C. Vesicouterine fistula: report on 15 cases at Cotonou University Urology Clinic. Prog Urol 2002; 12 (4): 641–5 (in French).*
14. *Rao MP, Dwivedi US, Datta B, et al. Post caesarean vesicouterine fistulae – Youssef syndrome: our experience and review of published work. ANZ J Surg 2006; 76 (4): 243–45. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2006.03591.x*
15. *Nouira Y, Feki W, Rhouma SB, et al. Vesicouterine fistula as a complication of forceps delivery: a case report. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2005; 16 (6): 512–4. DOI: 10.1007/s00192-005-1288-3*
16. *Kaaki B, Gyves M, Goldman H. Spontaneous intrapartum vesicouterine fistula. Obstet Gynecol 2006; 107 (2 Pt 2): 449–50. DOI: 10.1097/01.AOG.0000164053.46449.46*
17. *Majeed SM, Subhani SS. An unusual case of Youssef's syndrome (vesicouterine fistula) and its relationship with placenta percreta. J Coll Physicians Surg Pak 2007; 17 (3): 168–9.*
18. *Setúbal A, Clode N, Bruno-Paiva JL, et al. Vesicouterine fistula after manual removal of placenta in a woman with previous cesarean section. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 84 (1): 75–6. DOI: 10.1016/S0301-2115(98)00305-4*
19. *Le Mer A. Fistule vésico-utérine après basiotrypsie. Cure chirurgicale. Guérison (à propos d'un cas). J Urol Nephrol (Paris) 1968; 74 (6): 481–3.*
20. *Rooney KE, Cholhan HJ. Vesico-uterine fistula after endometrial ablation in a woman with prior cesarean deliveries. Obstet Gynecol 2010; 115 (2 Pt 2): 450–1. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c846eb*
21. *Okafor PIS, Orakwe JC, Mbonu OO. Cyclical haematuria sequel to uterine myomectomy: a case report. West Afr J Med 2002; 21 (4): 341–2.*
22. *Fridman D, Chakraborty S, Khulpateea N. Fistula between degenerated uterine leiomyoma and the bladder: case report. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2011; 22 (10): 1329–31. DOI: 10.1007/s00192-011-1414-3*
23. *Sultana CJ, Goldberg J, Aizenman L, Chon JK. Vesicouterine fistula after uterine artery embolization: a case report. Am J Obstet Gynecol 2002; 187 (6): 1726–7. DOI: 10.1067/mob.2002.128989*
24. *Price N, Golding S, Slack RA, Jackson SR. Delayed presentation of vesicouterine fistula 12 months after uterine artery embolisation for uterine fibroids. J Obstet Gynaecol 2007; 27 (2): 205–7. DOI: 10.1080/01443610601157273*
25. *Javali T, Kasaraneni D, Banale K, et al. Vesicouterine fistula and concomitant ureteric necrosis following uterine artery embolization for fibroid uterus. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2015; 26 (12): 1877–8. DOI: 10.1007/s00192-015-2764-z*
26. *Porcaro AB, Zicari M, Antoniolli SZ, et al. Vesicouterine fistulas following cesarean section: report on a case, review and update of the literature. Int Urol Nephrol 2002; 34 (3): 335–44. DOI: 10.1023/A:1024443822378*
27. *Lesovoy V, Parashchuk Y, Shchukin D, et al. Fettus in the bladder: rare complication of vesicouterine fistula. Case Rep Med 2016; 2016: 5750710.*
28. *Keskin MZ, Budak S, Can E, İlbey YÖ. Incidentally diagnosed post-cesarean vesicouterine fistula (Youssef's syndrome). Can Urol Assoc J 2015; 9 (11–12): E913-E915. DOI: 10.5489/cuaj.3258*

29. *Kottász S, Gergely I. Successful pregnancy after surgical repair of vesico-uterine fistula. Int Urol Nephrol 1986; 18 (3): 289–98. DOI: 10.1007/BF02082716*
30. *Maioli RA, Macedo AR, Garcia AR, et al. Laparoscopic repair for vesicouterine fistulae. Int Braz J Urol 2015; 41 (5): 1030–1.*
31. *Ramalingam M, Senthil K, Pai M, Renukadevi R. Laparoscopic repair of vesicouterine fistula – a case report. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2008; 19 (5): 731–3. DOI: 10.1007/s00192-007-0480-z*
32. *Das Mahapatra P, Bhattacharyya P. Laparoscopic intraperitoneal repair of high-up urinary bladder fistula: a review of 12 cases. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2007; 18 (6): 635–9. DOI: 10.1007/s00192-006-0215-6*
33. *Jundt K, Gauruder-Burmester A, Wildt B, Tunn R. Vaginal repair of a vesico-uterine fistula type I (Jozwik) after caesarean section. Zentralbl Gynakol 2004; 126 (4): 286–8. DOI: 10.1055/s-2004-822839*
34. *Alamoudi OJ, AlTheneyan MA, Aldhaam N, Moazin M. Early robotic repair of vesicouterine fistula. A case report and literature review. Urol Case Rep 2017; 11: 76–8. DOI: 10.1016/j.eucr.2017.01.006*
35. *Perveen K, Gupta R, Al-Badr A, Hemal AK. Robot-assisted laparoscopic repair of rare post-cesarean section vesicocervical and vesicouterine fistula: a case series of a novel technique. Urology 2012; 80 (2): 477–82. DOI: 10.1016/j.urology.2012.04.027*
36. *Будревич А.Е., Нечипоренко Н.А. Пузырно-влагалищные свищи: проблемы лечения и профилактики. Журн. Гродненского государственного медицинского университета. 2006; 2: 44–7 [Budrevich A.E., Nechiporenko N.A. Puzyrno-vlagalishchnye svishchi: problemy lecheniia i profilaktiki. Zhur. Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2006; 2: 44–7 (in Russian)].*
37. *Лоран О.Б., Серегин А.В., Довлатов З.А. Влияние характеристик мочеполового свища на результаты оперативного лечения у женщин. Медицина и образование в Сибири. 2015; 5: 29 [Loran O.B., Seregin A.V., Dovlatov Z.A. Vliianie kharakteristik mochepolovogo svishcha na rezul'taty operativnogo lecheniia u zhenshchin. Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2015; 5: 29 (in Russian)].*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Холтобин Денис Петрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ ННИИТ, зав. отд-нием урологии МЦ «Авиценна». E-mail: urology-avicenna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6645-6455

Набиев Азиз Олегович – врач-уролог МЦ «Авиценна». E-mail: aziz-nabiev@inbox.ru; ORCID 0000-0002-7927-3487

Неклюдов Сергей Александрович – врач-уролог, андролог МЦ «Авиценна». E-mail: doctor3000@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4332-6177

Кульчавеня Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., рук. отд. урологии ФГБУ ННИТ, проф. каф. туберкулеза ФГБОУ ВО НГМУ, науч. рук. клиники урологии МЦ «Авиценна». E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Denis P. Kholtobin – Cand. Sci. (Med.), MC "Avicenna", Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis. E-mail: urology-avicenna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6645-6455

Aziz O. Nabiev – urologist, MC "Avicenna". E-mail: aziz-nabiev@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7927-3487

Sergey A. Nekludov – urologist, andrologist, MC "Avicenna". E-mail: doctor3000@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4332-6177

Ekaterina V. Kulchavenya – D. Sci. (Med.), Prof., MC "Avicenna", Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, Novosibirsk State Medical University. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.11.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021

https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200671

В помощь клиницисту

Вклад хронического эндометрита в нарушения репродуктивной системы у пациенток с повторными неудачами имплантации

В.Е. Радзинский✉1, М.Р. Оразов[1], Л.Р. Токтар[1], Л.М. Михалева[2], Е.С. Силантьева[3], Р.Е. Орехов[1], П.А. Семенов[1], Е.В. Лагутина[1]
[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;
[2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия;
[3]Клинический госпиталь «Лапино», Лапино, Россия
✉radzinsky@mail.ru

Аннотация
Хронический эндометрит (ХЭ) – это заболевание непрерывного и незаметного воспаления на фоне инфильтрации стромы эндометрия плазматическими клетками. Многочисленными исследованиями доказано, что ХЭ приводит к повторным неудачам имплантации. Этиологию ХЭ в основном связывают с микроорганизмами, ключевые звенья патогенеза до конца не установлены, хотя контраверсией выступают современные данные о том, что ХЭ вызывает локальные иммунные изменения, приводящие к нарушению децидуализации эндометрия. Учитывая недостаточную эффективность антибиотикотерапии ХЭ, особенно в случаях резистентности возбудителей либо вирусного ХЭ, необходимо разработать схемы с дополнительным применением препаратов, влияющих на другие этиопатогенетические пути развития и поддержания ХЭ. Одним из направлений, действующих на эти звенья патогенеза, является цитокиновая терапия. В настоящем обзоре авторы попытались сделать акценты на этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинических особенностях и лечении ХЭ с позиций нарушений репродуктивной функции женщин, а именно в ассоциации с повторными неудачами имплантации. Завершается обзор описанием клинического случая.

Ключевые слова: хронический эндометрит, повторные неудачи имплантации, цитокинотерапия
Для цитирования: Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р. и др. Вклад хронического эндометрита в нарушения репродуктивной системы у пациенток с повторными неудачами имплантации. Гинекология. 2021; 23 (1): 102–106. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200671

In aid of the clinician

The contribution of chronic endometritis to reproductive system disorders in patients with repeated implantation failures

Victor E. Radzinsky✉1, Mekan R. Orazov[1], Liliia R. Toktar[1], Liudmila M. Mikhaleva[2], Elena S. Silant'eva[3], Roman E. Orekhov[1], Pavel A. Semenov[1], Elena V. Lagutina[1]
[1]People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
[2]Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia;
[3]Lapino Clinical Hospital, Lapino, Russia
✉radzinsky@mail.ru

Abstract
Chronic endometritis (CE) is a disease of continuous and invisible inflammation characterized by infiltration of plasma cells in the stromal region of the endometrium. Numerous studies have proven that CE leads to repeated implantation failures. While it is believed that the etiology of CE is mainly associated with microorganisms, the key links in pathogenesis are yet not fully understood, although there is a modern evidence that CE causes local immune disorders and impaired endometrial decidualization. Considering the insufficient effectiveness of antibiotic therapy for CE, especially in cases of resistant pathogens, or in the case of viral chronic endometritis, regimens with additional treatment that affect other etiopathogenetic pathways of CE development and maintenance are necessary. One of the methods that affects etiopathogenesis of CE is a cytokine therapy. In this review, the authors tried to consider CE with special emphasis on the etiology, epidemiology, clinical features, pathophysiology, and treatment of CE and reproductive disorders in women in association with repeated implantation failures. The review ends with a description of the clinical case.

Keywords: chronic endometritis, repeated implantation failures, cytokine therapy
For citation: Radzinsky V.E., Orazov M.R., Toktar L.R., et al. The contribution of chronic endometritis to reproductive system disorders in patients with repeated implantation failures. Gynecology. 2021; 23 (1): 102–106. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200671

Хронический эндометрит (ХЭ) – это заболевание непрерывного и незаметного воспаления, характеризующееся инфильтрацией плазматических клеток в стромальную область эндометрия. Известно, что в норме плазматические клетки не обнаруживаются в эндометрии в течение менструального цикла – ни в первую, ни во вторую его фазу. Только лишь непосредственно перед менструацией и во время нее эти клетки могут находиться в эндометрии [1]. Клиническая значимость ХЭ долгие годы традиционно не вызывала беспокойства у клиницистов, так как превалировало мнение, что это незаметное заболевание протекает бессимптомно или лишь иногда проявляется незначительными и неспецифическими симптомами – чаще маточными белями, реже – болью в области таза или аномальным маточным кровотечением. По этой причине цели диагностики и лечения ХЭ долгое время не были до конца ясны, тем более ставилась под сомнение целесообразность проведения биопсии эндометрия при этом заболевании. Более того, состояние эндометрия недооценивалось, диагноз ХЭ выставлялся крайне редко и зачастую эмпирически. Однако в последние годы исследования эндометрия вообще и ХЭ в частности привлекают все больше внимания репродуктологов, а его состояние во многом определяет фертильность женщин. В настоящем обзоре авторы попытались сделать акценты на этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинических особенностях и лечении ХЭ с позиций нарушений репродуктивной функции женщин, а именно в ассоциации с повторными неудачами имплантации (ПНИ).

Эпидемиология и клинические характеристики бесплодия у пациенток с ХЭ

Распространенность ХЭ колеблется от 8 до 72% у женщин репродуктивного возраста [2]. Такое большое расхождение в результатах исследований объясняется относительно небольшими выборками пациенток, но главное – различиями в применяемых диагностических критериях.

Имеются данные, что с ХЭ ассоциировано несколько факторов риска. Еще в 1970 г. доказано, что даже кратковременное использование внутриматочной контрацепции может приводить к ХЭ, который сохраняется даже после удаления внутриматочной контрацепции [3]. Спустя полвека эти данные не подтвердились, но дополнились другими факторами риска. В более современных исследованиях в качестве предикторов ХЭ упоминают повторные роды, внутриматочные вмешательства и аномальные маточные кровотечения [4]. К гинекологическим заболеваниям, ассоциированным с развитием ХЭ, исследователи также относят: бактериальный вагиноз, полипы эндометрия и эндометриоз [5–7]. ХЭ, по-видимому, вносит весомый вклад в развитие бесплодия у пациенток с эндометриозом [6].

Взаимосвязь ХЭ и бесплодия сегодня уже неоспорима. Фактически у 2,8–56,8% женщин с бесплодием [2, 8], у 14–67,5% женщин с ПНИ [9–11] и у 9,3–67,6% женщин с привычным невынашиванием беременности гистологически подтвержден диагноз ХЭ [12, 13]. Убедительно показано, что при применении программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с ПНИ частота имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения значительно ниже при гистологически подтвержденном ХЭ, чем у женщин, у которых при ПНИ хронических воспалительных нарушений эндометрия не было (11,5% против 32,7%) [10].

Принимая во внимание такие высокие показатели распространенности, отметим, что ХЭ – это состояние, которое нельзя игнорировать, курируя женщину, страдающую бесплодием, а лечение ХЭ может значительно повысить фертильность и улучшить исходы беременности у пациенток с ПНИ.

Этиология ХЭ

На протяжении почти столетия среди ученых превалировало мнение, что полость матки стерильна в нормальных условиях. Считалось, что эта стерильность поддерживается системой эндоцервикса и шеечной слизи, которые обеспечивают непроницаемый барьер против проникновения бактерий из влагалища. Однако эта гипотеза опровергнута, и недавние исследования показали, что микроорганизмы обнаруживаются даже на эндометрии здоровых женщин [14, 15].

Кроме того, показано, что слизь шейки матки не полностью предотвращает проникновение бактерий из влагалища [16], а микроорганизмы проникают из влагалища в матку благодаря так называемому перистальтическому насосу матки, играющему важную роль в оплодотворении [17]. Таким образом, наличие микроорганизмов в матке уже не подвергается сомнению, и даже считается, что нарушение маточного биоценоза – основная причина ХЭ. В современных публикациях главным методом терапии настоящего заболевания, улучшающим репродуктивные исходы, считаются антибиотики [18]. Но интересным фактом является редкое обнаружение *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* в полости матки у пациенток с ХЭ [14, 19, 20], хотя именно инфекции, передаваемые половым путем, являются самой частой причиной острого воспаления эндометрия. В полости матки пациенток с ХЭ и пациенток с ХЭ в ассоциации с ПНИ чаще встречаются такие бактерии, как *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* и *Mycoplasma/Ureaplasma* spp. [14, 21, 22]. Таким образом, именно эти бактерии в настоящее время считаются возбудителями ХЭ (табл. 1, 2).

E. Cicinelli и соавт. [14], выполнив культуральное исследование ткани эндометрия у 438 пациенток с ХЭ, обнаружили патогены только у 73% (N=320) из них (см. табл. 1). Более того, из пациенток, у которых обнаружены патогенные бактерии как в вагинальном секрете, так и в ткани эндометрия, только у 32,6% культивировали один и тот же вид бактерий. Описанные результаты исследования позволяют предположить, что на основании оценки микробиоценоза влагалища невозможно предсказать микробиом эндометрия у пациенток с ХЭ. Более того, можно сделать уверенный вывод, что этиологической причиной развития ХЭ далеко не всегда является восходящая инфекция. Возникает закономерный вопрос о происхождении бактерий в полости матки. Также сообщалось, что вирус простого герпеса и цитомегаловирус могут вызывать эндометрит, способствующий развитию вторичного иммунодефицита и присоединению бактериальной инфекции.

Таблица 1. Возбудители ХЭ в образцах эндометрия женщин, перенесших гистероскопию по разным показаниям (N=320) [14]
Table 1. Causative agents of ChE in endometrial samples of women who underwent hysteroscopy for various indications (N=320)

Возбудитель	Абс.	%
E. coli	50	15,6
Streptococcus	122	38,1
Staphylococcus	20	6,25
E. faecalis	62	19,4
Chlamydia	12	3,75
Ureaplasma	44	13,75
Yeast	10	3,1
Всего	320	100

Таблица 2. Возбудители ХЭ в образцах эндометрия бесплодных женщин с ПНИ [21]
Table 2. Causative agents of ChE in endometrial samples of infertile women with PIF [21]

Возбудитель	n/N	%
Corynebacterium	10/142	7,0
Enterococcus	15/142	10,6
E. coli	14/142	9,9
K. pneumoniae	2/142	1,4
Streptococcus spp.	11/142	7,7
Staphylococcus spp.	12/142	8,4
C. trachomatis	2/142	1,4
N. gonorrhoeae	0/142	0
Mycoplasma	12/46	26,1
Ureaplasma	20/46	43,4

Недавние исследования также доказали наличие микроорганизмов в брюшине [15, 23]. Возможно ли, что бактерии из желудочно-кишечного тракта попадают в брюшину, а затем в матку через маточную трубу? Необходимы дальнейшие исследования для выяснения происхождения ХЭ и путей колонизации матки микроорганизмами.

Современные методы диагностики, такие как баркодирование ДНК, позволяют обнаруживать даже незначительное количество бактерий с высокой чувствительностью. Этот метод молекулярной идентификации позволяет по коротким генетическим маркерам в ДНК определять принадлежность организма к определенному таксону. Будучи высокочувствительным способом верификации инфекта, баркодирование показало, что бактериальная контаминация полости матки происходит даже в нормальных физиологических условиях [24, 25], а эндометрий здоровых фертильных женщин колонизирован как лактобациллами, так и другими бактериями [16, 25, 26]. Скорее всего, это означает, что присутствие других микроорганизмов помимо лактобацилл можно также считать физиологичным, и открытым остается вопрос не о количественном, а о качественном составе маточного биотопа в норме и при ХЭ.

Например, R. Fang и соавт. сообщили о более высоком уровне лактобактерий у пациенток с полипами эндометрия (38,6%) или полипами эндометрия и ХЭ (33,2%) по сравнению со здоровыми женщинами из контрольной группы (6,2%) [27]. Что уж говорить об обнаружении патогенных микроорганизмов в образцах эндометрия пациенток с гистологически подтвержденным ХЭ! По данным I. Moreno и соавт. (2018 г.), у 60% пациенток с ХЭ и у 56% женщин без ХЭ на эндометрии методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени выявлено 9 патогенов [28]. Эти результаты свидетельствуют о несогласованности в обнаружении микроорганизмов внутри полости матки при ХЭ, т.е. основным патогенетическим механизмом развития заболевания является не просто наличие определенных микроорганизмов в эндометрии, а нарушение их соотношения и нормального взаимодействия между микробиоценозом и тканевым иммунным ответом. В любом случае вклад внутриматочных микроорганизмов в возникновение ХЭ и механизм его прогрессирования требуют дальнейшего изучения.

Патогенетические механизмы влияния ХЭ на фертильность женщин

Воспаление эндометрия не может не отражаться на показателях местного гуморального и клеточного иммунитета (провоспалительные цитокины, лимфоциты). Например, известно, что интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1 и фактор некроза опухоли α изменены в менструальной крови у женщин с ХЭ [29], что может отражать миграцию, пролиферацию и апоптоз клеток. Таким образом, подобно другим хроническим воспалительным заболеваниям ХЭ нарушает функции различных клеток эндометрия, включая иммунные, эпителиальные и стромальные. Другой факт: в нормальном эндометрии B-лимфоциты составляют лишь небольшую часть (<1%) всех иммунных клеток, обнаруживаясь в основном в базальном слое, а при ХЭ B-лимфоциты не только инфильтрируют строму функционального слоя, но даже устремляются в просвет желез [30]. Инфильтрация B-лимфоцитами стромы функционального слоя эндометрия может быть связана с присутствием там плазматических клеток и поддерживается аберрантной экспрессией молекул адгезии и цитокинов (E-селектин, CXCL1 и CXCL13), которые способствуют экстравазации B-клеток. T-лимфоциты также представлены в эндометрии и распределены в основном между основанием крипт и мышечным слоем слизистой оболочки без зоны роста в центре (так называемые базальные лимфоидные скопления), а также разбросаны по строме и эпителиальным участкам. В отличие от периферической крови, 2/3 T-лимфоцитов эндометрия представляют собой клетки $CD8^+$ [31].

Влияние ХЭ на состав субпопуляций T-клеток остается неизвестным. Основным фенотипом естественных киллеров (NK) в эндометрии являются $CD56_{bright}CD16^-$, которые отличаются от NK-клеток $CD56_{dim}CD16^+$ в периферической крови [32]. Клетки $CD56_{bright}CD16^-$ эндометрия обладают низкой цитотоксичностью. Считается, что они играют важную роль в успешной имплантации, поскольку количество NK-клеток в строме в поздней секреторной фазе увеличивается на 30–40%. Недавние исследования показали, что обе субпопуляции NK-клеток ($CD56_{bright}CD16^-$ и $CD56^+CD16^-$) уменьшаются в эндометрии пациенток с ХЭ, если происходит увеличение $CD3^+$ [33]. Этот факт тесно связан с нарушением рецептивности матки у пациенток с ХЭ.

Для успешной имплантации и наступления беременности необходима нормальная пролиферация и дифференцировка эндометрия, регулируемая половыми стероидами через специфические рецепторы. Недавно показано, что ХЭ способствует аберрантной экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, значит, негативно влияет на децидуализацию ткани [34]. Авторы в опытах in vitro проводили индукцию децидуализации стромальных клеток эндометрия эстрадиолом и прогестероном в течение 13 дней, после чего оценили секрецию пролактина и белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста. Общее количество самих стромальных клеток эндометрия после индукции децидуализации значительно выше при ХЭ. Несмотря на это, продукция клетками изучаемых субстанций значительно уменьшена в материале, полученном от женщин с ХЭ, чем в контрольных образцах без воспалительных изменений [34]. Патогенетическую картину дополняют сведения, что при ХЭ повышается экспрессия Ki-67 (ядерный маркер пролиферации клеток), BCL2 и BAX (регулятор апоптоза) [35]. Сообщалось также, что у женщин с ХЭ наблюдается изменение сократительной активности матки как в периовуляторной, так и в середине лютеиновой фазы менструального цикла [36].

Обобщив данные исследователей об аномальных популяциях лимфоцитов, измененной рецепции к половым стероидным гормонам, нарушенном паттерне паракринных факторов, становится понятно, что ХЭ нарушает децидуализацию и индуцирует резистентность к прогестерону. В результате в клетках увеличивается потенциал к пролиферации при ухудшении дифференцировки, а в целом нарушается синхронное перистальтическое движение всей ткани эндометрия и даже миометрия в переходной зоне. Указанные факты могут быть связаны не только с симптомами ХЭ, такими как тазовая боль, аномальные маточные кровотечения, но и с ПНИ.

Выбор методов лечения ХЭ

В качестве основного метода лечения ХЭ во многих публикациях рассматривают антибиотики. Доксициклин, антибиотик широкого спектра действия, использующийся в стандартной терапии для профилактики внутриматочной инфекции после аборта, уже давно применяется во всем мире и включен в рекомендации многих стран для лечения ХЭ. Кроме доксициклина (200 мг/сут в течение 14 дней) рекомендуют применение комплекса ципрофлоксацин и метронидазол (каждый по 500 мг/сут в течение 14 дней). Обе терапевтические схемы показывают хороший клинический результат: эффективность доксициклина составляет 66,7–92,3%, а применение фторхинолона повышает эти цифры до 100% [10, 21]. Использование офлоксацина (по 400 мг/сут) в комбинации с тем же метронидазолом (500 мг/сут) в течение 14 дней увеличивало эффективность терапии до 99,1% [21].

Использование антибиотиков для терапии ХЭ, несмотря на нелогичность их применения при хроническом воспалении без симптомов интоксикации, лейкоцитоза, повышения C-реактивного белка, кажется многим авторам чуть ли не единственным направлением поиска оптимальной помощи. Разрабатываются схемы антибиотикотерапии в соответствии с микробным профилем эндометрия при ХЭ, как будто попытки привести область, имеющую биоценоз и в норме, к стерильности могут иметь убедительный успех и не возыметь патологических последствий. Так возникают поистине мощные назначения при обнаружении грамотрицательной флоры в матке – ципрофлоксацин (1000 мг/сут в течение 10 дней), а при грамположительной – амоксициллин + клавуланат (2 г/сут на 8 дней) [18]. При выявлении в эндометрии таких комменсалов, как *Mycoplasma* и *Ureaplasma urealyticum*, назначают джозамицин (2 г/сут в течение 12 дней), а при резистентности возбудителей к джозамицину назначают миноциклин (200 мг/сут в течение 12 дней). Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний США может быть назначена комбинация цефтриаксона (250 мг разово внутримышечно), доксициклина (200 мг/сут в течение 14 дней) и метронидазола (1000 мг/сут в течение 14 дней) [37].

При гистологическом контроле после такого дифференцированного подхода к выбору антибиотиков признаков ХЭ не обнаружено лишь у 28% пациенток после первого курса терапии. Авторы решили провести повторное лечение и считают, добились успеха у 23% женщин после 2-го и у 25% после 3-го (!) курса терапии. Остается только догадываться, какие побочные эффекты, включая антибиотикорезистентность, иммуносупрессию, бактериальный вагиноз и прочее, приобрели пациентки из исследованной когорты. Но фактически эти результаты указывают и на недостаточную эффективность лечения ХЭ антибиотиками [18].

Учитывая низкую эффективность антибиотикотерапии ХЭ, особенно в случаях резистентности возбудителей, бактериально-вирусной ассоциации либо вирусной этиологии хронического воспаления, необходимо расширить арсенал терапевтических возможностей препаратами, влияющими на другие патогенетические механизмы развития и поддержания ХЭ. Ключевым патогенетическим звеном формирования ХЭ является подробно описанное выше наличие вторичной локальной иммунной недостаточности, при которой нарушается продукция цитокинов. Если это так, то назначение антибиотиков лишь усугубляет эти процессы. Поиск выхода из этого терапевтического тупика следует искать, например, в применении цитокиновой терапии. Она позволяет воздействовать на хроническое воспаление путем нормализации взаимоотношений между микроорганизмами и тканевого иммунного ответа эндометрия.

Одним из эффективных представителей данного направления терапии является препарат Суперлимф, который представлен лекарственной формой комплекса природных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухоли, фактора ингибирования миграции макрофагов, трансформирующего фактора роста. В результате многочисленных исследований доказана иммуномодулирующая, антибактериальная и противовирусная активность препарата [38–40]. Включение в комплекс лечебных мероприятий препарата Суперлимф приводит к повышению продукции иммунными клетками НАДФН-оксидазы и NO-синтазы, результатом чего является совместная генерация активных форм кислорода и оксида азота – определяющих факторов противобактериальной и противовирусной защиты. У пациенток после применения цитокинотерапии Суперлимфом отмечалось статистически достоверное повышение Т-лимфоцитов, увеличение субпопуляции Т-хелперов и снижение содержания Т-супрессоров, повышение иммуноглобулина G, фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов [41]. Эти изменения способствуют повышению иммунологической резистентности пациенток к инфекциям. Стоить отметить и еще один очень важный аспект: после комплексной терапии нормальная микрофлора урогенитального тракта быстро восстанавливается, а монотерапия антибиотиками приводит к резкому снижению роста комменсалов, что сопровождается развитием дисбиотических нарушений [40].

Клинический случай

В клинику направлена пациентка М., 32 года, с 4 неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения в течение 2 лет в анамнезе и морфологически подтвержденным диагнозом ХЭ. Проведено необходимое обследование пациентки в полном объеме в соответствии с клинической ситуацией ПНИ. В результате гистеросальпингографии установлена нормальная проходимость маточных труб. Спермограмма партнера исключила мужской фактор. Произведена оценка гормонального профиля пациентки на основании определения концентраций фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и антимюллерова гормона в плазме. В частности, уровень фолликулостимулирующего гормона пациентки – 3,8 мМЕ/мл, антимюллерова гормона – 6 нг/мл, что позволило предположить возможность естественного зачатия. Гистероскопический диагноз «эндометрит» ставился на основании выявления картины полиповидных изменений эндометрия, микрополипов, отека стромы и диффузной гиперемии. Пайпель-биопсия эндометрия на 21-й день менструального цикла (у пациентки 28-дневный менструальный цикл) выявила очаговую и диффузную лимфоидно-клеточную инфильтрацию с наличием плазматических клеток, гистиоцитарных элементов и небольшого количества нейтрофилов, свидетельствующих о наличии ХЭ. При проведении бактериологического и иммуногистохимического исследований биоптатов эндометрия наряду с ПЦР-диагностикой выявлен широкий спектр микрофлоры полости матки. Микробиологический анализ выявил *E. faecalis*, которая в литературе описывается как один из наиболее частых этиологических факторов ХЭ. ПЦР выявила в биоптате наличие вируса Эпштейна–Барр, вируса папилломы человека высокого и среднего канцерогенного риска. Также отмечено снижение *Lactobacillus* spp. до 10^4 КОЕ/мл с преобладанием *Lactobacillus crispatus*. Иммуногистохимический анализ показал набухание и десквамацию эндотелия кровеносных сосудов вплоть до облитерации их просвета, что проявлялось выраженной экспрессией CD31 и свидетельствовало о склерозе сосудов эндометрия с соответствующим нарушением его функции, CD20 – 10 клеток, CD138 – 4 клетки, CD8 – 20. Таким образом, общий статус фертильности действительно подорван присутствием ХЭ микробно-вирусной этиологии, который и приводил к ПНИ.

На основании выявленных инфекционных агентов и результатов антибиотикограммы назначено соответствующее комплексное лечение, включающее стандартные режимы антибиотикотерапии, цитокиновую терапию 25 ЕД Суперлимф (комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов, по 1 суппозиторию вагинально 1 раз в сутки 10 дней, 3 курса, а также восстановление нормальной флоры пробиотиками.

Через 3 мес после начала терапии пациентка направлена на повторную пайпель-биопсию эндометрия на 21-й день менструального цикла для гистологического и микробиологического исследования, как описано ранее. Обследование показало, что комплексное лечение способствовало значительному снижению выраженности признаков эндометрита (CD20 – до 3 клеток, CD138 – 0 клеток, снижение выраженности экспрессии CD31), элиминации *E. faecalis*, нагрузки вирусов Эпштейна–Барр, папилломы человека высокого и среднего канцерогенного риска, а также достижению концентрации *Lactobacillus* spp. 10^7 КОЕ/мл. Затем для оценки эффективности лечения и хорошей рецептивности эндометрия пациентке предложено достичь беременности путем естественного зачатия. Пациентка сообщила о самопроизвольном зачатии через 4 мес регулярной половой жизни после лечения, которое привело к рождению ребенка массой тела 3180 г на 39-й неделе беременности с отличными оценками по шкале Апгар (8–9).

Заключение

Многочисленными исследованиями доказано, что ХЭ приводит к неудачам имплантации. В то время как считается, что этиология ХЭ в основном связана с микроорганизмами, обнаруживаемыми в матке, ключевые звенья патогенеза до конца не установлены, а микробиоценоз матки существует и в норме. Тем не менее уже появилась информация о том, что хроническое воспаление вызывает локальные иммунные изменения эндометрия, приводящие к дисрецепторному состоянию и нарушению децидуализации. У пациенток с ХЭ лечение антибиотиками может улучшить рецептивность матки и способствовать реализации репродуктивной функции. В отдельных клинических случаях рекомендован комплексный подход, включающий антибиотикотерапию, цитокиновую терапию и восстановление нормальной флоры, который может способствовать повышению иммунологической резистентности пациенток к инфекциям, улучшить рецептивность эндометрия и помочь восстановить репродуктивное здоровье, сохраняя нормальную микрофлору.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. *Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemistrical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. Am J Reprod Immunol 2011; 66: 410–5.*
2. *Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. Fertil Steril 2011; 96: 1451–6.*
3. *Moyer DL, Mishell DR Jr, Bell J. Reactions of human endometrium to the intrauterine device. I. Correlation of the endometrial histology with the bacterial environment of the uterus following short-term insertion of the IUD. Am J Obstet Gynecol 1970; 106: 799–809.*
4. *McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2015; 104: 927–31.*
5. *Beruchashvili M, Gogiashvili L, Datunashvili E, et al. Morphological peculiarities of endometrium in chronic endometritis associated with bacterial vaginosis. Georgian Med News 2010; 181: 59–63.*
6. *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: 289–95.*
7. *Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, et al. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: A possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 170: 152–6.*
8. *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: e12782.*
9. *Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: Prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. Fertil Steril 2016; 105: 106–10.*
10. *Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. Fertil Steril 2010; 93: 437–41.*

11. 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.
12. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. Fertil Steril 2011; 95: 1156–8.
13. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. Reprod Sci 2014; 21: 640–7.
14. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al. Chronic endometritis: Correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. Fertil Steril 2008; 89: 677–84.
15. 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.
16. 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.
17. Zervomanolakis I, Ott HW, Hadziomerovic D, et al. Physiology of upward transport in the human female genital tract. Ann N Y Acad Sci 2007; 1101: 1–20.
18. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. Hum Reprod 2015; 30: 323–30.
19. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB; PID Evaluation and Clinical Health Study Investigators. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. Clin Infect Dis 2004; 39: 990–5.
20. Polisseni F, Bambirra EA, Camargos AF. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. Gynecol Obstet Invest 2003; 55: 205–10.
21. 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.
22. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. Gynecol Obstet Invest 2009; 68: 108–15.
23. Campos GB, Marques LM, Rezende IS, et al. Mycoplasma genitalium can modulate the local immune response in patients with endometriosis. Fertil Steril 2018; 109: 549–60.
24. Fang RL, Chen LX, Shu WS, et al. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. Am J Transl Res 2016; 8: 1581–92.
25. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1–2 region of the 16S rRNA gene. PeerJ 2016; 4: e1602.
26. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. Am J Obstet Gynecol 2015; 212: 611.e1–9.
27. Fang RL, Chen LX, Shu WS, et al. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. Am J Transl Res 2016; 8: 1581–92.
28. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. Am J Obstet Gynecol 2018; 218: 602.e1–16.
29. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, et al. Interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. Fertil Steril 2014; 101: 242–7.
30. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. Mod Pathol 2010; 23: 1136–46.
31. Lee SK, Kim CJ, Kim DJ, Kang JH. Immune cells in the female reproductive tract. Immune Netw 2015; 15: 16–26.
32. King A. Uterine leukocytes and decidualization. Hum Reprod Update 2000; 6: 28–36.
33. Matteo M, Cicinelli E, Greco P, et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. Am J Reprod Immunol 2009; 61: 322–9.
34. Wu D, Kimura F, Zheng L, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. Reprod Biol Endocrinol 2017; 15: 16.
35. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. Am J Reprod Immunol 2013; 69 (5): 509–17.
36. Pinto V, Matteo M, Tinelli R, et al. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. Fertil Steril 2015; 103: 1049–52.
37. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: Pelvic Inflammatory Disease (PID). Centers for Disease Control and Prevention. June 4, 2015.
38. Юдина С.М. Цитокинотерапия в клинической практике. Человек и его здоровье. 2005; 1: 57–61 [Iudina S.M. Tsitokinoterapiia v klinicheskoi praktike. Chelovek i ego zdorov'e. 2005; 1: 57–61 (in Russian)].
39. Дядина К.С., Земсков А.М., Бережнова Т.А. и др. Перспективы иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний. Вестник новых медицинских технологий. 2020; 14 (2): 81–9 [Diadina K.S., Zemskov A.M., Berezhnova T.A., et al. Perspektivy immunoterapii gnoino-vospalitel'nykh zabolevanii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. 2020; 14 (2): 81–9 (in Russian)]. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16625
40. Хромова С.С., Ахмедов Х.Б. Комплексная терапия у пациентов со смешанными хламидийно-микоплазменными инфекциями. European Research. 2016; 3: 88–90 [Khromova S.S., Akhmedov Kh.B. Kompleksnaia terapiia u patsientov so smeshannymi khlamidiino-mikoplazmennymi infektsiiami. European Research. 2016; 3: 88–90 (in Russian)].
41. Хакназарова М.А. Эффективность применения цитокинов при лечении послеродового эндометрита у пациенток с инфекцией, передающейся половым путем. Вестник Авиценны. 2010; 4: 86–91 [Khaknazarova M.A. Effektivnost' primeneniia tsitokinov pri lechenii poslerodovogo endometrita u patsientok s infektsiei, peredaiushcheisia polovym putem. Vestnik Avitsenny. 2010; 4: 86–91 (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. 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 – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ морфологии человека». E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Силантьева Елена Сергеевна – д-р мед. наук, зам. глав. врача по реабилитации КГ «Лапино». E-mail: e.silantieva@mcclinics.ru

Орехов Роман Евгеньевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: romanorekhovv@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

Лагутина Елена Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: lagutina_e.v@mail.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.), People's Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru

Liliia R. Toktar – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia. E-mail: toktarly@yandex.ru

Liudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Elena S. Silant'eva – D. Sci. (Med.), Lapino Clinical Hospital. E-mail: e.silantieva@mcclinics.ru

Roman E. Orekhov – Assistant, People's Friendship University of Russia. E-mail: romanorekhovv@yandex.ru

Pavel A. Semenov – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: x.pavel.semenov.x@gmail.com

Elena V. Lagutina – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: lagutina_e.v@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.10.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021